

ATUALIDADES EM  
**NEFROLOGIA**  
**7**

Jenner Cruz  
Helga Maria Mazzarolo Cruz  
Rui Toledo Barros



**sarvier**

ATUALIDADES EM  

---

NEFROLOGIA

— 7 —

## ATUALIDADES EM NEFROLOGIA 7

### Coordenadores

Jenner Cruz  
Helga Maria Mazzarolo Cruz  
Rui Toledo Barros

### Comissão Editorial

Jenner Cruz  
Maria Almerinda Vieira Ferreira Ribeiro Alves  
Ita Pfeferman Heilberg  
José Roberto Coelho da Rocha  
José Hermógenes Rocco Suassuna  
Vitor Augusto Soares<sup>†</sup>  
Elizabeth De Francesco Daher

### Projeto Gráfico/Capa

CLR Balieiro Editores Ltda.

### Fotolitos

Gráfica Ave Maria Ltda.

### Impressão/Acabamento

Gráfica Ave Maria Ltda.

### Direitos Reservados

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



Sarvier Editora de Livros Médicos Ltda.  
Rua Dr. Amâncio de Carvalho nº 459  
CEP 04012-090 Telefax (11) 5571-3439  
E-mail: sarvier@uol.com.br  
São Paulo - Brasil

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

Atualidades em nefrologia 7 / coordenadores Jenner Cruz, Helga Maria Mazzarolo Cruz, Rui Toledo Barros ; comissão editorial Jenner Cruz ... [et al.]. -- São Paulo : SARVIER, 2002.

Vários colaboradores.

Bibliografia.

ISBN 85-7378-127-0

1. Nefrologia 2. Rins - Doenças I. Cruz, Jenner. II. Cruz, Helga Maria Mazzarolo. III. Barros, Rui Toledo.

02-4718

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

— 7 —

Coordenadores

JENNER CRUZ

HELGA MARIA MAZZAROLO CRUZ

RUI TOLEDO BARROS

Comissão Editorial

Jenner Cruz

Maria Almerinda Vieira Ferreira Ribeiro Alves

Ita Pfeferman Heilberg

José Roberto Coelho da Rocha

José Hermógenes Rocco Suassuna

Vitor Augusto Soares<sup>†</sup>

Elizabeth De Francesco Daher



**sarvier**

Sarvier Editora de Livros Médicos Ltda.  
Rua Dr. Amâncio de Carvalho nº 459  
CEP 04012-090 Telefex (11) 5571-3439  
E-mail: sarvier@uol.com.br  
São Paulo - Brasil

São Paulo - 2002 - Brasil

## COLABORADORES



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

**Álvaro Pacheco e Silva Filho** – Professor Livre-Docente e Coordenador do Curso de Pós-Graduação da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP – EPM). Pesquisador do CNPq.

**Américo Lourenço Cuvello Neto** – Doutor em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente do Grupo de Insuficiência Renal Aguda do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**Antonio Marmo Lucon** – Professor Associado da Disciplina de Urologia do Departamento de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**Aparecido Bernardo Pereira** – Doutor em Medicina. Professor Adjunto da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo.

**Benedito Jorge Pereira** – Pós-Graduando da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico do Serviço de Nefrologia do Hospital Brigadeiro.

**Carlos Abaeté de los Santos** – Professor Titular do Departamento de Medicina Interna da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Mestre em Nefrologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

**Carlos A. Marcílio de Souza** – Livre-Docente e Professor Titular e Coordenador da Pós-Graduação em Medicina Interna da Escola Bahiana de Saúde Pública da Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências e do Serviço de Nefrologia do Hospital Espanhol, Salvador, Bahia.

**Carlos Eduardo Poli de Figueiredo** – Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Doutor em Medicina (PhD) pela Universidade de Oxford – Inglaterra.

**Carlos Eduardo Pompilio** – Médico Assistente do Serviço de Clínica Geral e Propedêutica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Doutor em Medicina pelo Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**Celso Gromatzky** – Professor Assistente Doutor da Divisão de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**Charles Rodrigues** – Médico Geriatra e Delegado Regional do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo – Sorocaba.

**Cibele Isaac Saad Rodrigues** – Professor Titular da Disciplina de Nefrologia do Centro de Ciências Médicas e Biológicas da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC/SP) – Sorocaba. Mestre e Doutor em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP – EPM). Presidente da Comissão de Ética do Conjunto Hospitalar de Sorocaba. Diretor Geral do Centro de Ciências Médicas e Biológicas da PUC/SP.

**Claudia de Oliveira Guimarães Mendonça** – Nutricionista do Ambulatório de Litíase Renal da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP – EPM). Mestre em Nutrição pela UNIFESP – EPM. Doutoranda em Nutrição pela UNIFESP – EPM.

**Clotilde Druck Garcia** – Doutor em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Professor Adjunto de Nefrologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA).

- Cristina Martins** – Professor Assistente de Clínica Médica-Nefrologia da Pontifícia Universidade Católica (PUC) do Paraná. Diretor do Curso de Nutrição da PUC – Paraná.
- Cristina Viegas Vallinoto** – Especialista em Nefrologia Pediátrica. Nefrologista da Equipe de Nefrologia e Transplante do Hospital Offir Loyola.
- David Saitovitch** – Professor Adjunto de Medicina Interna, Serviço de Nefrologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). PhD em Imunologia e Transplante pela Universidade de Oxford – Inglaterra.
- Décio Mion Júnior** – Livre-Docente e Professor Associado da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Chefe da Unidade de Hipertensão do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da FMUSP.
- Denise Cantarelli Machado** – Professor do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Mestre em Genética pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). PhD em Imunologia pela Universidade de Sheffield – Inglaterra.
- Dino Martini Filho** – Professor Assistente do Departamento de Patologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Mestre em Medicina pela Universidade de São Paulo.
- Edna Regina Silva Pereira** – Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás.
- Elizabeth De Francesco Daher** – Professor Adjunto do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal do Ceará. Mestre e Doutor em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
- Emerson Quintino de Lima** – Doutor em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico Assistente do Grupo de Insuficiência Renal Aguda do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da FMUSP.
- Emir Mendonça Lima Verde** – Professor Adjunto do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.
- Enio Marcio Maia Guerra** – Professor Auxiliar de Ensino da Disciplina de Nefrologia do Centro de Ciências Médicas e Biológicas da Pontifícia Universidade de São Paulo – Sorocaba. Conselheiro do Conselho Regional de Medicina de Sorocaba.
- Erika Arai Furusawa** – Mestre em Pediatria pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médica Assistente da Unidade de Nefrologia Pediátrica do Instituto da Criança “Prof. Pedro de Alcantara” do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
- Fernando Antonio de Almeida** – Professor Titular da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina de Sorocaba, Centro de Ciências Médicas e Biológicas da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo.
- Florencia M. Barbé-Tuana** – Bioquímica pela Universidade de la Republica, Uruguai. Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Nefrologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).
- Francisco Agenor Araújo Lima Verde** – Acadêmico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.
- Frederico Araújo Lima Verde** – Acadêmico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.
- Frederico Ruzany** – Professor Adjunto da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Médico da Kidney Assistance/Clínica de Doenças Renais de Serviços Hospitalares.
- Gianna Mastroianni Kirsztajn** – Professor Afiliado da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP – EPM). Coordenadora do Ambulatório de Glomerulonefrites da UNIFESP – EPM.
- Gisela Rufino Oliveira** – Ex-Residente da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina do ABC. Pós-Graduada da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP – EPM).
- Giuliana Patriarca** – Doutoranda do Curso de Pós-Graduação do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.
- Helga Maria Mazzarolo Cruz** – Livre-Docente de Clínica Médica e Professor Associado Aposentado da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
- Heloísa Cattini** – Doutor em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP – EPM). Nefropediatra do Hospital e Maternidade Santa Joana.
- Horácio José Ramalho** – Professor Assistente da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Medicina da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP). Nefrologista do Instituto de Urologia e Nefrologia de São José do Rio Preto. Coordenador da Unidade de Transplante Renal do Centro Interdepartamental de Transplantes (CINTRANS) da FAMERP/FUNFARME.
- Hugo Abensur** – Doutor em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico Assistente do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da FMUSP.
- Ieda Maria Longo** – Professor Adjunto da Disciplina de Imunologia do Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP – EPM).

**Irene de Lourdes Noronha** – Doutor em Imunologia de Transplantes pela Universidade de Heidelberg – Alemanha. Médico Assistente Doutor da Disciplina de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. *Staff* da Clínica de Nefrologia do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo. Coordenadora do Programa Clínico de Transplantes de Pâncreas-Rim do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo e Hospital Israelita Albert Einstein.

**Irina Antunes** – Doutor em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e Médica Colaboradora do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da FMUSP.

**Israel Nussenzweig** – Professor Livre-Docente de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**Ita Pfeferman Heilberg** – Professor Adjunto da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP – EPM). Mestre em Nefrologia pela UNIFESP – EPM. Coordenadora do Ambulatório de Litíase Renal da UNIFESP – EPM.

**Ivan Carlos Ferreira Antonello** – Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Mestre em Nefrologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Doutor em Medicina pela PUCRS.

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

**João Izuk Suh** – Ex-Residente da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina do ABC. Médico Nefrologista do Hospital Estadual de Santo André – SP.

**Joel Cláudio Heimann** – Professor Associado da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Chefe do Setor de Hipertensão Experimental do Laboratório de Fisiopatologia Renal da Disciplina de Nefrologia.

**José A. Moura Júnior** – Mestrando de Medicina Interna da Escola Bahiana de Saúde Pública da Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências. Médico do Serviço de Nefrologia Senhor do Bonfim de Feira de Santana – Bahia.

**José Hermógenes Rocco Suassuna** – Professor Adjunto da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Médico Intensivista do Centro de Terapia Intensiva do Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense (UFF). Médico da Kidney Assistance/Clínica de Doenças Renais de Serviços Hospitalares.

**José Luiz de Carvalho** – Pós-Graduando em Mestrado da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Médico Intensivista da Unidade de Pacientes Graves do Instituto Fernandes Figueira da FIOCRUZ.

**José Nery Praxedes** – Professor Assistente Doutor da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

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

**Júlio César Martins Monte** – Doutor em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP – EPM).

**Júlio Toporovski** – Professor Titular de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Coordenador da Unidade de Nefrologia Pediátrica.

**Katia R. Neves** – Pós-Graduanda em Nefrologia para Doutorado da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**Lara Cheidde** – Professor Auxiliar da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Fundação do ABC. Mestre em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP – EPM). Pós-Graduanda em Nefrologia para Doutorado da UNIFESP – EPM.

**Lilian Gandolpho** – Doutor em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP – EPM). Médica do Ambulatório de Litíase Renal da Disciplina de Nefrologia da UNIFESP – EPM.

**Luciano Krug** – Biólogo. Mestre em Genética pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Nefrologia da UFRGS.

**Luciano Vasquez Pinto** – Professor Adjunto de Nefrologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Diretor Médico da CLINEF/Nefrologia Santa Teresa do Rio de Janeiro.

**Lucimary de Castro Sylvestre** – Coordenadora da Unidade de Diálise Peritoneal do Centro de Nefrologia Pediátrica do Paraná.

**Luiz Cláudio Arantes** – Mestre em Nefrologia. Médico do Serviço de Nefrologia do Hospital Universitário de Santa Maria – RS (UFSM).

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

**Luiz Antonio Miorin** – Professor Adjunto da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

**Manoel Ricardo Aguirre de Almeida** – Médico Nefrologista do Hospital Santa Cruz – Niterói. Mestrando em Nefrologia pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

**Manuel Carlos Martins de Castro** – Mestre e Doutor em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Professor Colaborador da Disciplina de Nefrologia da FMUSP.

**Marcelino de Souza Durão Júnior** – Doutor em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP/EPM).

**Maria Alice Dotta** – Bióloga. Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Nefrologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

**Maria Alice Sperto Ferreira** – Nefrologista do Instituto de Urologia e Nefrologia de São José do Rio Preto. Doutor em Medicina pela Universidade de Birmingham – UK. Nefrologista da Fundação Faculdade Regional de Medicina (FUNFARME) e da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP).

**Maria Almeirinda Vieira Ferreira Ribeiro Alves** – Professor-Doutor Assistente do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

**Maria Cristina Ribeiro de Castro** – Doutor em Nefrologia. Médica Assistente da Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**Maria Eugênia Fernandes Canziani** – Professor Afiliado de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP – EPM). Coordenadora da Unidade de Diálise da Fundação Oswaldo Ramos.

**Maria Helena Vaisbich** – Doutor em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP – EPM). Médica Assistente da Unidade de Nefrologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**Maria Margarida Galvão** – Doutor em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médica Assistente da Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da FMUSP.

**Mariana Faucz Munhoz da Cunha** – Nefropediatra da Unidade de Enurese e Distúrbios Miccionais do Centro de Nefrologia Pediátrica do Paraná.

**Maria Regina Araújo** – Doutor em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médica Nefrologista do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo.

**Marília Bahiense Oliveira** – Mestre em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Pós-Graduanda para Doutorado da Disciplina de Nefrologia da FMUSP.

**Marina Harume Imanishe** – Médica. Pós-Graduanda da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

**Mario Abbud Filho** – Professor Adjunto da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Medicina da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP). Diretor do Laboratório de Imunologia de Transplante do Instituto de Urologia e Nefrologia de São José do Rio Preto. Diretor do Centro Interdepartamental de Transplantes (CINTRANS) da FAMERP/FUNFARME.

**Maristela Carvalho da Costa** – Doutor em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médica Responsável pela Unidade de Terapia Intensiva do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da FMUSP.

**Miguel Carlos Riella** – Professor Titular de Clínica Médica-Nefrologia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

**Miguel Luís Graciano** – Pós-Graduando em Nefrologia para Doutorado pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Nefrologista do Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense – Niterói. Nefrologista do Hospital Geral de Bonsucesso – Rio de Janeiro.

**Myrthes Anna Maragna Toledo Barros** – Doutor em Microbiologia e Imunologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP – EPM). Médica Supervisora do Serviço de Imunologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

**Nelson Afonso Lutaif** – Mestre em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

**Niels Olsen Saraiva Câmara** – Nefrologista e Pesquisador da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP – EPM).

**Nilzete Liberato Bresolin** – Pediatra Especialista em Nefrologia e Terapia Intensiva. Membro Efetivo do Departamento de Nefrologia da Sociedade Brasileira de Nefrologia. Nefrologista e Intensivista do Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis – SC. Pós-Graduanda para Mestrado em Ciências Médicas da Universidade Federal da Santa Catarina.

**Norberto Antonio Freddi** – Pediatra Especialista em Neonatologia e Terapia Intensiva. Chefe da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Brigadeiro – São Paulo. Vice-Presidente da Associação Médica de Intensivistas do Brasil.

**Olberes Vitor Braga de Andrade** – Professor Assistente do Departamento de Pediatria da Santa Casa do Setor de Nefrologia Pediátrica. Mestre em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP – EPM). Doutor em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

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

**Oscar Fernando Pavão dos Santos** – Professor Livre-Docente da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP – EPM).



**Patrícia Ferreira Abreu** – Doutor em Nefrologia pela Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP – EPM).

**Patrícia Malafronte** – Pós-Graduada para Mestrado da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

**Pedro José de Mattos Patrício Filho** – Médico do Serviço de Nefrologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Chefe de Clínica da CLINEF/Nefrologia Santa Teresa do Rio de Janeiro.

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

**Regina Célia R. Moraes Abdulkader** – Doutor em Fisiologia pelo Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo. Médica Assistente do Grupo de Insuficiência Renal Aguda do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

**Rejane de Paula Menezes** – Chefe do Serviço de Nefrologia Pediátrica do Hospital Infantil Pequeno Príncipe de Curitiba. Diretor Clínico do Centro de Nefrologia Pediátrica do Paraná.

**Roberto Flávio Silva Pecoits-Filho** – Doutor em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Fellow do Instituto Karolinska, Estocolmo – Suécia.

**Rodrigo Bueno de Oliveira** – Médico Residente de 2<sup>a</sup> ano de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

**Rogério Barbosa de Deus** – Médico dos Ambulatórios de Litíase Renal e de Glomerulonefrites da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP – EPM). Mestre em Nefrologia pela UNIFESP – EPM. Nefrologista da Clínica Pronéfron – SP e do Hospital Metropolitano – SP.

**Ronaldo d'Ávila** – Professor Assistente da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina de Sorocaba do Centro de Ciências Médicas e Biológicas da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo.

**Ronaldo Roberto Bérغامo** – Professor Titular da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina do ABC – SP.

**Rosa Maria A. Moysés** – Doutor em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médica Colaboradora do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da FMUSP.

**Rui Alberto Gomes** – Professor Assistente da Disciplina de Clínica Médica do Curso de Medicina da Universidade de Mogi das Cruzes.

**Rui Toledo Barros** – Professor Assistente Doutor da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

**Sami Arap** – Professor Titular da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

**Sandra Balieiro Abrahão** – Doutor em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médica do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da FMUSP.

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

**Tais Tinucci** – Doutor em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Professor da Faculdade de Educação Física da Universidade de São Paulo.

**Thales De Brito** – Professor Emérito de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

**Valter Duro Garcia** – Diretor da Unidade de Transplante Renal e Coordenador de Transplantes da Santa Casa de Porto Alegre.

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

**Vera Hermina Kalika Koch** – Mestre e Doutor em Medicina. Chefe da Unidade de Nefrologia Pediátrica do Instituto da Criança “Prof. Pedro de Alcântara” do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

**Viktoria Woronik** – Professor Assistente Doutor da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

†**Vitor Augusto Soares** – Livre-Docente e Professor Adjunto da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínicas Médicas da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista.

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

**Yassuhiko Okay** – Professor Titular do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

**Yvoty Alves dos Santos Sens** – Professor Adjunto da Disciplina de Nefrologia e Chefe da Clínica Nefrológica da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

**Zulma Fernandes Peixinho** – Professor Adjunto da Disciplina de Imunologia do Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP – EPM).

# PREFÁCIO



É com imenso orgulho e alegria que, em nome da Sociedade Brasileira de Nefrologia, faço a apresentação de mais um volume de "Atualidades em Nefrologia": o de número 7.

A feliz idéia dos integrantes do Departamento de Nefrologia Clínica da SBN, com o propósito de difundir informações atuais de diversos setores de nossa Especialidade, nascida em 15 de maio de 1987 e concretizada com o primeiro volume desta coleção publicado em 1988, tornou-se, ao longo destes 14 anos, um dos principais instrumentos de ensino continuado em Nefrologia no Brasil.

Não poderia deixar de agradecer ao Professor Jenner Cruz, presente na elaboração de todos os sete volumes da série "Atualidades em Nefrologia", que com sua reconhecida determinação, competência e dedicação conseguiu aglutinar renomados colegas nefrologistas em torno desta obra, o que já é garantia de excelência e seriedade.

Este volume 7 conta com mais de meia centena de artigos abordando tópicos das diversas áreas de nossa Especialidade, da pesquisa básica à prática clínica nefrológica, passando por diferentes setores pertinentes ao nosso envolvimento profissional. Este livro foi concebido para apresentar ao leitor uma revisão atualizada de vários aspectos da ciência nefrológica, resultando em mais informação e melhor formação médica, fundamentais para a melhoria da excelente qualidade profissional dos nefrologistas brasileiros.

Antevejo o sucesso e a grande valia deste livro, coroando o empreendimento dos Editores, dos colegas do Departamento de Nefrologia Clínica e de seus colaboradores. Nossos parabéns e o agradecimento da comunidade nefrológica.

João Egídio Romão Júnior  
Presidente da Sociedade Brasileira de Nefrologia

# APRESENTAÇÃO



ATUALIDADES EM NEFROLOGIA 7 nos trouxe alegria e tristeza. Alegria por termos conseguido reunir, graças aos nossos colaboradores, 57 excelentes capítulos, abrangendo vários segmentos da Nefrologia, escritos por 118 autores e co-autores, de forma didática e precisa, e tristeza por termos perdido o Professor Vitor Augusto Soares, que havia tomado proeminente parte ativa na seleção destes temas.

O Prof. Vitor havia se comprometido a escrever três capítulos e pretendia participar ativamente da leitura inicial dos trabalhos enviados, porém o agravamento de seu estado físico e sua morte prematura, em dezembro de 2001, o impediram. Profundo conhecedor do mecanismo íntimo da gênese das glomerulopatias e em particular da glomerulopatia membranosa idiopática, o Prof. Vitor deixará uma lacuna importante na Nefrologia, não só em Botucatu onde era Professor, mas em todo o Brasil. Ficamos também contentes em saber que sua produção científica continua sendo publicada (Jornal Brasileiro de Nefrologia 24:40-47, 2002).

Pela primeira vez, o livro foi dividido em 13 seções correspondentes às principais divisões da Nefrologia, para facilitar a sua consulta. Nas edições anteriores, os capítulos já seguiam uma certa ordem semelhante. A divisão atual, acertada na reunião da Comissão Editorial, entretanto, não é perfeita, pois alguns trabalhos poderiam ser colocados em outras seções por abrangerem diferentes tópicos da Nefrologia. No Atualidades em Nefrologia 8, procuraremos aperfeiçoar esta divisão.

Finalmente, agradecemos a todos os que contribuíram para a realização desta obra, em particular aos meus colaboradores mais diretos, Helga Maria Mazzarolo Cruz e Rui Toledo Barros, à Comissão Editorial e particularmente à Sarvier Editora de Livros Médicos Ltda. por editar um livro com tanto carinho e perfeição.

Jenner Cruz

# CONTEÚDO

## SEÇÃO 1

### SEMIOLOGIA E PRÁTICA NEFROLÓGICA

1. EQUILÍBRIO ÁCIDO-BÁSICO: DA TEORIA DA DISSOCIAÇÃO ELETROLÍTICA À GASOMETRIA MODERNA ..... 3  
Carlos Eduardo Pompilio
2. MARCADORES URINÁRIOS DE IMUNIDADE NO ESTUDO DAS NEFROPATIAS ..... 19  
Manoel Ricardo Aguirre de Almeida  
José Hermógenes Rocco Suassuna
3. AVALIAÇÃO DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS EM NEFROLOGIA ..... 27  
Carlos A. Marcílio de Souza  
José A. Moura Júnior  
Marília Bahiense Oliveira
4. AVALIAÇÃO CRÍTICA DE MÉTODOS DIAGNÓSTICOS ..... 37  
Carlos A. Marcílio de Souza  
José A. Moura Júnior  
Marília Bahiense Oliveira
5. ASPECTOS BIOÉTICOS EM NEFROLOGIA ..... 46  
Cibele Isaac Saad Rodrigues  
Charles Rodrigues  
Enio Marcio Maia Guerra
6. ANDROPAUSA ..... 54  
Antonio Marmo Lucon  
Celso Gromatzky  
Sami Arap
7. O SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA INTRA-RENAL ..... 62  
Irene de Lourdes Noronha  
Miguel Luís Graciano

## SEÇÃO 2

### GLOMERULOPATIAS

8. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DAS GLOMERULONEFRITES NO BRASIL ..... 73  
Marília Bahiense Oliveira  
Patrícia Malafronte  
Rui Toledo Barros
9. GLOMERULOPATIAS FAMILIARES ..... 78  
Patrícia Ferreira Abreu  
Gianna Mastroianni Kirsztajn  
Aparecido Bernardo Pereira
10. MICOFENOLATO MOFETIL EM GLOMERULONEFRITES PRIMÁRIAS ..... 84  
Viktoria Woronik
11. GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA LÚPICA: CONSIDERAÇÕES ATUAIS ..... 87  
Irina Antunes  
Rui Toledo Barros
12. GLOMERULOPATIA ESQUISTOSSOMÓTICA ..... 91  
Israel Nussenzveig  
Thales De Brito
13. NEFROPATIA DO CALAZAR ..... 102  
Emir Mendonça Lima Verde  
Frederico Araújo Lima Verde  
Francisco Agenor Araújo Lima Verde
14. GLOMERULONEFRITE ASSOCIADA AO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA HUMANA ..... 110  
Omar da Rosa Santos

### SEÇÃO 3

#### TUBULOPATIAS

15. EFEITOS TUBULARES DOS  
IMUNOSSUPRESSORES ..... 135  
Maristela Carvalho da Costa  
Américo Lourenço Cuvello Neto  
Benedito Jorge Pereira

### SEÇÃO 4

#### INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA

16. ESCORES PROGNÓSTICOS NA  
INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA ..... 151  
Emerson Quintino de Lima  
Luis Yu
17. DISTÚRBIOS DA IMUNIDADE NA  
INSUFICIÊNCIA DE MÚLTIPLOS  
ÓRGÃOS E SISTEMAS ..... 159  
José Hermógenes Rocco Suassuna  
José Luiz de Carvalho
18. CANAIS DE POTÁSSIO E  
CIRROSE HEPÁTICA:  
UMA NOVA PERSPECTIVA  
FISIOPATOLÓGICA ..... 173  
Júlio César Martins Monte  
Marcelino de Souza Durão Jr.  
Oscar Fernando Pavão dos Santos

### SEÇÃO 5

#### INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

19. DOENÇAS CARDIOVASCULARES  
NA INSUFICIÊNCIA RENAL  
CRÔNICA ..... 181  
Maria Eugênia F. Canziani
20. HIPERTENSÃO ARTERIAL COMO  
CAUSA RELEVANTE DE  
INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA ..... 187  
Edna Regina Silva Pereira  
José Nery Praxedes
21. ANÁLISE CRÍTICA DAS DIETAS  
EMPREGADAS NAS DIVERSAS  
FASES DA INSUFICIÊNCIA  
RENAL CRÔNICA ..... 195  
Miguel Carlos Riella  
Cristina Martins

### SEÇÃO 6

#### DIÁLISE

22. HEMODIÁLISE PROLONGADA NO  
TRATAMENTO DE PACIENTES COM  
INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA ..... 207  
Frederico Ruzany  
José Hermógenes Rocco Suassuna
23. NOVAS SOLUÇÕES DE DIÁLISE  
PERITONEAL ..... 218  
Roberto F. S. Pecoits-Filho  
Maria Regina Araújo  
Hugo Abensur
24. REUSO DE DIALISADORES  
CAPILARES ..... 226  
Pedro José de Mattos Patrício Filho  
Luciano Vasquez Pinto
25. DECODIFICANDO O PADRÃO  
“ANEMIA DE DOENÇA  
CRÔNICA” EM DIÁLISE. DEFICIÊNCIA  
FUNCIONAL OU BLOQUEIO  
INFLAMATÓRIO DO FERRO? ..... 232  
Carlos Abaeté de los Santos  
Ivan Carlos Ferreira Antonello  
Carlos Eduardo Poli de Figueiredo
26. ATEROSCLEROSE EM PACIENTES  
RENAIS CRÔNICOS DIALISADOS ..... 237  
Ronaldo D’Ávila  
Enio Marcio Maia Guerra  
Fernando Antonio de Almeida
27. ALTERAÇÕES LIPÍDICAS CRÔNICAS  
E AGUDAS NA HEMODIÁLISE E NA  
DIÁLISE PERITONEAL  
AMBULATORIAL CONTÍNUA ..... 247  
Jenner Cruz  
Helga Maria Mazzarolo Cruz  
Rui Alberto Gomes
28. HEPATITE C EM PACIENTES EM  
HEMODIÁLISE: PREVALÊNCIA,  
DIAGNÓSTICO, ANÁLISE  
GENOTÍPICA E OPÇÕES  
TERAPÊUTICAS ..... 252  
Luciano Krug  
Maria Alice Dotta  
David Saitovitch
29. HEMODIÁLISE DIÁRIA ..... 263  
Manuel Carlos Martins de Castro

## SEÇÃO 7

### TRANSPLANTE RENAL

30. TERAPIA GÊNICA EM TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS: ESTADO ATUAL E PERSPECTIVAS FUTURAS ..... 271  
Florença M. Barbé-Tuana  
Denise Cantarelli Machado  
David Saitovitch
31. TRANSFUSÃO E TRANSPLANTE: EVOLUÇÃO DO ALOENXERTO RENAL ..... 282  
Maria Margarida Galvão  
Ieda Maria Longo  
Zulma Fernandes Peixinho
32. EVOLUÇÃO A LONGO PRAZO DO DOADOR DE RIM ..... 289  
Yvoty Alves dos Santos Sens  
Luiz Antonio Miorin  
Pedro Jabur
33. MONITORIZAÇÃO IMUNOLÓGICA DO ENXERTO RENAL ..... 294  
Niels Olsen Saraiva Câmara  
Álvaro Pacheco e Silva Filho
34. PROCESSO DOAÇÃO-TRANSPLANTE ..... 301  
Valter Duro Garcia
35. INFECÇÕES VIRAIS EMERGENTES NO PÓS-TRANSPLANTE RENAL ..... 311  
Maria Cristina Ribeiro de Castro  
Marina Harume Imanishe
36. USO TERAPÊUTICO DOS NOVOS AGENTES BIOLÓGICOS EM TRANSPLANTE RENAL ..... 320  
Mario Abbud Filho  
Maria Alice Sperto Ferreira  
Horácio José Ramalho

## SEÇÃO 8

### DOENÇA ÓSSEA E NEFROLOGIA

37. DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM PACIENTES COM NEFRITE LÚPICA EM USO CRÔNICO DE CORTICÓIDE ..... 329  
Rogério Barbosa de Deus  
Gianna Mastroianni Kirsztajn  
Ita Pfeferman Heilberg

38. ARTERIOLOPATIA URÊMICA CALCIFICANTE (CALCIFILAXIA) ..... 333  
Katia R. Neves  
Vanda Jorgetti  
Rosa Maria A. Moysés

## SEÇÃO 9

### CALCULOSE RENAL

39. ATUALIZAÇÃO NAS RECOMENDAÇÕES DIETÉTICAS PARA LITÍASE RENAL ..... 339  
Cláudia O. G. Mendonça  
Alessandra C. Baxmann  
Ita Pfeferman Heilberg
40. ABORDAGEM ULTRA-SONOGRÁFICA E CINTILOGRÁFICA DA UROLITÍASE OBSTRUTIVA ..... 344  
Lilian Gandolpho  
Lara Cheidde  
Ita Pfeferman Heilberg

## SEÇÃO 10

### NEFROLOGIA PEDIÁTRICA

41. DISFUNÇÕES DO APARELHO URINÁRIO INFERIOR NA INFÂNCIA ..... 351  
Rejane de Paula Meneses  
Mariana Fauz Munhoz da Cunha
42. TUBULOPATIAS CONGÊNITAS NA INFÂNCIA. ATUALIZAÇÃO EM CISTINOSE NEFROPÁTICA E SÍNDROME DE BARTTER ..... 360  
Maria Helena Vaisbich  
Vera H. Koch
43. GLOMERULOESCLEROSE SEGMENTAR E FOCAL PRIMÁRIA NA INFÂNCIA ..... 371  
Olberes Vitor Braga de Andrade  
Dino Martini Filho  
Júlio Toporovski
44. INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA NO PERÍODO NEONATAL ..... 386  
Nilzete Liberato Bresolin  
Norberto Antonio Freddi

45. DIÁLISE PERITONEAL EM CRIANÇAS ..... 397

Rejane de Paula Meneses  
Lucimary de Castro Sylvestre

46. IMUNOSSUPRESSÃO NO  
TRANSPLANTE RENAL PEDIÁTRICO ..... 413

Clotilde Druck Garcia  
Viviane Rocha de Barros  
Valter Duro Garcia

47. DISTÚRBIOS METABÓLICOS NA  
NEFROLITÍASE EM PEDIATRIA ..... 426

Cristina Viegas Vallinoto  
Heloísa Cattini

48. HIPERTENSÃO RENOVASCULAR  
NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA ..... 432

Erika Arai Furusawa  
Vera H. K. Koch  
Yassuhiko Okay

### SEÇÃO 11

#### **DOENÇAS SISTÊMICAS QUE ACOMETEM OS RINS**

49. COMPROMETIMENTO RENAL  
NO MIELOMA MÚLTIPLO ..... 443

Luiz Cláudio Arantes  
Gianna Mastroianni Kirsztajn  
Aparecido Bernardo Pereira

50. ACOMETIMENTO RENAL  
NA LEPTOSPIROSE ..... 448

Elizabeth De Francesco Daher  
Regina Célia R. Moraes Abdulkader

51. MANIFESTAÇÕES EXTRA-HEPÁTICAS  
DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA  
HEPATITE C ..... 454

Myrthes Anna Maragna Toledo Barros  
Rui Toledo Barros

### SEÇÃO 12

#### **OBSTRUÇÃO URINÁRIA**

52. INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA  
OBSTRUTIVA: ASPECTOS CLÍNICOS  
E FISIOPATOLÓGICOS ..... 465

Benedito Jorge Pereira  
Américo Lourenço Cuvello Neto  
Nelson Afonso Lutaif

### SEÇÃO 13

#### **HIPERTENSÃO ARTERIAL**

53. A PRESSÃO ARTERIAL E O  
HÁBITO DE TOMAR CAFÉ ..... 477

Rodrigo Bueno de Oliveira  
Jenner Cruz

54. TABAGISMO COMO FATOR DE  
RISCO PARA DOENÇA RENAL ..... 481

Gisela Rufino Oliveira  
João Isuk Suh  
Ronaldo R. Bérghamo

55. QUAL A PRESSÃO ARTERIAL NORMAL? ... 486

Jenner Cruz  
Helga Marja Mazzarolo Cruz  
Silvana Kesrouani

56. CONCEITOS ATUAIS NA PRESCRIÇÃO  
DE TERAPIA DE REPOSIÇÃO  
HORMONAL PARA A PACIENTE  
HIPERTENSA ..... 491

Sandra Balieiro Abrahão  
Taís Tinucci  
Décio Mion Jr.

57. HORMÔNIOS SEXUAIS FEMININOS,  
HIPERTENSÃO ARTERIAL E RISCO  
CARDIOVASCULAR ..... 498

Giuliana Patriarca  
Joel Cláudio Heimann

# SEÇÃO 1

## Semiologia e Prática Nefrológica





# 1

## EQUILÍBRIO ÁCIDO-BÁSICO

### Da Teoria da Dissociação Eletrolítica à Gasometria Moderna

Carlos Eduardo Pompilio



#### INTRODUÇÃO

Os distúrbios do equilíbrio ácido-básico (DEAB) pertencem a uma classe especial de assuntos que exercem um sentimento desconfortável ao estudante. Lembro-me que a sensação nas primeiras aulas era que se tratava de matéria para alguns iniciantes; nós deveríamos nos contentar com regrinhas e fórmulas que davam bem conta do dia-a-dia. Uma das razões para esse fato é que os textos que abordam o assunto parecem sempre deixar algo faltante, de modo que, mesmo que se compreendam todos os conceitos expostos, o completo entendimento (como uma *gestalt*) não é atingido. A causa disso é que determinados assuntos não podem ser resumidos sem se correr o risco de ultrapassar o limite no qual o entendimento fica prejudicado. Não sei qual é esse limite no caso específico dos DEAB.

Nesta breve revisão, tentaremos mostrar a evolução do conhecimento científico desde a descoberta dos íons até o uso de conceitos físico-químicos aplicados ao equilíbrio ácido-básico para o tratamento de um paciente. Essa fascinante história vai de 1834 a 1952 e não tem propósito meramente ilustrativo. Pelo contrário, serão introduzidos conceitos importantes para o entendimento do assunto, cujo objetivo é dar ao leitor uma visão crítica do conhecimento que é utilizado até hoje, mostrando sua origem e a história de quem o construiu. Obviamente, muitos outros fatos surgiram após 1952 e poderão ser analisados em outra oportunidade. Esta é, entretanto, a história do reconhecimento de que o equilíbrio ácido-básico poderia constituir-se em enfermidade, e a conseqüente tradução dessa percepção, em atitudes terapêuti-

cas. Passemos, portanto, à história de como a jovem Química tomou de fato o lugar da velha Alquimia no auxílio à antiga arte de fazer Medicina.

#### A TEORIA DA DISSOCIAÇÃO ELETROLÍTICA DE ARRHENIUS

**Ácido** (latim), azedo como o vinagre. **Álcali** (árabe), cinza de plantas. Assim inicia a edição de 1928 de seu formidável livro *The Determination of Hydrogen Ions*<sup>1</sup> o professor W. Mansfield Clark da Johns Hopkins. Continua: “Das cinzas das plantas foi isolado o Potassium, metal que tem propriedades semelhantes ao Litium e Sodium. Esta série é conhecida como a dos metais alcalinos porque vem de cinzas de plantas. Tais metais, quando puros, reagem vigorosamente na água e as soluções resultantes têm a incrível capacidade de ‘matar’ a acidez de soluções ácidas. Elas são *alcalinas*”. Um ácido reage com um álcali e forma um sal. Na Química que privilegiava a importância dos metais, a Soda e a Potassa eram os principais sais. Elas eram consideradas as **bases** dos sais metálicos. Sua qualidade **básica** emprestou seu nome a todas as substâncias, orgânicas ou não, que agem como as cinzas da madeira “matando” ácidos.

A noção de **íon** foi introduzida na Química por Michael Faraday (1791-1867) (Fig. 1.1) em 1834 em seu monumental trabalho publicado na *Philosophical Transactions of the Royal Society*<sup>2</sup>: *Experimental Researches in Electricity I, II, III e IV*. Era intrigante a produção da eletricidade e que soluções pudessem conduzi-la. Imaginou que a passagem de eletricidade através das soluções era acompanhada de um movimento de partículas que chamou de íons. O termo íon (10V) vem do grego



Figura 1.1 – Michael Faraday (1791-1867).

e é o particípio do verbo *eimi* (εἶμι), que quer dizer ir, mover, viajar, sendo, portanto, traduzido como viajante. Os cátions moviam-se no sentido da corrente e na direção do cátodo. Os ânions, contrários à corrente, na direção do ânodo. Faraday, entretanto, acreditava que os íons só se formavam quando a corrente era ativada. Suas Leis se baseavam no fato de que a corrente elétrica decompõe a solução através da qual passa e que quantidades definidas dos produtos de decomposição apareciam nos eletrodos em proporções equivalentes quimicamente. Era de se supor também que a velocidade de migração dos cátions e ânions devesse ser igual, porém com sentido inverso. Essa era a visão geral, até que, em 1853, Wilhelm Hittorf (1824-1914), professor de Física e Química na Universidade de Münster, iniciou uma série de experimentos nos quais mostrou que não era esse exatamente o caso. Sua grande habilidade experimental permitiu mostrar, por exemplo, que em uma solução de HCl o íon hidrogênio transportava cerca de  $\frac{5}{6}$  e o cloreto apenas  $\frac{1}{6}$  da corrente total. Já em uma solução de KCl, ambos os íons transportavam aproximadamente a mesma quantidade de eletricidade. Para chegar a essa estranha conclusão, Hittorf teve de admitir que eram os solutos e não os solventes os transportadores da corrente, fato que era extremamente controverso na época<sup>3</sup>. Essa foi uma das razões para as fortes críticas teóricas que recebeu e uma demora de quase 50 anos para considerarem correto seu ponto de vista. Enquanto isso, especulações teóricas de Rudolph Julius Emmanuel Clau-

sus (1822-1888), professor de Física em Zurique, começaram a exercer alguma influência na mesma direção. Esse físico publicou um artigo em 1857<sup>3</sup>, no qual argumentava que se as moléculas de um eletrólito fossem realmente rígidos agregados, seria de se esperar que, com uma baixa diferença de potencial entre os dois eletrodos, nenhuma corrente passaria. Quando, entretanto, a força eletromotriz atingisse um nível suficiente para romper esses agregados, uma repentina e forte corrente passaria através da solução. Definitivamente, não é o que ocorre. Então, ao invés de pensar em uma estrutura rígida, por que não pensar nas moléculas como estruturas dinâmicas em constantes trocas de átomos com seus vizinhos? Esse modelo melhor se aplicava ao comportamento das soluções. Devemos a Friedrich Kohlrausch o método de medida da condutividade das soluções eletrolíticas. Ele foi professor de Física em Göttingen, Zurique, Darmstadt e Würzburg. Conseguiu apuradas medidas por evitar a polarização dos eletrodos utilizando a corrente alternada, grande inovação na época. Após ajustar o método, publicou em 1876 um artigo em que confirmou todo o trabalho de Hittorf<sup>3</sup>. Ele introduziu a noção de *condutividade equivalente* estudando centenas de soluções com múltiplas diluições. Esse conceito determina que, em uma solução, o íon sempre tem uma determinada condutividade (mobilidade) característica, independentemente do sal do qual foi liberado. Entretanto, havia algumas exceções à lei. O amoníaco, por exemplo, era uma delas. Todos esses fatos estão em harmonia com a suposição de que durante a eletrólise os íons já estariam lá, mesmo antes de ativarmos a corrente! A Teoria da Dissociação Eletrolítica moderna estabelece exatamente isso. Infelizmente, Kohlrausch, apesar de muito próximo, não conseguiu chegar a essa conclusão, pois faltava-lhe uma evidência de peso para que pudesse dar o passo final.

Em 1884, Svante August Arrhenius (1859-1927) (Fig. 1.2), um sueco de Vik, povoado próximo a Upsala, publica seu primeiro trabalho importante. Tinha acabado de terminar seus estudos em Estocolmo e apresentou à Academia Sueca de Ciências sua tese de doutorado sobre eletrólise<sup>4</sup>. Trabalhando com a condutividade eletrolítica de Kohlrausch, com quem estagiara anos antes em Würzburg, descobriu que ela aumentava com a diluição da solução, para alguns solutos assintoticamente em direção a um valor de equilíbrio; para outros, fortemente ascendente até o limite da diluição (como o amoníaco). Para explicar esse estranho fato, Arrhenius imaginou que os eletrólitos eram constituídos por duas partes em equilíbrio, uma ativa, outra inativa. Somente a ativa



Figura 1.2 – Svante August Arrhenius (1859-1927).

conduziria eletricidade, e o equilíbrio se deslocaria a seu favor com a diluição. Nos eletrólitos bons condutores, a porção ativa deveria ser alta, e nos maus, baixa, mas elevando-se com a diluição. Assim, Arrhenius não deu grande importância a alguns dos fenômenos descritos por Kohlrausch porque eles se alteravam em grandes diluições. Recorreu à antiga (quase 30 anos) hipótese de Clausius de que as moléculas, de alguma maneira, poderiam dissociar-se. Nessa comunicação, entretanto, Arrhenius deixa claro que não está nada à vontade em falar de íons existentes nas soluções **antes** da passagem da corrente. Mais tarde, ele confessou que em seu primeiro trabalho, que foi sua tese de doutorado, deixou essa questão em segundo plano. Nessa época, a Química e a Física eram ciências completamente separadas e o orientador de Arrhenius, o professor Cleve, era um químico “às antigas” e tinha pouco conhecimento de Física. Sobre isso, Arrhenius posteriormente afirmou: “Eu conhecia meus professores em Upsala muito bem e sabia que seria impossível fazê-los acreditar que moléculas de sais estariam dissociadas em solução. Por isso, se tivesse feito tal afirmação na minha tese de doutorado, eu fatalmente não teria sido aprovado”<sup>5</sup>. Mesmo assim, Arrhenius foi aprovado com a nota mínima.

Se, alguns anos mais tarde, Arrhenius encontrou condições de publicar sua Teoria da Dissociação Eletrolítica de forma irrefutável, foi graças ao grande impulso que recebeu do célebre trabalho do gênio holandês Jacobus Hendricus van't Hoff (1852-1911) (Fig. 1.3). Um amigo de Van't Hoff, Hugo de Vries, grande biólogo e botânico de Amsterdam, estava fazendo experimentos com folhas, notando que, quando colocadas em água pura, elas mostravam uma tendência a inchar, enquanto em soluções mais concentradas, murchavam. Entre esses extremos, era possível preparar as assim chamadas *soluções isotônicas*, nas quais nada



Figura 1.3 – Jacobus Hendricus van't Hoff (1852-1911).

ocorria, ou seja, tinham a mesma pressão osmótica que a célula vegetal. Já nessa época se conhecia a pressão osmótica, e em 1877 Pfeffer, professor de Botânica da Universidade de Bönn, havia feito medidas relativamente precisas dela em células vegetais. De Vries foi, então, capaz de preparar tais soluções a partir de uma grande variedade de sais e pôde fazer a importante observação de que tais soluções isotônicas, que ele sabia possuírem a mesma pressão osmótica, tinham também o mesmo **ponto de congelamento**. Em 1884, De Vries, quase que por acidente, comunicou seus resultados a van't Hoff, que imediatamente captou a relevância dessa descoberta (para uma interessante narrativa dessa passagem ver <sup>(6)</sup>). Começou a investigar o que hoje conhecemos como propriedades coligativas (pressão osmótica, ponto de ebulição, ponto de congelamento e pressão de vapor) e qual a relação entre elas que poderia explicar o fenômeno. Ele fez um extenso estudo sobre a pressão osmótica e conseguiu encontrar uma explicação bem mais simples do que era de se supor, apesar de nada intuitiva. Tendo conhecimento amplo de Química e Física, van't Hoff imaginou que, quando uma substância é dissolvida em um líquido, suas moléculas exercem sobre o líquido uma pressão osmótica que não é apenas semelhante, mas, muitas vezes, numericamente igual à pressão exercida se a substância fosse um gás confinado no mesmo volume, generalizando a Lei de Avogadro de maneira inusitada, como o próprio Arrhenius escreveu<sup>7</sup>. Pôde, então, aplicar a equação geral dos gases perfeitos à pressão osmótica ( $PV = nRT$ ), onde  $\pi = nRT/i$ . Nessa equação,  $\pi$  é a pressão osmótica;  $n$ , o número de moles de soluto em 1 litro, fixando assim o volume ( $V$ ) na unidade;  $R$ , a constante dos gases (0,082); e  $T$ , a temperatura. Mas, van't Hoff percebeu que existiam várias exceções à sua lei e acrescentou o fator de correção ( $i$ ) à fórmula. Se  $i = 1$ , significa

que a pressão osmótica é exatamente aquela definida pela lei. Se  $i = 2$ , a pressão osmótica é duas vezes a prevista pela lei, e assim por diante. Os valores de  $i$  foram tirados das medidas feitas por François-Marie Raoult (1830-1901), então professor em Grenoble, França. Raoult efetuou um minucioso trabalho sobre o abaixamento do ponto de congelamento das soluções em relação ao solvente na forma pura<sup>8</sup> como a lei geral do congelamento de soluções. Ao analisar sais constituídos por 2, 3 ou mais íons, ele pôde correlacionar o número de partículas na solução com a capacidade de abaixar o ponto de congelamento, comparando com a água pura. Esses dados caíram sob medida para van't Hoff, pois ele comparou seu  $i$  com os fatores de Raoult, mostrando que tinham valores muito próximos. Van't Hoff termina, então, por fazer a generalização que imortalizou seu trabalho relacionando as propriedades coligativas das soluções com a segunda lei da termodinâmica, mostrando que a diluição ocorre com acomodação de energia<sup>9</sup>. (Quando, por exemplo, diluímos uma pequena quantidade de NaCl em água, a solução esfria. Essa queda de temperatura é muito mais evidente quando diluímos o sal em álcool etílico.) Com essa explicação, van't Hoff fundou o ramo da Ciência conhecido hoje como Físico-Química e arrebatou o primeiro prêmio Nobel de Química da História em 1901.

Assim que Arrhenius tomou conhecimento do artigo de van't Hoff, imediatamente imaginou que as substâncias que teriam um  $i$  maior que 1, quando diluídas, forneceriam íons. Por meio de uma combinação genial desse fato com sua hipótese de 1884, de acordo com a qual os eletrólitos seriam formados de uma parte ativa e de uma inativa, ele promulgou a Teoria da Dissociação Eletrolítica Moderna (1887)<sup>7</sup> escrevendo o trecho seguinte: "A parte ativa das moléculas é completamente dissociada em íons livres... A fração inativa não é dissociada. A condução da corrente é realizada pela parte dissociada em íons livres, e a pressão osmótica que a solução exerce não é devido às moléculas não-dissociadas, mas aos íons livres; cada íon exerce a mesma pressão que uma molécula não-dissociada". Arrhenius chama de  $\alpha$  – o que hoje chamamos de grau de dissociação – a relação entre o número de moléculas dissociadas e não-dissociadas. Ele propôs, exatamente como seu estudo de 1884, que o  $\alpha$  aumenta com a diluição, de modo que, em uma diluição infinita,  $\alpha = 1$ . Utilizando valores de condutividade tirados de Kohlrausch e das experiências de Ostwald (do qual falaremos mais tarde), Arrhenius pôde calcular o  $\alpha$  de uma série de eletrólitos. Quando uma molécula é quebrada por dissociação eletrolí-

tica em  $n$  íons, a solução contém  $\alpha n$  íons e  $(1 - \alpha)$  moléculas não-dissociadas. O total de partículas é, portanto,  $\alpha n + (1 - \alpha)$ , que pode ser rearranjado para  $1 + (n - 1)\alpha$ . Como para a pressão osmótica o que importa é o número de partículas, se a teoria estivesse correta,  $1 + (n - 1)\alpha$  deveria ser igual ao coeficiente  $i$  calculado por van't Hoff para corrigir o cálculo da pressão osmótica quando moléculas do soluto se dissociam em duas ou mais partículas. A tabela 1.1, retirada do original de Arrhenius, mostra algumas substâncias por ele testadas (a original tinha 90 substâncias).

**Tabela 1.1** – Substâncias testadas por Arrhenius.

	$i$ (Van't Hoff-Raoult)	$1 + (n - 1)\alpha$ (Arrhenius)
Soda	1,96	1,88
Amoníaco	1,03	1,01
Ácido clorídrico	1,98	1,90
Nitrato de sódio	1,82	1,82

Foi relacionando duas grandezas que ninguém antes pensou fossem próximas – a condutividade elétrica e a pressão osmótica – que Arrhenius chegou à Teoria da Dissociação Eletrolítica, praticamente nos mesmos termos que utilizamos até hoje.

A nova teoria gerou espanto na comunidade científica, seguido de indignação. Houve ataques fortíssimos nos anos subsequentes (Traube, 1890 e Pickering, 1891; *Apud*<sup>3</sup>). Sua aceitação exigia uma nova forma de pensar, não-intuitiva para a época. Como, por exemplo, separar o cloro do sódio e conseguir que ambos fiquem em solução sem reagir entre si para formar novamente o NaCl ou, com a água, liberando o H<sub>2</sub>? Obviamente, isso provém de um erro de interpretação da teoria, pois o que está em solução são os íons cloreto e sódio, carregados eletricamente, e não os elementos puros. Graças aos resultados obtidos pela Física 20 anos depois, podemos hoje compreender sem dificuldade a natureza da dissociação eletrolítica. O modelo atômico de Rutherford-Bohr<sup>10</sup> estabelece que uma configuração eletrônica mais estável é o estado de menor energia de um átomo. Assim, são considerados idênticos os sistemas eletrônicos do íon sódio (Na<sup>+</sup>) e do gás inerte neon. Arrhenius ainda explicou de maneira simples o fenômeno através do qual todos os ácidos fortes liberam a mesma quantidade de calor por equivalente-grama na reação de neutralização com uma base forte, fato considerado quase que sobrenatural na época. Pela dissociação eletrolítica, todas as reações de neutralização são consideradas o mesmo fenômeno, caracterizado pela for-

mação da água através da reação  $H^+ + OH^- = H_2O$  e, é claro que a liberação de calor deve ser a mesma para todas elas. A nós interessa a definição de ácido e base dada por Arrhenius, em que ácido é todo doador de  $H^+$  e base todo doador de  $OH^-$  (hidroxila). Isso resgatou as idéias de Humphry Davy, o grande químico inglês da Royal Society, “descobridor” de Faraday e do gás hilariante, que propusera em 1813 que o hidrogênio, e não o oxigênio, era o elemento presente em todos os ácidos.

Durante os anos seguintes, a Teoria da Dissociação Eletrolítica foi pouco a pouco sendo aplicada aos mais variados problemas da Química, provocando uma verdadeira revolução. Juntamente com Arrhenius, coube a Ostwald e van't Hoff (Fig. 1.4) aplicar e ensinar a teoria divulgando-a para o mundo, principalmente o primeiro, cujo laboratório foi chamado de “fábrica de cientistas”. Arrhenius ganhou o prêmio Nobel de Química em 1903 e foi condecorado com a medalha Davy, em Londres, em 1905.

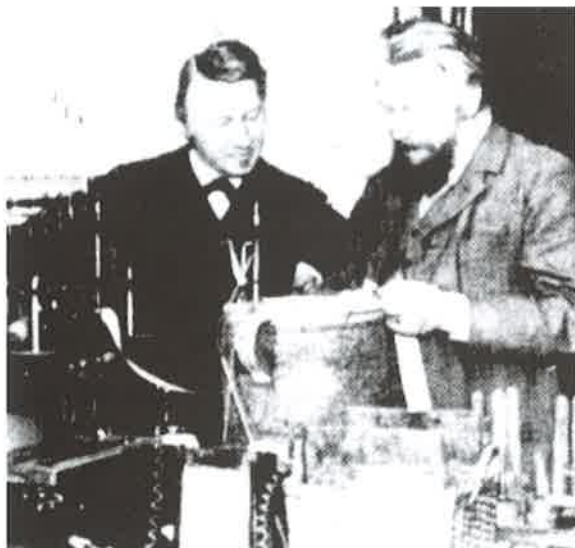


Figura 1.4 – Jacobus van't Hoff e Wilhelm Ostwald.

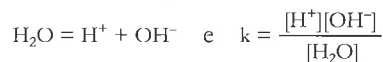
### A APLICAÇÃO DA LEI DE AÇÃO DAS MASSAS À DISSOCIAÇÃO ELETROLÍTICA – O PRODUTO IÔNICO DA ÁGUA

A Lei de Ação das Massas havia sido enunciada em 1864 por dois cientistas noruegueses, Cato Guldberg e Peter Waage<sup>11</sup>, baseada principalmente em estudos com enzimas e açúcares, e no trabalho de Berthelot, com ésteres, sabidamente substâncias que não ionizam. Essa lei preconiza que, em uma reação química genérica  $A + B = C + D$ , a velocidade da reação ( $v$ ) é diretamente proporcio-

nal à concentração ( $[ ]$ ) dos compostos reagentes:  $v_1 = k_1 [A] [B]$ , onde  $k$  é uma constante característica da reação. Em se tratando de reações reversíveis no equilíbrio químico, a velocidade da volta deve, por definição, ser igual à da reação de ida, e podemos escrever:  $v_1 = k_1 [A] [B] = v_2 = k_2 [C] [D]$ . E, portanto,  $k_1/k_2 = K = [C] [D]/[A] [B]$ , onde  $K$ , à temperatura constante, é uma constante de equilíbrio da reação considerada.

A aplicação do conceito de dissociação eletrolítica aumentou consideravelmente quando Arrhenius foi trabalhar com Wilhelm Ostwald (1853-1923) no primeiro laboratório de Físico-Química da História. Ostwald nasceu na Estônia e em 1887 estabeleceu seu famoso laboratório em Leipzig, atraindo centenas de estudantes de todo o mundo, inclusive o próprio Arrhenius (Fig. 1.5). Trabalhando juntos, mostraram em 1888 que se podia aplicar a lei de ação das massas às reações eletrolíticas exatamente como se aplicava às reações com moléculas não-dissociadas. A constante  $K$  agora seria a constante de dissociação do ácido ou da base. Quando Ostwald recebeu um exemplar do trabalho de Arrhenius, imediatamente percebeu que suas complicadas medidas da concentração do íon hidrogênio seriam mais simples e mais acuradas se para tal fosse utilizada a condutividade eletrolítica. Isso seria útil para avaliar a “força” de ácidos e bases. A “força” seria entendida como a capacidade de gerar prótons ou diminuir-los. Para ácidos e bases fracos, essa abordagem se mostrou especialmente precisa. (No caso das substâncias fortes, o  $K$  não permanecia constante e dificultava os cálculos.) Entre as tantas aplicações que a teoria da dissociação eletrolítica associada à lei de ação das massas propiciou (particularmente em Química Analítica), nos interessa principalmente a *dissociação eletrolítica da água*.

A água é, do ponto de vista da definição ácido-básico de Arrhenius, um anfólito, pois sua dissociação fornece tanto  $H^+$  como  $OH^-$ . A razão dessa dissociação é extremamente baixa. Se aplicarmos a lei de ação das massas ao processo, teremos:



mas, como a constante de dissociação é muito pequena, podemos considerar  $[H_2O]$  como constante e a equação ficaria  $K_w = [H^+][OH^-]$ , onde  $K_w$  é conhecido como **produto iônico da água**. Medindo a condutividade da mais pura água que conseguiram preparar, Kohlrausch e Heydweiller chegaram, em 1894, à conclusão que  $[H^+] = [OH^-] = 0,78 \cdot 10^{-7}$  e, portanto, que  $K_w = 0,61 \cdot 10^{-14}$  a 18°C, valor utilizado até hoje e muito próximo do que Ostwald calculara.



Figura 1.5 – Wilhelm Ostwald e Svante August Arrhenius.

Essa é a base (sem trocadilhos) para o entendimento dos distúrbios ácido-básicos em qualquer solução, inclusive no sangue. Por esses estudos, Ostwald foi o terceiro desse grupo de amigos íntimos a ganhar o Prêmio Nobel em 1909. De interesse histórico é o fato de Ostwald e van't Hoff terem fundado a famosa e primeira revista de físico-química, *Zeitschrift für physikalische Chemie*, em 1887. No seu primeiro número, foram publicados o trabalho mais importante de van't Hoff e a Teoria da Dissociação Eletrolítica em sua forma completa, ambos recebendo o Prêmio Nobel por suas idéias expostas nesses dois artigos. Mas, do laboratório de Ostwald em Leipzig, viria ainda um quarto Nobel em 1920.

### NERNST E A TEORIA DO ELETRODO SIMPLES

Walther Hermann Nernst (1864-1941)<sup>12</sup> (Fig. 1.6) nasceu em Briesen, na Prússia. Fez doutorado em 1887 e depois foi trabalhar com Ostwald. Apesar de ter ganhado o Prêmio Nobel em 1920 pelo desenvolvimento da Terceira Lei da Termodinâmica – o teorema do calor –, foram seus estudos com potenciais de eletrodo simples que conduziram aos nossos modernos métodos de análise e que ele considerava de maior importância. Nernst trabalhou com as relações matemáticas entre a analogia de gases e soluções de van't Hoff e a teoria iônica de Arrhenius, chegando, em 1889, à teoria das células galvânicas, assumindo uma pressão eletrolítica de dissolução, que forçava os íons do eletrodo para a solução e que era oposta à pressão osmótica dos íons dissolvidos<sup>4</sup>. Essa investigação conduziu Nernst à equação que tem seu nome. Para isso, necessitou usar conceitos de



Figura 1.6 – Walther Hermann Nernst (1864-1941).

Boyle, Charles, Gay-Lussac, Kelvin e a constante de Faraday, desenvolvidos ao longo de quase 80 anos de pesquisa. A equação está na base dos três eletrodos da gasometria moderna (pH,  $pO_2$  e  $pCO_2$ ) e de um quarto (o eletrodo de referência) que está presente nos três outros. Assim foi a história de quatro amigos íntimos que, com pesquisas interdependentes e complementares, ganharam, cada um deles, um prêmio Nobel de Química: van't Hoff, o primeiro de todos, em 1901, Arrhenius em 1903, Ostwald em 1909 e Nernst em 1920, entrando para a História da Ciência.

### INTRODUÇÃO DO CONCEITO DE pH – O TRABALHO DE SÖREN SÖRENSEN

Os principais defensores e divulgadores dos conceitos e aplicações da nova teoria foram os laboratórios de Ostwald em Leipzig e de Nernst em Göttingen. Entretanto, a influência sem igual da concentração hidrogeniônica nas reações bioló-

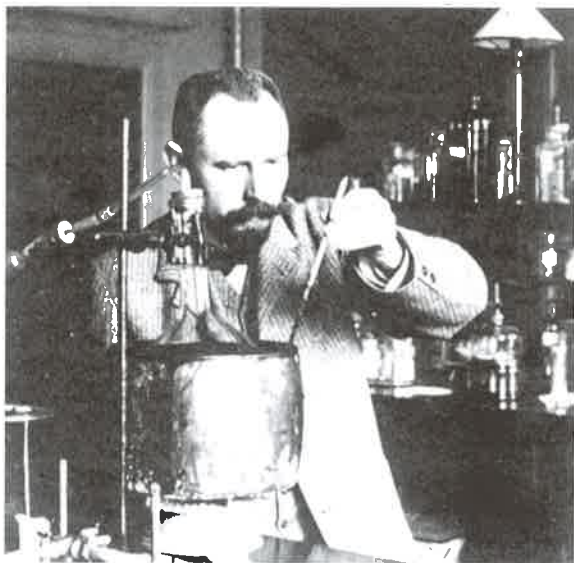


Figura 1.7 – Sören Peter Lauritz Sörensen (1868-1939).

gicas teve sua base estabelecida em um laboratório ligado a uma cervejaria em Copenhage e não nos laboratórios pré-citados. Dois artigos, totalizando 170 páginas, intitulados *Études Enzymatiques I e II*, foram simultaneamente publicados em alemão e francês em 1909 na revista do Laboratório Carlsberg por Sören Peter Lauritz Sörensen (1868-1939)<sup>13</sup> (Fig. 1.7). Nesse trabalho, Sörensen esclarece um dos pontos mais obscuros da bioquímica da época: a relação entre a atividade das enzimas e a acidez do meio. Sabia-se de longa data que a atividade das enzimas era fortemente dependente da acidez do meio, pois Kjeldahl, a quem Sörensen substituiu como chefe do Departamento de Química do Laboratório Carlsberg<sup>14</sup>, demonstrou que a atividade da sacarase dependia de uma acidez ótima. Acreditava-se ser impossível saber com exatidão a quantidade de ácido que deveria ser adicionada à solução para se

obter a maior atividade da enzima. Os diferentes ácidos tinham ações variadas, dependendo da temperatura e da maneira como o substrato era preparado. Isso tinha uma importância fundamental no processo de fabricação da cerveja (e também de muitas outras reações de fermentação), porque o rendimento da produção seria maior por quantidade de matéria-prima gasta. Entretanto, tudo era feito de modo bastante empírico. Para resolver o problema, Sörensen imaginou que, se a ação de um ácido era caracterizada pela emissão do  $H^+$ , como proposto por Arrhenius, seria possível que o agente modificador da atividade enzimática fosse o próprio íon hidrogênio, em outras palavras, que o *fator determinante fosse a concentração hidrogeniônica*. Entretanto, não se poderia prever a concentração hidrogeniônica imposta à solução pela adição de ácido, porque as preparações enzimáticas continham substâncias capazes de fixar o  $H^+$  (ver Efeito-tampão a seguir) e essas substâncias tinham sua concentração variável conforme o modo de preparação. Então, como explicar o comportamento de todas as soluções? Trabalhando com sua hipótese, Sörensen pôde comparar a atividade das enzimas com a concentração hidrogeniônica medida por métodos que ele mesmo desenvolveu, gerando os gráficos mostrados na figura 1.8, originais de seu trabalho, assim como apresenta a relação entre a atividade enzimática e a acidez. O gráfico à esquerda mostra a atividade enzimática baseada na quantidade de ácido adicionada à mistura. Pode-se observar que o pico dessa atividade não coincide, variando de acordo com as misturas testadas. No gráfico à direita, temos agora a concentração hidrogeniônica do meio ou, mais precisamente, seu pH, e nas ordenadas, a atividade da enzima. Podemos observar que a atividade máxima das enzimas ocorre sempre muito próxima ao pH 4,5. Sörensen demonstrou que a concentração de íons

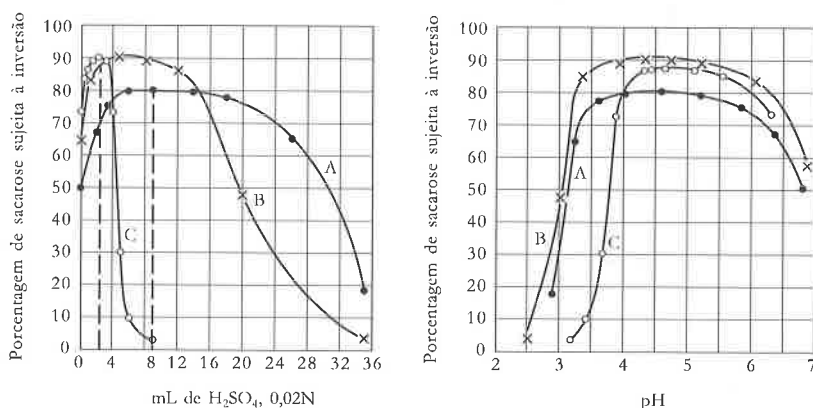


Figura 1.8 – Gráficos de atividade enzimática originais dos trabalhos de Sörensen.

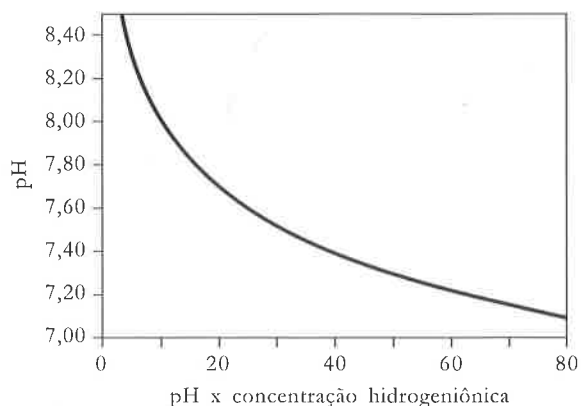
hidrogênio mais favorável à ação da enzima era sempre a mesma para uma determinada enzima, não importando o tipo de preparação, nem a quantidade de ácido adicionada e – o que causou enorme espanto – nem o tipo de ácido (sulfúrico, fosfórico ou cítrico)!

Como Sørensen estudou outras enzimas (catalase e pepsina), pôde demonstrar um comportamento regular para todas elas. Concluiu que: 1. a atividade máxima de toda enzima depende de uma concentração hidrogeniônica ótima; 2. essa concentração é uma característica específica de cada enzima, desde que à temperatura constante. Essa foi, talvez, a maior contribuição de Sørensen, “desmistificando” as relações entre atividade enzimática e acidez. Foi possível, após essa comunicação, por exemplo, padronizar os procedimentos industriais e instituir medidas para avaliar a qualidade dos processos fermentativos, passando-se do empirismo medieval aos processos de altíssimo rendimento que conhecemos hoje. É de se notar que isso ocorreu apenas no início do século XX, séculos após a Revolução Industrial ter iniciado<sup>14</sup>.

Como se não bastasse, no mesmo trabalho, Sørensen inventou a escala do pH. A figura 1.8 talvez tenha sido a inspiração última e, depois de desenhar tantos gráficos e colocar potências negativas de base 10 nas abscissas, optou por utilizar o co-logaritmo, que se traduzia em números mais palatáveis. Entretanto, a maior concentração hidrogeniônica da água é, segundo o produto iônico ( $K_w$ ), igual a  $10^{-7}$ , à temperatura de 18°C. O grande mérito de Sørensen nesse campo foi perceber que tanto as soluções ácidas quanto as alcalinas poderiam ser caracterizadas pela concentração de íons hidrogênio, bastando apenas saber qual é o ponto onde as grandezas concentração hidrogeniônica  $[H^+]$  e concentração da hidroxila  $[OH^-]$  são iguais para se definir o ponto neutro, conceito elaborado pela recém-lançada teoria de Arrhenius. Assim, se  $[H^+] > [OH^-]$ , a solução é ácida, e se  $[H^+] < [OH^-]$ , a solução é alcalina. Foi então que surgiu a proposta de representar a concentração de íons hidrogênio pelo seu co-logaritmo e, por meio desse número, a concentração hidrogeniônica de soluções ácidas e alcalinas. A grandeza foi representada pelo símbolo pH., o p proveniente de *potenz* ou *puissance*, que significa potência ou, mais precisamente, o expoente negativo. Com o tempo, o ponto representando o íon hidrogênio foi suprimido por razões tipográficas e ficamos com o familiar pH, que tanto utilizaremos no decorrer desse texto. As analogias feitas por Sørensen entre a escala de pH e a temperatura relacionadas à atividade das enzimas levaram W. Mansfield Clark a escrever que, em cer-

tas reações químicas, o pH é mais importante que a temperatura, propondo que ele seja expresso em °S (graus Sørensen) ou em unidades Sørensen<sup>1</sup>.

É interessante notar que a escala do pH não foi a única, apesar de ser a primeira. A principal crítica é que o pH é uma escala logaritmo (e não direta), o que causa certa confusão. A figura 1.9 mostra a relação entre a concentração hidrogeniônica e o pH.



**Figura 1.9** – Gráfico ilustrando a relação existente entre a escala do pH e a concentração hidrogeniônica em um intervalo de pH relevante para os seres vivos.

Na tentativa de suplantando essas dificuldades, Giribaldo, um químico uruguaio, e Catani, brasileiro, publicaram, separadamente, artigos nos quais defendiam a utilização de suas escalas, que eram diretas. Giribaldo lançou o *pR* em 1938 e Catani propôs uma escala alternativa na *Revista Brasileira de Química* em 1943<sup>15</sup>. Infelizmente, por razões desconhecidas, essas escalas acabaram por não conquistar a simpatia da comunidade científica mundial e caíram no esquecimento. Infelizmente, digo porque acredito atualmente que grande parte das dificuldades de compreensão que os estudantes apresentam quando entram em contato pela primeira vez com o equilíbrio ácido-básico é em função dessa relação não-intuitiva. A tentativa que alguns livros fazem de torná-la direta é patética e produz uma visão deturpada da realidade que prejudica o entendimento completo do assunto e, o que é pior, cria vícios de raciocínio, com prejuízos irreparáveis ao aprendizado.

## EFEITO-TAMPÃO

Em função de sua extrema importância nos sistemas biológicos e também de sua peculiaridade, optei por contar um pouco da história dos sistemas-tampão antes de passarmos à evolução histórica das aplicações médicas do equilíbrio ácido-básico.



A noção de efeito-tampão é atribuída a Fernbach<sup>3</sup>, outro fabricante de cerveja. No congresso franco-belga de cervejarias realizado em Paris em 1900, Fernbach apresentou os resultados de suas experiências com malte. Chamou-lhe a atenção o fato de que o extrato de malte é ácido quando testado com fenolftaleína e alcalino quando testado com metil-orange, duas das substâncias mais utilizadas para medir a acidez pelo método colorimétrico na época. Como poderia uma substância ser ácida e alcalina ao mesmo tempo? Como sabia da existência de um pouco de ácido fosfórico no extrato de malte, Fernbach imaginou que o comportamento do extrato na fenolftaleína seria decorrente da presença de fosfatos. Entretanto, monofosfatos puros não são básicos no metil-orange, então, deveria haver uma mistura de mono e bifosfatos. Percebeu também que havia uma acidez ideal para a atividade enzimática do extrato e que era difícil prever seu comportamento após a adição de ácidos ou álcalis, tal como Sørensen o fizera. Fernbach imaginou que a atividade enzimática do extrato de malte é, de certa forma, protegida contra a ação inibitória de ácidos e álcalis e que essa proteção é decorrente da presença de um mistura de fosfatos com 1 ou 2 hidrogênios. Em seu original alemão, Fernbach escreve que a mistura age como um *puffer* que protege a mistura da ação de ácidos e álcalis. A palavra *puffer* tem dois significados em alemão: a) pacote de tecido que se coloca em uma ferida para estancar sangramento; e b) pára-choque de uma locomotiva a vapor. Segundo Schöen, em seu livro *Le Problème des Fermentations* (Paris, 1926), Fernbach empregou a palavra com o segundo significado (proteção contra choques), independentemente do fato de que alguns ainda insistam na primeira hipótese. O correspondente em inglês é *buffer* e em francês *tampon*, de onde tiramos nosso **tampão**. Podemos definir um tampão como sendo um sistema químico que tende a manter constante (proteger) o pH, apesar da adição de ácidos ou bases à solução. Isso é conseguido à custa de pelo menos dois componentes que atuam conjuntamente, ora fornecendo íons hidrogênio, ora fixando-os.

#### A PRIMEIRA APLICAÇÃO DIRETA DA FÍSICO-QUÍMICA EM MEDICINA – O TRABALHO DE LAWRENCE JOSEPH HENDERSON

Lawrence Joseph Henderson (1878-1942) (Fig. 1.10) terminou a Faculdade de Medicina de Harvard já sem a intenção de se tornar médico<sup>4</sup>. Pelo contrário, tinha interesse em variados ramos da Ciência e conhecimentos suficientes para aplicá-



Figura 1.10 – Lawrence Joseph Henderson (1878-1942).

los à sua área de atuação profissional, o que hoje conhecemos como Bioquímica. Foi professor de Química Biológica em Harvard por muitos anos, mas também integrou outras universidades como professor convidado em Paris, Yale, Berlin e na Califórnia. Henderson começou sua atividade intelectual sob os auspícios da recém-lançada Teoria da Evolução de Charles Darwin (1859). Como se sabe, *A Origem das Espécies*, de Darwin, abalou a comunidade científica da época ao propor o aparecimento dos seres vivos e sua diversidade através do acaso e da seleção natural, possibilidades consideradas **mecanicistas**. A verdade é que a Química e a Física tiveram enorme avanço no século XIX, mas a Biologia, até Darwin, não. Existiam duas visões declaradamente opostas. Uma, puramente científica e positivista, sustentava que os fenômenos da vida não eram nada mais que manifestações, mais cedo ou mais tarde compreensíveis, das interações entre matéria e energia. De acordo com essa visão, a vida é simplesmente um *mecanismo* e nada mais, sendo, portanto, essa a corrente mecanicista. Sem necessariamente negar esses pontos de vista, a outra corrente enxergava as propriedades inigualáveis dos seres vivos como sendo dependentes de uma Força ou Tendência, que operava através da esfera físico-química **direcionando** todo o processo. Essa vertente, proveniente do pensamento creacionista pré-darwiniano e readaptada diante dos novos fatos científicos do fim do século XIX, era chamada de **vitalista**, pois atribuía aos seres vivos propriedades diferentes das dos corpos inanimados. Com a publicação de *A Origem das Espécies*, os vitalistas levaram um golpe de morte. Henderson vivia exatamente nesse caldeirão de idéias que esquentou muito depois de 50 anos da publicação da primeira edição do principal livro de Darwin.

A partir de 1906, Henderson começa a publicar seus estudos. O ano de 1908 foi especialmente importante em função de duas de suas publicações<sup>16,17</sup>, ambas no *American Journal of Physiology*.

Seu principal objeto de estudo era os tampões, especialmente o tampão bicarbonato/ácido carbônico. A ebulição dos conceitos darwinianos e sua fascinação pelo funcionamento do tampão bicarbonato, cuja existência ele chegou a atribuir a um possível “dom” do mundo inorgânico para a vida, o levaram a publicar, em 1912, um livro polêmico intitulado *The Fitness of Environment*<sup>18</sup>, cujo esclarecedor subtítulo era “Um questionamento sobre a significância biológica das propriedades de matéria”, em clara tentativa de atrelar tendências vitalistas às idéias de Darwin. A idéia principal era a de que, se por um lado os seres vivos eram forçados a se adaptar ao meio ambiente, este último também se mostrava “propenso” a evoluir os seres vivos, usando como argumento uma série formidável de “coincidências”. Henderson publicou esse livro quando tinha 34 anos e é nítido o incômodo que a Teoria da Evolução lhe causou. Sua inquietação, entretanto, traduz-se em um profundo conhecimento de Química, Biologia, Geologia e Filosofia da Ciência, além de uma argumentação belíssima, conduzida de forma cadenciada, quase morosa, como dificilmente se vê nos livros atuais. Publicou sua principal obra em 1928 intitulada *The Blood – A Study in General Physiology*. Esse livro, de 397 páginas, é a primeira tentativa cientificamente séria de aproximar os conceitos da Físico-Química de Van’t Hoff à fisiologia dos seres vivos de Claude Bernard (no Brasil, pelo que podemos apurar, só existe a tradução francesa<sup>19</sup>). A compreensão que Henderson adquiriu instituindo uma visão físico-química dos fenômenos fisiológicos do sangue foi tão ampla que ele mesmo percebeu as limitações de suas aproximações. Para ampliar seu entendimento, ao menos teórico, do problema, Henderson talvez tenha sido o primeiro autor a propor a modelagem matemática da fisiologia do sangue através de um modelo de múltiplas variáveis descrito pelo socioeconomista Pareto<sup>20</sup>, com propósitos totalmente diversos, algo totalmente incompreensível em 1928. Abaixo transcrevo, em tradução livre, a opinião de Henderson a respeito do que hoje podemos chamar de Fisiopatologia, área do conhecimento médico que, sem dúvida, ele ajudou a fundar:

“Segundo as idéias de Pasteur, um vírus específico deveria ser relacionado como a causa de toda infecção e esse ponto de vista estrito permaneceu durante todo o período de ativas descobertas de microrganismos novos. Essa maneira de entender parece ser a correta, mas sua generalização faz perder de vista a característica orgânica da doença e sua interdependência de todas as variáveis que entram em jogo em um estado patológico. Essa concepção toca em um dos principais pontos de

desacordo entre os homens de laboratório e os clínicos (...) Podemos acreditar que logo a fisiologia patológica, considerada como o estudo da interdependência dessas numerosas variáveis, se apresentará sob a forma que corresponde, desde há muito tempo, às necessidades dos clínicos. É pouco provável que tais estudos sejam rigorosamente exatos, porque eles implicarão necessariamente um certo número de aproximações, por isso a intuição será a base (para sua aplicação) na Medicina, como já tem sido desde o tempo de Hipócrates. Mas a Ciência e a intuição aproximar-se-ão, pouco a pouco...”<sup>19</sup>

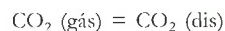
Sob essa atmosfera, Henderson desenvolve a idéia de que o sangue é um sistema físico-químico na mais pura acepção do recém-introduzido conceito de Físico-Química e, mais diretamente ligado ao nosso interesse, estabelece os princípios do equilíbrio ácido-básico. Ao publicar em alemão uma síntese de seus artigos de 1908 (ver anteriormente), Henderson usou a expressão *gleichgewicht*<sup>21</sup>, que pode ser traduzida como **equilíbrio**. Por isso, atribui-se a ele a criação da expressão *equilíbrio ácido-básico* em 1909.

Como vimos, o ácido carbônico foi o principal objeto de estudo de Henderson, e ele foi, sem dúvida, influenciado por autores do século anterior. De fato, em 1831 O’Shaughnessy identificou a perda de “carbonato de soda” do sangue como o distúrbio fundamental em pacientes que morreram de cólera, mas essa observação não foi notada, a não ser 50 anos depois. A ênfase de Henderson sobre o ácido carbônico foi reforçada também pelo fato de que, na época dele (e de fato, até 1950), este era o único componente do equilíbrio ácido-básico que podia ser dosado rotineiramente nos fluidos corporais. A contribuição decisiva de Henderson foi a aplicação da Lei de Ação das Massas de Guldberg e Waage ao equilíbrio do ácido carbônico<sup>4</sup>:



$$\text{Temos que:} \quad [\text{H}^+] = k \frac{[\text{H}_2\text{CO}_3]}{[\text{HCO}_3^-]}$$

Já que  $[\text{H}_2\text{CO}_3]$  não pode ser medida, foi astutamente substituída pela concentração de  $\text{CO}_2$  molecular dissolvido ( $[\text{CO}_2]_{\text{dis}}$ ), que guarda uma relação muito especial com a  $[\text{H}_2\text{CO}_3]$ . O  $\text{CO}_2$  pode dissolver-se em uma solução aquosa, conforme mostra o equilíbrio a seguir:



A reação de ida depende da pressão parcial de  $\text{CO}_2$  ( $p\text{CO}_2$ ) e a reação de volta depende da concentração de  $\text{CO}_2$  dissolvido. Podemos, então, escrever o seguinte equilíbrio:

$$K_{\text{ida}} p\text{CO}_2 = K_{\text{volta}} [\text{CO}_2(\text{dis})]$$

Rearranjando os termos, podemos chamar a constante  $K_{ida}/K_{volta}$  de solubilidade do  $\text{CO}_2$  ( $\text{SCO}_2$ ) e escrever:

$$[\text{CO}_2(\text{dis})] = \text{SCO}_2 \text{ pCO}_2$$

Essa é a lei de Henry, conhecida na época. Agora, o equilíbrio do bicarbonato poderia ser escrito na seguinte forma, onde as constantes  $k$  e  $\text{SCO}_2$  fossem unificadas em  $K$ :

$$[\text{H}^+] = K \frac{[\text{CO}_2(\text{dis})]}{[\text{HCO}_3^-]}$$

que é conhecida como **equação de Henderson**. Como a  $\text{pCO}_2$  era fixa em seus estudos *in vitro* e a  $[\text{CO}_2(\text{dis})]$  determinada pela lei de Henry, Henderson pôde estudar as variações do equilíbrio ácido-básico do sangue estabelecendo os conceitos que são utilizados até os dias de hoje.



Figura 1.11 – Karl Albert Hasselbalch (1874-1962).

Karl Albert Hasselbalch (1874-1962) (Fig. 1.11) era dinamarquês e fez Medicina na Universidade de Copenhague. É co-autor do trabalho em que Christian Bohr descreve o “efeito Bohr” do  $\text{CO}_2$  na curva de dissociação da hemoglobina<sup>4</sup>. A partir de 1906, as variações do  $[\text{HCO}_3^-]$  passaram a ser medidas por meio do acúmulo de ácidos fixos. Com a introdução da escala do pH por Sørensen (ver anteriormente) e dos métodos para a medida do pH no sangue e no plasma desenvolvidos por ele mesmo<sup>22</sup> (*apud*<sup>4</sup>), Hasselbalch pôde concluir que o controle respiratório do  $\text{CO}_2$  no sangue arterial influenciava a acidez do plasma, reconhecendo, pela primeira vez, os distúrbios respiratórios do equilíbrio ácido-básico. Em 1916, Hasselbalch introduziu explicitamente a  $\text{pCO}_2$  na equação de Henderson e a colocou na forma logarítmica, para privilegiar o cálculo do recém-inventado pH de Sørensen:

$$\text{pH} = \frac{\text{pK} + \log [\text{HCO}_3^-]}{(\text{SCO}_2 \times \text{pCO}_2)}$$

Essa é a **equação de Henderson-Hasselbach** que pretendia, pela primeira vez, separar os distúrbios do equilíbrio ácido-básico pela sua origem em

respiratórios e não-respiratórios (metabólicos). A equação de Henderson-Hasselbach dominou o panorama da fisiologia ácido-básico durante todo o início do século XX, mas não pôde ser utilizada na prática clínica devido à impossibilidade em se dosar suas variáveis. Foi com a comoção de uma catástrofe que o desenvolvimento da ciência do equilíbrio ácido-básico pôde concretizar-se.

## A EPIDEMIA DE POLIOMIELITE DOS ANOS 50 – O DESENVOLVIMENTO DO ELETRODO DE pH

**Polios**, cinza, e **Myelos**, medula espinhal. As palavras provenientes do grego batizaram uma das mais temidas doenças da Humanidade. Hoje, poliomielite, ou simplesmente, pólio. A pólio foi a doença que teve a mais decisiva e triste participação na história do equilíbrio ácido-básico. O distúrbio que causou provocou o surgimento das unidades de terapia intensiva e da própria ventilação mecânica como Ciência. Seu nome descreve seu alvo predileto: causa destruição completa dos neurônios do corno anterior da substância cinzenta da medula. Sua complicação mais temida é a paralisia dos músculos respiratórios. Os pacientes desenvolvem respiração rápida e superficial, ficando plenamente conscientes até não suportarem mais o comprometimento de suas funções vitais e morrerem lentamente. Com a paralisia do diafragma e da musculatura intercostal, o tórax permanece quase completamente imóvel. O uso da musculatura acessória do pescoço confere ao paciente um aspecto dramático, de extremo sofrimento e sufocação. A pólio era endêmica nas décadas de 1940 e 1950 na Europa e nos Estados Unidos, causando pequenos surtos em locais isolados, acometendo, na sua maioria, crianças com idade inferior a 5 anos, com raras complicações respiratórias, mas com as seqüelas motoras conhecidas.

Em Copenhague, a epidemia de pólio do final do verão de 1952 pegou de surpresa o sistema de saúde e o Blegdanhospitalet da capital dinamarquesa, pelo número de casos, pela faixa etária acometida e pelo número de casos de paralisia bulbar que causava<sup>23</sup>. Dos 31 casos que deram entrada no pronto-socorro, 27 haviam morrido, grande parte nos três primeiros dias da doença. A maioria era de crianças entre 5 e 9 anos de idade. A principal causa de morte eram as complicações respiratórias. Totalmente desesperada, a equipe do professor Henry Cai Alexander Lassen (1900-1974) solicitou uma avaliação de Björn Ibsen (1915-?) (Fig. 1.12), anestesista do centro cirúrgico do Righospitalet, no dia 25 de agosto



Figura 1.12 – Björn Ibsen (1915-?).

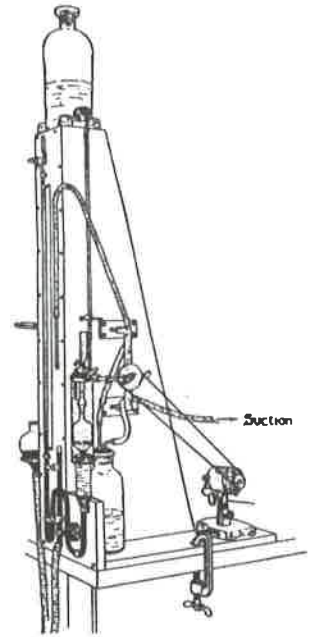


Figura 1.13 – Donald D. Van Slyke e seu aparelho.

de 1952<sup>24</sup>. Lassen sabia que o jovem Ibsen tinha idéias não-convencionais sobre a abordagem desses pacientes e encorajou-o. Ele, então, analisou o resultado de quatro necropsias de pacientes mortos no dia anterior, inclusive a de um garoto de 12 anos, cujo pulmão não se revelara tão comprometido. Seus achados não justificavam o fato de não se conseguir ventilá-lo no “pulmão de aço”, um ventilador com pressão negativa, única forma de ventilação mecânica da época. As dosagens sanguíneas revelavam sempre um conteúdo aumentado de  $\text{CO}_2$  total, usado como análogo do bicarbonato que utilizamos hoje. Isso ocorria porque o único método disponível para a realização dessas dosagens era o de Van Slyke. Por quase meio século, Donald D. Van Slyke (1883-1971), do Instituto Rockefeller de Nova Iorque, dominou a teoria e os métodos sobre a química do sangue. Seu aparelho (Fig. 1.13) media o conteúdo total de  $\text{CO}_2$  ou o bicarbonato que ele chamava de  $\text{BHCO}_3$  em um pH conhecido de 7,4, pois o pH sanguíneo tinha enormes dificuldades técnicas para ser medido e não era um procedimento rotineiro. Isso, inicialmente, levou os médicos a pensar que os pacientes sofriam de algum tipo de “alcalose” desconhecida até então. A 32ª paciente, uma menina de 12 anos, com quadro respiratório deteriorando rapidamente, foi a prova de fogo para que Ibsen pudesse demonstrar suas idéias. Ele reconhecia o quadro clínico de doença como sendo semelhante aos efeitos do curare e sugeriu traqueostomia e ventilação mecânica. A melhora foi quase instantânea. Entretanto, todas as tentativas de ventilá-la no “pulmão de aço” foram em vão. Ela ficava cianótica e começava a “brigar” com o ventilador. Havia um aparelho, o Carbovisor Brinkman, que, funcionando como um capnógrafo, permitia a leitura por infravermelho dos níveis de  $\text{CO}_2$  do paciente, mas tinha o inconveniente de necessitar ser

instalado em um dos brônquios principais. Feito isso, Ibsen pôde demonstrar que a excreção de  $\text{CO}_2$  da paciente estava muito aumentada e crescia ainda mais quando colocada no “pulmão de aço”. Isso obrigou Ibsen a mantê-la sob ventilação com bolsa-válvula (“ambu”), que permitia pressão positiva realizada manualmente.

Logo, o número de médicos e funcionários não era suficiente para ventilar todos os pacientes 24 horas por dia. Foram chamados os estudantes de Medicina e finalmente a população da cidade para ajudar a comprimir bolsas de borracha e insuflar manualmente os pulmões de centenas de pacientes. No pico da epidemia, aproximadamente 60 pacientes por dia davam entrada no hospital, que teve seus 500 leitos, todos recrutados para pólio. Foi conveniente reunir os pacientes mais graves, com muita secreção, e os candidatos à ventilação com pressão positiva, em grandes salões, que ficaram conhecidos como unidades de cuidados intensivos, principalmente em função da ventilação mecânica. Havia plantonistas cirurgiões otorrinolaringológicos, enfermeiras, fisioterapeutas e anestesistas 24 horas por dia. Os doentes foram divididos em “secos” e “molhados” (*dry e wet*), conforme a aparência de suas secreções. Isso era, segundo Ibsen, o determinante principal de sua adaptação ao “pulmão de aço” (secos) ou se havia necessidade de pressão positiva (molhados). Devido ao seu treinamento, Ibsen pôde organizar diante de uma catástrofe social o que hoje conhecemos como unidades de tera-

pia intensiva. Devemos considerar, portanto, Björn Ibsen como o criador da terapia intensiva como especialidade, lembrando que isso se confunde com o aparecimento da ventilação mecânica como medida de suporte fora do ambiente do centro cirúrgico<sup>25</sup>.

Quando Ibsen, ao avaliar uma menina com insuficiência respiratória, interpretou corretamente as alterações dos gases sanguíneos e a compensação do organismo na tentativa de corrigir essas alterações, tinha sobre seus ombros 118 anos de investigação científica árdua, que ele trouxe à tona nos segundos em que tomou sua decisão. Seu tratamento, considerado agressivo, revelou-se salvador de inúmeras vidas. Esse comportamento, na nossa maneira de ver, é o que caracteriza de forma mais completa a profissão de médico. Fortemente embasada em conhecimentos científicos, a Medicina não pode deixar nunca de ser a profissão de cuidar do ser humano enfermo. A equação de Henderson-Hasselbach, filha legítima da Físico-Química, encaixava-se perfeitamente a essa nova mentalidade. Faltava, entretanto, tecnologia para dosar os componentes da equação. A partir da epidemia de pólio, passou-se a ter um grande interesse em dosar os gases sanguíneos, bem como o pH. O diretor do laboratório clínico do Blegdanhospitalet chamava-se Poul Björdahl Astrup (1915-?) (Fig. 1.14) e foi quem possibilitou grandes avanços, pois percebeu que era necessário dosar o pH mais rapidamente para orientar os estudantes de como conduzir a ventilação manual dos pacientes. As pesquisas que já vinham sendo conduzidas desde então ganharam grande impulso. A evolução tecnológica dos eletrodos dos gases sanguíneos foge dos objetivos deste capítulo e, por essa razão, passaremos a falar apenas do desenvolvimento dos eletrodos utilizados hoje, na gasometria moderna, omitindo as dosagens realizadas de outras maneiras, muitas vezes extremamente engenhosas.



Figura 1.14 – Poul Björdahl Astrup (1915-?).

O pH já vinha sendo dosado com certa precisão desde Sørensen. Várias publicações se sucederam com metodologias para sua dosagem. Depois dos estudos de Hasselbalch, vários grupos de pesquisa passaram a se interessar pelo equilíbrio ácido-básico do sangue dos seres vivos e as melhorias tecnológicas permitiram resultados cada vez mais precisos. Em 1906, Cremer notou que uma fina membrana de vidro se comportava como se fosse permeável aos íons hidrogênio. A membrana de vidro desenvolvia um potencial, dependendo do pH, através dela. Em 1925, Kerridge converteu essa observação no primeiro eletrodo de vidro para medir o pH e o primeiro eletrodo de pH comercialmente disponível foi produzido em 1933, sem despertar a atenção da comunidade médica até a epidemia de pólio.

### OS ELETRODOS DE O<sub>2</sub> E CO<sub>2</sub>

O eletrodo de oxigênio tem suas origens na polarografia. Com essa técnica, descrita nos trabalhos de Jaroslav Heyrovsky (1890-1967) em 1926 e que o levaram a ganhar o Nobel de Química em 1959, a reação do oxigênio com elétrons dos metais variava com o aumento do potencial aplicado. Heyrovsky usou um gotejamento de mercúrio através de um fino capilar de vidro como eletrodo. Logo se descobriu que a platina servia melhor que o mercúrio para ser o cátodo. O problema era que o eletrodo nas dosagens de sangue ficava contaminado com precipitações protéicas. Leland Clark, entre 1954 e 1956, conseguiu isolar o eletrodo usando celofane e, posteriormente, polietileno, colocando uma fina camada de solução de KCl e usando como ânodo um eletrodo de prata. Mantendo a voltagem do eletrodo de platina 0,6V negativa em relação à solução, conseguiu-se que as moléculas de O<sub>2</sub> se difundissem através da membrana de polietileno e reduzissem a superfície da platina, medindo assim, com grande acurácia, sua concentração no sangue<sup>26</sup>.

“Da experiência em diagnosticar e tratar a cólera, os cientistas médicos aprenderam o balanço hidroeletrólítico; da diabetes, o balanço ácido-básico. De maneira similar, das necessidades para o tratamento da pólio vieram a ventilação mecânica e as medidas da tensão de gás carbônico (pCO<sub>2</sub>)”. Assim começa o segundo capítulo da série *History of Blood Gas Analysis* de John Severinghaus, no qual conta o desenvolvimento do eletrodo de CO<sub>2</sub>.

Quando a relação entre pH, pCO<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub> total foi esclarecida pela equação de Henderson-Hasselbach, tornou-se possível determinar a pCO<sub>2</sub> pela medida do pH e do conteúdo de CO<sub>2</sub>. Técnica-



Figura 1.15 – Ole Siggaard-Andersen e Poul Astrup.

mente, isso era uma tarefa difícil, porque o oxigênio tinha de ser totalmente removido da amostra. Além disso, o  $pK$  exato do ácido carbônico deveria ser conhecido para as condições e a temperatura *in vivo*. Mas os trabalhos de Ole Siggaard-Andersen e Poul Astrup (Fig. 1.15), bem como os de Severinghaus, ajudaram a suplantar essas dificuldades, e as gasometrias da época tinham medidos o pH e o conteúdo de  $CO_2$  e, por meio da equação de Henderson-Hasselbach, calculada a  $pCO_2$ . O cuidado com tampões, temperatura e contaminação dos eletrodos dificultava demais a avaliação clínica das gasometrias<sup>4</sup>.

No outono de 1953, Richard Stow, um físico especializado em medidas de  $CO_2$  no ar expirado, chegava a Ohio como o único não-clínico de uma enorme equipe de reabilitação física do hospital universitário. O número de pessoas com acometimento respiratório pela pólio era muito grande, e as dependências do local viviam lotadas o ano todo. Ele observou como era difícil para os clínicos ajustar o nível dos gases sanguíneos dos pacientes que necessitavam de ventilação artificial. Pensou que seria muito mais fácil medir diretamente a  $pCO_2$  do que calculá-la de maneira indireta. Foi associando dois eletrodos, um eletrodo de pH e conseguindo isolar outro de prova, que Stow apresentou seu eletrodo de  $pCO_2$  em um congresso em 1954 e na forma de artigo em 1957. Bradley e Severinghaus melhoraram o desempenho do eletrodo e estabilizaram-no com bicarbonato, associando-o ao eletrodo de  $O_2$  de Clark. Em 13 de maio de 1958, um artigo intitulado *Electrodes for Blood  $pO_2$  and  $pCO_2$  Determination* foi

enviado ao *Journal of Applied Physiology* e publicado em novembro do mesmo ano. Logo que Severinghaus chegou a São Francisco, encontrou o engenheiro Forrest Bird, criador da série Bird de ventiladores pneumáticos, e pediu uma sugestão de quem poderia fabricar o aparelho de gasometria. Bird sugeriu a *National Welding Company* que estava fabricando seus aparelhos, e o eletrodo começou a ser comercializado. Interessante notar que dois alemães também desenvolveram um eletrodo de  $CO_2$  na mesma época, basicamente com os mesmos princípios de Stow: Karl Gertz e Hans Loeschke de Göttingen, não por acaso, cidade onde trabalhava Nernst, publicando seus estudos em 1958. Nesse mesmo ano, a *Yellow Springs Instruments Company* começou a comercializar um aparelho para medir a  $pO_2$  e o pH. Severinghaus e Bradley modificaram o aparelho incluindo nele o eletrodo de  $CO_2$ . Assim, começou a era da monitorização dos gases sanguíneos<sup>4</sup>. A partir dessa época, a equação de Henderson-Hasselbach passou a ser utilizada, não mais para calcular a  $pCO_2$ , mas para calcular o bicarbonato, tal como fazemos hoje. O aparelho de gasometria moderno dosa diretamente do sangue o pH, a  $pO_2$  e a  $pCO_2$ . Todas as outras variáveis são calculadas a partir destas, por nomogramas que nada mais são que tabelas tiradas da equação de Henderson-Hasselbach. Como o  $CO_2$  total era uma variável com a qual os clínicos se acostumaram a trabalhar, foi mantida na gasometria moderna. Agora é, entretanto, derivada da dosagem de  $pCO_2$ , não havendo mais sentido em utilizá-la, visto que pode causar confusão em algumas situações (ver, anteriormente, caso da pólio).

Assim, depois de mais de 120 anos de história, à gasometria incorporou-se a prática clínica. É interessante notar que as unidades de terapia intensiva, os ventiladores mecânicos e a própria gasometria como ferramenta diagnóstica surgiram quase que simultaneamente para os médicos. A gasometria propriamente dita e sua interpretação baseada na equação de Henderson-Hasselbach têm apenas 50 anos de história. Entretanto, ainda hoje, confundimos distúrbios primários e secundários e suas compensações, utilizando uma abordagem simplista para os DEAB que nada têm a ver com sua história de nobreza científica, resumidamente exposta anteriormente. Nosso desafio será estudar mais profundamente, à luz de conceitos surgidos nos últimos anos, esse procedimento médico de “interpretar” a dosagem sanguínea dos gases, identificar a origem, as vantagens e as aproximações dos conceitos utilizados hoje e mostrar que o verdadeiro procedimento médico é sempre o de interpretar o enfermo (Fig. 1.16).



Figura 1.16 – Estudante de Medicina e paciente sob ventilação manual.

### LEITURA RECOMENDADA

1. JÖRGENSEN H: *Théorie, Mesure et Applications du pH*, Eng. Gaerings – Copenhagen. Dunod, Paris, 1950.

*Essa obra, traduzida do original alemão de 1938, é um clássico sobre o pH. Foi escrita por um dos alunos de Sørensen e é prefaciada pelo próprio. Pode ser encontrada na biblioteca do Conjunto das Químicas – USP sob o número 541.3728 J82T USP-CQ, in loco ou pelo site da SIBi.*

2. SEVERINGHAUS JW, ASTRUP PB: *History of blood gas analysis. Int Anesthesiol Clin* 25(4):1-224, 1987.

*Uma seqüência de artigos que saiu no Journal of Clinical Monitoring em 1985 foi publicada nessa extinta revista em 1987 na sua totalidade. Severinghaus e Astrup são dois dos maiores expoentes no assunto e fazem uma revisão interessantíssima sobre a evolução tecnológica até o aparecimento do aparelho de gasometria, bem como de seu uso clínico através dos anos.*

3. COLICE G: A historical perspective on intensive care monitoring. In: Tobin M, ed. *Principles and Practice of Intensive Care Monitoring*, New York, McGraw-Hill, Inc., 1998, pp 1-31.

*Capítulo que fala não apenas da evolução da gasometria e suas interpretações através dos anos, mas também da evolução da própria ventilação mecânica, das unidades de terapia intensiva e da monitorização de pacientes críticos.*

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CLARK WM: *Determination of Hydrogen Ions: an Elementary Treatise on Electrode, Indicator and Supplementary Methods, with an Indexed bibliography on Applications*, (3<sup>rd</sup> ed), Baltimore, Williams & Wilkins, 1928.
2. FARADAY M: *On Electrical Decomposition. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 1834.
3. JÖRGENSEN H: *Theorie, Mesure et Applications du pH*, Paris, Dunod, 1950.
4. SEVERINGHAUS JW, ASTRUP PB: *History of blood gas analysis. Int Anesthesiol Clin* 25:1-224, 1987.

5. ARRHENIUS SA: *Electrolyte dissociation. In Willard Gibbs. Lecture*, American Chemical Society, 1911.
6. WALD G: How the theory of solutions arose. *J Chem Educ* 23:8-26, 1986.
7. ARRHENIUS SA: On the dissociation of substances dissolved in water. *Z Physikal Chem* 1:631, 1887.
8. Apud JÖRGENSEN, RAOULT FM: *C R Acad Sci* 95:1030-1033, 1882.
9. Van't HOFF JH: The role of osmotic pressure in the analogy between solutions and gases. *Z Physikal Chem* 1:481-508, 1887.
10. BOHR N: On the constitution of atoms and molecules. *Philos Magaz* 26:1-25, 1913.
11. WAAGE P, GULDBERG CM: *Forhandlinger: Videnskabs-Selskabet i Christiania* 35, 1864.
12. NERNST WH: Biografia, 2000.
13. SÖRENSEN S: Études Enzymatiques II. *CR Travaux Lab Carlsberg* 8, 1909.
14. HOLTER H, MÖLLER KM: *The Carlsberg Laboratory*, Copenhagen, Rhodos Publishing House, 1976.
15. BATES R: *Electrometric pH Determinations – Theory and Practice*. New York, Wiley, 1954.
16. HENDERSON LJ: The theory of neutrality regulation in the animal organism. *Am J Physiol* 21:427-448, 1908.
17. HENDERSON LJ: The relation between the strengths of acids and their capacity to preserve neutrality. *Am J Physiol*, 1908.
18. HENDERSON LJ: *Fitness of the Environment*. Boston, Beacon, 1958.
19. HENDERSON LJ: *Le Sang, Système Physico-Chimique*, 1931.
20. PARETO V: *Tratê de Sociologie Générale*, Lausanne et Paris, 1919.
21. HENDERSON LJ: Das Gleichgewicht zwischen Säuren und Basen in tierischen Organismus. *Ergebn Physiol* 8:254-325, 1909.
22. HASSELBALCH KA, LUNDSGAARD C: Elektrometrische Reaktionsbestimmung des Blutes bei Körpertemperatur. *Biochem Z* 38:77-91, 1912.
23. LASSEN HCA: *Management of Life-Threatening Polymyeltis*, Edinburgh, Churchill, Livingstone, 1956, pp 1-13.

24. IBSEN B: The anesthetist's viewpoint on the treatment of respiratory complications in poliomyelitis during the epidemic in Copenhagen, 1952. *Proc R Soc Med* 47:72-74, 1954.
25. IBSEN B: Intensive therapy: background and development. 1966. *Int Anesthesiol Clin* 37:1-14, 1999.
26. COLICE G: A historical perspective on intensive care monitoring, in *Principles and Practice of Intensive Care Monitoring*, edited by Tobin M, New York, McGraw-Hill, Inc., 1998, pp 1-31.

### AGRADECIMENTOS E CRÉDITOS

Ao Sr. Jette Ölsen relações-públicas do Laboratório e Fundação Carlsberg – Copenhage – Dinamarca pelo rico material gentilmente enviado (fotos de Sörensen e seus gráficos originais e a história do Laboratório Carlsberg).

Ao serviço de Biblioteca do Hospital Universitário da USP que conseguiu um empréstimo especial do único exemplar do livro de Henderson (The Blood – tradução francesa) existente no Brasil, em um trabalho de garimpagem incansável. À Biblioteca do Conjunto das Químicas pelas portas abertas a seu acervo histórico.

Muitas das referências citadas neste artigo ou têm originais ou foram citadas, fotografadas ou comentadas por livros ou artigos desta biblioteca, possibilitando nosso acesso.

As fotos de Faraday, Arrhenius, Van't Hoff, Ostwald e Nernst foram copiadas de sites da Internet de domínio público e do Instituto Nobel. As fotos de Henderson, Hasselbalch, Ibsen, Siggaard-Andersen, Astrup e da paciente sendo ventilada manualmente pelo estudante de Medicina foram obtidas por "scanner" do artigo de John Severinghaus citado. Várias tentativas de solicitação de autorização de reprodução foram ineficazes pela extinção da referida revista. Outras fotos dos mesmos pesquisadores são, entretanto, raríssimas, o que nos motivou a publicar estas quase únicas existentes. Serviram para satisfazer nossa curiosidade (principalmente as fotos de Henderson e Hasselbach) e deverão servir para satisfazer a dos leitores também.

O gráfico foi criado a partir da função do pH em tabela Excel®.



# 2

## MARCADORES URINÁRIOS DE IMUNIDADE NO ESTUDO DAS NEFROPATIAS

Manoel Ricardo Aguirre de Almeida  
José Hermógenes Rocco Suassuna



### INTRODUÇÃO

Freqüentemente o nefrologista encontra situações em que os dados obtidos na história clínica e exame físico não lhe permitem diagnosticar ou caracterizar de forma precisa o grau de atividade ou cronicidade de uma doença renal. Nessas ocasiões, surge o questionamento quanto à necessidade ou não da biópsia renal, um instrumento de grande valor no diagnóstico e acompanhamento das nefropatias e do transplante renal<sup>1</sup>. Apesar de avanços como agulhas menos traumáticas e técnicas guiadas por ultra-sonografia, o procedimento não é isento de complicações ocasionais, como hemorragia retroperitoneal, fistula urinária e hematúria macroscópica. Além disso, o material pode ser insuficiente para análise, obrigando o paciente a submeter-se a nova biópsia.

Em algumas áreas da nefrologia existe tendência a recorrer à biópsia com freqüência. Por exemplo, no transplante, a biópsia é o método-padrão e a instância principal para avaliação da disfunção do enxerto renal. Além disso, pode ocorrer discordância entre os dados clínico-laboratoriais e os achados histopatológicos, observando-se rejeição aguda subclínica em pacientes com aparente estabilidade da creatinina sérica<sup>2</sup>. É intensa a procura por métodos não-invasivos de imunomonitorização dos enxertos renais, capazes de diagnosticar episódios de rejeição com maior precocidade e, eventualmente, aumentar a sobrevivência dos transplantes<sup>3</sup>.

Avanços no campo da fisiopatologia das doenças renais têm contribuído para melhor delineamento dos mecanismos imunológicos de agres-

são renal, tanto no aspecto celular quanto no humoral. Pretende-se que a aplicação clínica desse conhecimento contribua para o desenvolvimento de técnicas diagnósticas mais precisas, rápidas e menos invasivas. A urina, um líquido biológico obtido de forma não-invasiva, contém fatores solúveis e células que podem espelhar eventos imunológicos diretamente envolvidos na patogenia das doenças renais. Um número crescente de investigações tem procurado identificar correlações entre fatores solúveis urinários e achados histopatológicos, ou ainda entre a oscilação dos seus níveis e a atividade clínica da doença. Também, o comportamento das populações celulares suspensas na urina pode ter valor no estudo das doenças renais. Nos últimos anos, vários grupos têm tentado caracterizar fenotipicamente as populações celulares presentes na urina na tentativa de desenvolver uma metodologia básica para aplicação em técnicas diagnósticas não-invasivas. Esta revisão discute o potencial da detecção urinária de alguns desses marcadores humorais e celulares (Quadro 2.1) para estudo, diagnóstico e acompanhamento das nefropatias de base imunológica.

**Quadro 2.1** – Marcadores urinários selecionados utilizados no estudo das doenças renais.

Fatores solúveis	Células
Derivados do sistema complemento	Linfócitos T
Moléculas de adesão	Linfócitos B
Imunoglobulinas	Monócitos
Citocinas	
Produtos específicos de células imunocompetentes	

## FATORES DO SISTEMA COMPLEMENTO

O sistema complemento, integrante da imunidade inata, recebeu esse nome para descrever a atividade presente no soro que "complementa" a lise bacteriana mediada por anticorpos. Admite-se que ele desempenhe três funções fisiológicas principais: defesa contra agentes bacterianos, ligação entre a imunidade inata e adquirida e depuração de imunocomplexos e produtos da lesão inflamatória<sup>4</sup>.

O complemento está envolvido na patogenia de doenças renais como glomerulopatias e rejeição ao transplante renal<sup>5,6</sup>. Em doenças relacionadas à auto-imunidade existe consumo ou deficiência congênita de fatores do complemento, assim como defeitos na regulação do sistema. A deficiência de componentes do complemento é um forte sustentáculo para o desenvolvimento de auto-imunidade, particularmente no lúpus eritematoso sistêmico (LES)<sup>7</sup>. Além disso, estudos baseados em imuno-histoquímica demonstram depósitos de componentes do sistema complemento em biópsias renais de pacientes com glomerulonefrites e transplantes em processo de rejeição aguda<sup>8,9</sup>. Por suas possíveis aplicações práticas no diagnóstico e acompanhamento de nefropatias, o desenvolvimento de métodos de detecção e quantificação de componentes do complemento na urina é uma linha de estudo bastante promissora.

### FATORES RELACIONADOS AO C3

O C3 ocupa posição central na ativação do sistema complemento, atuando nas vias clássica e alternativa. A ação desse componente está envolvida na patogenia de doenças glomerulares mediadas por imunocomplexos. Em análises histoquímicas de biópsias de pacientes com doenças glomerulares ou rejeição aguda ao transplante renal, o depósito do C3d, um produto de degradação do C3, relaciona-se à atividade da doença<sup>8,10</sup>. Níveis séricos e urinários do C3b, medidos pela técnica de ELISA, demonstram correlação com a atividade da doença renal em pacientes com nefrite lúpica<sup>11</sup>. O C3d, outro produto de degradação do C3, dosado na urina por *Western blot*, correlaciona-se com a atividade clínica da nefropatia lúpica e parece refletir o grau de ativação do sistema complemento nas nefrites lúpicas<sup>12</sup>.

### FATORES RELACIONADOS AO C4

O C4 participa da via clássica de ativação do complemento. Seu produto de degradação, o C4b, associado ao C2a, forma a C3 convertase. O C4d, um dos produtos de degradação do C4, tem sido promovido como um dos métodos mais sensíveis para o diagnóstico de rejeição vascular em bióp-

sias de enxertos renais<sup>13</sup>. A detecção de C4d na urina aparenta discriminar a rejeição aguda resistente aos esteróides (provável rejeição vascular) de outras causas de disfunção do transplante renal, incluindo a rejeição aguda responsiva<sup>14</sup>.

### FATORES RELACIONADOS AO C5

O C5 participa na formação do complexo de ataque à membrana, e seu produto de degradação, o C5a, é uma anafilotoxina associada à liberação de mediadores vasoativos, aumento da permeabilidade vascular por ação direta, desgranulação de mastócitos e adesão/recrutamento de células inflamatórias. A presença de C5a na urina está associada à rejeição aguda. O aumento dos níveis urinários de C5a precede as manifestações clínicas de rejeição em média de 1,6 dia<sup>15</sup> e apresenta potencial como método de detecção de rejeição aguda subclínica de forma precisa e precoce.

### COMPLEXO DE ATAQUE À MEMBRANA

O complexo de ataque à membrana (CAM) é composto por componentes terminais do sistema complemento, sendo representado pela sigla C5b-9. Esse complexo molecular está associado à citotoxicidade por lise celular por meio de sua inserção com formação de poros nas membranas celulares. Está bem definida a participação do CAM na fisiopatologia da agressão à membrana filtrante glomerular na glomerulonefrite membranosa. Não surpreende, portanto, que nessa nefropatia ocorra o achado característico de elevação isolada (sem outros produtos do complemento) da excreção urinária do CAM<sup>16</sup>.

### MOLÉCULAS DE ADESÃO

Algumas moléculas de adesão, como integrinas, selectinas e CD44, exercem papel crítico na interação linfócitos T com células apresentadoras de antígenos e na adesão endotelial, migração celular e outras etapas do processo inflamatório. Moléculas de adesão leucocitária estão envolvidas em vários estágios da resposta imunoinflamatória que caracteriza a resposta do hospedeiro ao enxerto renal. Biópsias de enxertos renais podem demonstrar aumento na expressão das principais moléculas de adesão, no endotélio e no epitélio tubular, assim como elevação nos níveis séricos e plasmáticos de seus equivalentes solúveis<sup>17</sup>. Encontrou-se boa correlação entre a excreção urinária de sICAM-1 e sVCAM-1 e a gravidade da rejeição ao transplante renal<sup>14</sup>. De forma semelhante, a excreção urinária de sVCAM-1 correlaciona-se com a atividade do LES e das vasculites renais associadas ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA)<sup>18</sup>.

## IMUNOGLOBULINAS

Os anticorpos têm papel importante na patogenia das doenças glomerulares. A detecção de anticorpos na urina pode ser realizada por meio de diversas técnicas, sendo que as mais utilizadas são a imunoeletroforese e ELISA. A excreção urinária total de IgG é um marcador de progressão da doença renal na nefropatia membranosa, podendo ser de utilidade na identificação de pacientes que se beneficiariam com o tratamento imunossupressor<sup>19</sup>.

A conhecida utilidade da detecção dos níveis séricos do anticorpo anti-DNA dupla hélice na nefrite lúpica não parece estender-se a seus níveis urinários. A técnica de detecção urinária é de difícil realização e, na maioria dos casos, os níveis encontrados correlacionam-se positivamente com os níveis séricos<sup>20</sup>. Além disso, a afinidade dos anticorpos é significativamente menor do que os que circulam no soro ou depositam-se no rim, sugerindo aprisionamento intra-renal dos anticorpos mais patogênicos e “transbordamento” para a urina daqueles com menor potencial de agressão<sup>21</sup>.

## CITOCINAS

Citocinas estimulam a diferenciação e o crescimento de linfócitos, ativam células efectoras e estimulam o desenvolvimento de células hematopoéticas. São divididas em três categorias, conforme sua função: mediadoras da imunidade inata, mediadoras da imunidade adaptativa e estimuladoras da hematopoese. A participação das citocinas nos eventos imunológicos das doenças renais tem sido objeto de intensa investigação. Essas proteínas estão relacionadas com a migração celular, adesão leucocitária e ativação de linfócitos e macrófagos. A dosagem de citocinas urinárias é uma metodologia promissora com aplicação potencial no acompanhamento de pacientes com glomerulonefrites e transplante renal (Quadro 2.2). A exem-

plo da norma em relação a esses mediadores, encontraram-se múltiplas correlações e superposição de achados em diferentes estudos com citocinas diversas, configurando um quadro de grande complexidade. Ainda não é possível definir em quais situações elas espelham fenômenos específicos e em quais representam epifenômenos desprovidos de especificidade.

## PRODUTOS ESPECÍFICOS DE CÉLULAS IMUNOCOMPETENTES

### PERFORINA E GRANZIMA B

A granzima B é uma protease existente nos grânulos de células *natural killer* (NK) e linfócitos T citotóxicos que, quando liberada por exocitose, atinge o interior das células-alvo através de orifícios na membrana celular criados pela perforina, secretada simultaneamente. O mecanismo de citotoxicidade envolve a indução de apoptose. É bem definida a participação dos linfócitos T citotóxicos na patogenia da rejeição aguda. Níveis urinários de ambas, encontradas na urina por diagnóstico molecular baseado em PCR (reação em cadeia de polimerase), demonstram boa especificidade para a detecção de episódios de rejeição aguda<sup>44</sup>.

### NEOPTERINA

A neopterina é um derivado da síntese do trifosfato de guanosina (GTP), produzida principalmente por monócitos e macrófagos ativados e cujos níveis sérico e urinário elevam-se em condições de alta multiplicação celular e ativação do sistema imune. Desconhece-se sua função na resposta imune. Na nefrite lúpica, determinações seriadas dos níveis urinários de neopterina oscilam em paralelo com a atividade da doença e a ação do tratamento<sup>45</sup>. Na comparação com outros marcadores usados na prática clínica (anti-DNA, C3 e

**Quadro 2.2** – Citocinas utilizadas na avaliação da atividade das nefropatias por meio dos níveis detectados na urina.

Citocina	Doenças associadas
MIF (fator inibidor da migração de macrófagos)	Glomerulonefrite rapidamente progressiva <sup>22</sup> , rejeição aguda <sup>23</sup>
TNF- $\alpha$ (fator de necrose tumoral)	Glomerulonefrite proliferativa <sup>24</sup> , nefropatia membranosa <sup>25</sup> , progressão na nefropatia de refluxo <sup>26</sup>
MCP1 (proteína quimioatrativa para monócitos)	Glomerulonefrite lúpica <sup>27,28</sup> , nefropatia por IgA <sup>29,30</sup> , GNRP <sup>31</sup> , rejeição aguda <sup>32,33</sup> , nefropatia diabética <sup>34</sup>
TGF- $\beta$ (fator de crescimento transformador)	Progressão da doença renal em glomerulosclerose segmentar e focal <sup>35</sup> , síndrome nefrótica <sup>36</sup> , rejeição crônica <sup>37</sup>
IL-6 (interleucina-6)	Vasculites associadas ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilo <sup>18</sup> , nefropatia por IgA <sup>38,39</sup> , rejeição aguda <sup>40</sup>
IL-8 (interleucina-8)	Vasculites associadas ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilo <sup>18</sup> , nefropatia por IgA <sup>41</sup> , nefropatia diabética <sup>34</sup> , rejeição aguda <sup>42</sup>
IL-18 (interleucina-18)	Síndrome nefrótica <sup>43</sup>

C4), a neopterina urinária foi a que reuniu melhor especificidade<sup>46</sup>. É interessante notar que, no lúpus, os níveis urinários de neopterina alteram-se após estresse psicológico, estabelecendo um vínculo entre a crença, prevalente mas de difícil comprovação, de indução de atividade imunológica por fatores psicológicos<sup>47</sup>.

### MARCADORES CELULARES

Encontra-se bem definida a participação celular na patogenia das nefropatias, principalmente naquelas com componente inflamatório significativo, tipificadas pelas glomerulonefrites proliferativas e a rejeição aguda ao enxerto renal. Classificações baseadas no tipo e na intensidade dos infiltrados celulares presentes na biópsia renal são utilizadas para a definição da atividade de doença e para nortear a terapêutica. Mediante técnicas de imuno-histoquímica, tem-se avançado na caracterização dos subtipos celulares que compõem o infiltrado e na definição do papel de cada um deles na etiopatogênese da agressão renal<sup>48,49</sup>. Por exemplo, nas glomerulonefrites proliferativas existem infiltrados intersticiais de linfócitos T e macrófagos<sup>48</sup>, assim como aumento no número de células imunocompetentes no tufo glomerular<sup>50</sup>. Células do infiltrado intersticial apresentam características fenotípicas e funcionais indicativas de ativação celular<sup>48</sup> e secretam citocinas pró-inflamatórias<sup>51</sup>, uma situação que se repete no transplante renal<sup>52</sup>.

Linfócitos T (CD4 e CD8) e macrófagos, em quantitativos aproximadamente semelhantes, compreendem a maioria das células encontradas no interstício renal de pacientes com nefrite lúpica<sup>48</sup>. Macrófagos aparentam acumular-se em maiores números nos glomérulos de pacientes com nefrite lúpica crescêntica<sup>49</sup>. A análise das células imunocompetentes presentes na urina de pacientes com glomerulopatias proliferativas como o LES ou com rejeição aguda ao enxerto renal oferece uma boa oportunidade para o estudo da fisiopatologia dos eventos de ativação imunológica nas doenças renais e pode ser utilizada como metodologia para o diagnóstico precoce da agressão tecidual.

### CITOLOGIA URINÁRIA E CITOMETRIA DE FLUXO PARA ESTUDO DE CÉLULAS IMUNOCOMPETENTES NA URINA

A técnica de imunocitologia urinária é laboriosa, dependente do observador, e, normalmente, só permite a utilização de um único marcador por célula observada. Sua principal aplicação clínica ocorre no transplante renal, no qual apresenta bom desempenho no diagnóstico de rejeição aguda<sup>53,54</sup>. Em um estudo preliminar estudamos a citologia

urinária de pacientes com nefropatia lúpica por meio da marcação do citocentrifugado com anticorpos monoclonais. Em pacientes com nefrite classe IV, observamos baixa excreção de linfócitos das linhagens B e T, enquanto, paralelamente, a urina possuía números expressivos de macrófagos<sup>55</sup>. Achados semelhantes foram relatados pelo grupo de Hotta no Japão, desta vez com a técnica de citometria de fluxo<sup>56</sup>. Com base em nossa experiência prévia com citometria de fluxo, que permite análises mais precisas, incorporando múltiplos parâmetros por células<sup>57</sup>, decidimos também explorar a utilidade desse método no estudo de doenças renais imunológicas caracterizadas por extensos infiltrados parenquimatosos.

O princípio da citometria de fluxo baseia-se na análise de células em suspensão, forçadas uma a uma por meio de uma câmara de fluxo. Os três componentes principais de um citômetro de fluxo são o sistema para o fluxo das células, uma fonte de luz e um sistema eletrônico de detecção da interação da luz com as células e com as moléculas fluorescentes a ela aderidas. A suspensão de células é introduzida sob pressão e carregada com um fluxo de 10m/s, o que permite a análise de até 20.000 a 30.000 células por segundo nos aparelhos mais modernos. Cada célula, ao atravessar individualmente um feixe de laser, causa dispersão, absorção ou emissão da luz como fluorescência. Lentes ópticas, posicionadas em ângulos diversos, algumas dotadas de filtros para comprimentos de onda distintos, coletam frações da luz e a transmitem até fotomultiplicadores que medem sua intensidade e transformam os sinais ópticos em pulsos elétricos. Esses sinais formam a base de todas as medidas na citometria de fluxo<sup>58</sup>.

Na citometria, o ângulo de dispersão da luz é utilizado para discriminar as populações celulares: a dispersão frontal analisa o tamanho das células e a lateral avalia sua rugosidade e complexidade. Anticorpos monoclonais e outros marcadores, conjugados a substâncias fluorescentes, permitem estudar as moléculas de interesse e ajudam a caracterizar as subpopulações celulares<sup>58</sup>. A utilização clínica desse tipo de análise citofluorimétrica das células urinárias, embora já utilizada por alguns grupos, é um desenvolvimento recente que ainda carece de padronização.

Uma avaliação citofluorimétrica adequada exige uma boa viabilidade celular, para que se possa estudar o maior número de parâmetros por amostra. A urina é um meio consideravelmente tóxico, presumivelmente em decorrência de produtos tóxicos do metabolismo e de suas características físico-químicas, como pH e osmolalidade, e que, por conter cristais, agregados celulares e cilindros,

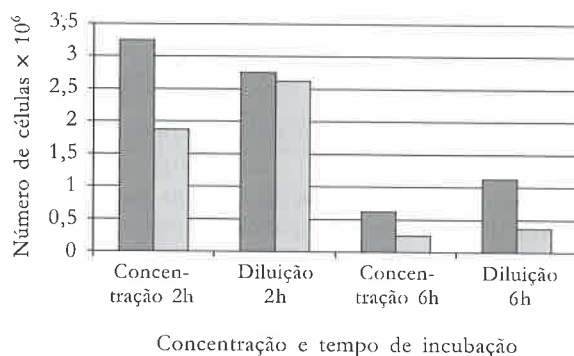
causa justificável preocupação com a obstrução do aparelho. Para desenvolver uma técnica precisa e reprodutível para análise citofluométrica da urina, é preciso melhor compreensão sobre o efeito individual desses fatores (Quadro 2.3), associada ao teste de estratégias específicas para a manutenção da viabilidade celular.

**Quadro 2.3** – Fatores de provável toxicidade para as células de suspensão no meio urinário.

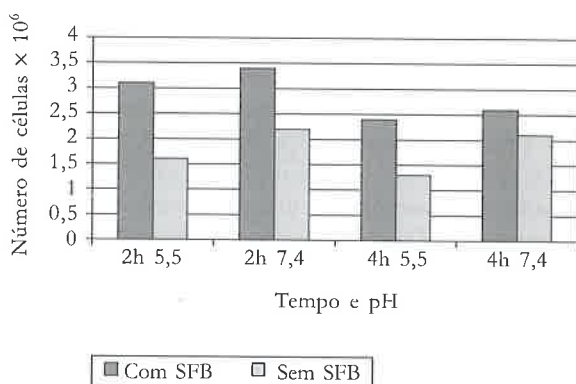
Fatores de toxicidade
Produtos tóxicos do metabolismo
Glicosúria
pH
Osmolaridade
Presença ou ausência de proteinúria
Tempo de permanência na urina

Stachowski et al. estudaram linfócitos urinários de pacientes transplantados e observaram, como esperado, que o tempo de permanência das células na urina era um fator crítico para sua viabilidade<sup>59</sup>. Além disso, notaram que a osmolalidade elevada era deletéria, enquanto a proteinúria preservava a integridade celular. Com base nesses achados, recomendaram a adição de uma fonte de proteínas (soro fetal bovino) à amostra, que deve ser processada no máximo 2 horas após a coleta. Este e outros estudos investigaram diretamente a viabilidade de células urinárias de pacientes com doenças renais<sup>59,60</sup>. Procuramos seguir uma abordagem diversa e desenvolver um modelo *in vitro* para testar o efeito de diferentes estratégias de modulação da toxicidade da urina. O ensaio analisa a viabilidade (teste do azul Trypan) e o fenótipo por citofluorimetria de células mononucleares isoladas do sangue periférico de doadores saudáveis, suspensas em meio urinário *in natura* ou modificado.

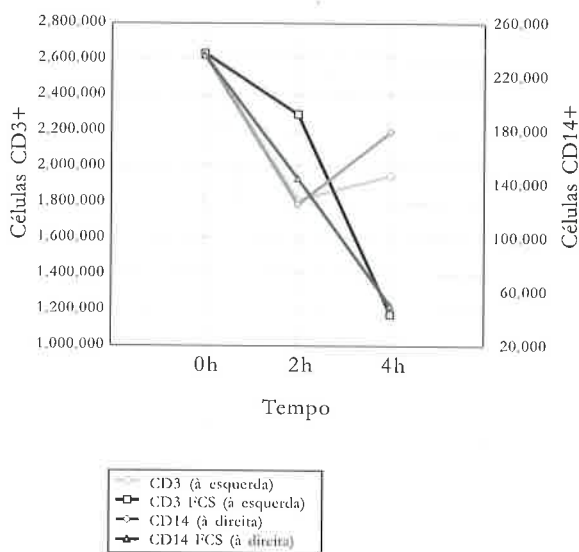
Nossos achados<sup>61</sup> confirmam a importância do tempo de permanência na urina. A adição de soro fetal bovino (SFB) a 30% mitigou o efeito deletério discreto produzido pela alta osmolalidade (Fig. 2.1). Em um outro grupo de análises (Fig. 2.2) observamos que o meio ácido também compromete a viabilidade celular e que esse efeito é atenuado pela titulação da urina até pH 7,4 ou na presença de SFB. Dado o predomínio de macrófagos sobre linfócitos em diferentes estudos de populações urinárias em glomerulopatias<sup>55,56</sup>, é interessante notar que linfócitos CD3+ e monócitos CD14+ apresentaram a mesma sensibilidade aos efeitos tóxicos da urina (Fig. 2.3). Isso indica que o predomínio de macrófagos não se deve a sua maior resistência e provavelmente se justifica por características ligadas à patogénia da doença renal.



**Figura 2.1** – Viabilidade celular após incubação com urina de doador sadio.



**Figura 2.2** – Número de células após incubação com urina de doador saudável.



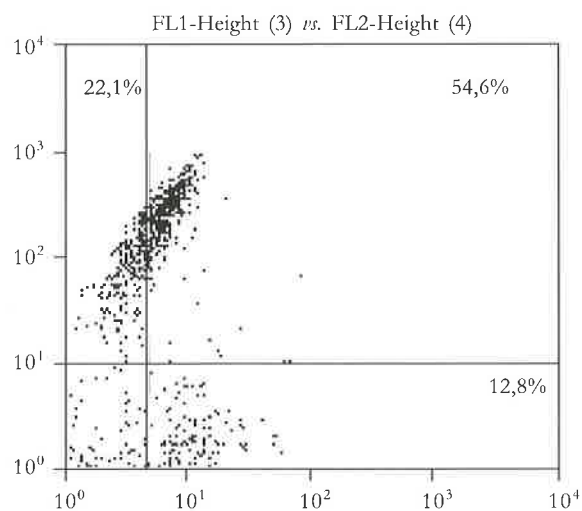
**Figura 2.3** – Número de células CD3 e CD4 após exposição à urina em pH 7,4.

## APLICAÇÃO PRÁTICA DA TÉCNICA DE CITOMETRIA DE FLUXO COM DUPLA MARCAÇÃO DE CÉLULAS URINÁRIAS

Com base nesses resultados, recomendamos a seguinte metodologia: 1. utilização da segunda urina do dia após oferta de líquidos ao paciente, a fim de minimizar o tempo de contato com a urina retida na bexiga; 2. coleta direta da urina em recipientes contendo SFB a 30%; 3. resfriamento inicial e processamento da amostra no prazo máximo de 2 horas; 4. separação por gradiente de *ficoll-hypaque* para evitar a obstrução do aparelho pelos componentes do sedimento urinário como *debris* e cilindros; 5. marcação das células com os anticorpos monoclonais de interesse.

A figura 2.4 exemplifica a análise de citofluorimetria urinária de uma paciente com nefropatia lúpica classe IV em atividade e mostra a ordenada que corresponde às células com fenótipo de macrófagos (CD14+), e a abscissa representa as células que expressam o receptor Fc gama RIII (CD16+). Nota-se que a maior parte dos macrófagos expressa esse marcador de ativação. Esse achado é concordante com o de Hotta et al., que sustentam que macrófagos urinários com o fenótipo de ativação CD16+ (receptor Fc gama RIII para a molécula de IgG) discriminam os pacientes com glomerulonefrites agudas caracterizadas por hematuria e proliferação glomerular<sup>62</sup>.

Linfócitos T urinários com características de células efectoras (CD45RA-, CD45RO+ e CD62L-) também são encontrados nas glomerulonefrites proliferativas e provavelmente refletem o estado de ativação do sistema imune que ocorre nessas doenças<sup>5</sup>.



**Figura 2.4** – Citometria urinária (janela de monócitos) de uma paciente com nefrite lúpica classe IV em atividade. Nota-se que a maior parte das células são macrófagos (y = CD14) com fenótipo de ativação (x = CD16).

Além das glomerulopatias, o estudo de populações celulares urinárias por citofluorimetria também demonstra potencial de aplicação clínica no transplante renal. Em um estudo duplo-cego, a citofluorimetria mostrou-se comparável ao estudo citológico para o diagnóstico de rejeição do transplante renal<sup>60</sup>. É interessante notar que, apesar do potencial da citometria em detectar até cinco moléculas ou marcadores por célula, esse estudo se concentrou na expressão isolada de cada antígeno. Provavelmente, isso foi devido às dificuldades específicas relativas à obtenção de números apropriados de células viáveis para a marcação. Apesar disso, demonstrou-se importante correlação entre os dados da citometria e a presença de rejeição. O marcador mais sensível para rejeição aguda foi a expressão celular de HLA-DR, o mais específico foi a expressão de ICAM-1, ao passo que a detecção de macrófagos CD14 sugeriu rejeição crônica<sup>63</sup>. Em retrospecto, evidências citométricas de atividade imunológica persistente em pacientes com função renal estável aparentemente significam rejeição subclínica. Pacientes com essas características cursaram, evolutivamente, com disfunção crônica do enxerto<sup>64</sup>. Em um estudo prospectivo do mesmo grupo, a detecção de células positivas para ICAM-1 associou-se à rejeição aguda de pior prognóstico, geralmente corticorresistentes<sup>65</sup>.

## CONCLUSÃO

Apesar de a pesquisa de técnicas não-invasivas para o diagnóstico e a monitorização das doenças renais ser uma área de investigação em franca expansão, na imensa maioria das nefropatias ainda é fundamental a utilização da biópsia renal. A identificação de diversos marcadores excretados na urina desperta a esperança de que esse quadro possa se alterar em futuro próximo. No momento, eles ainda devem ser considerados como coadjuvantes, embora úteis, para uma melhor compreensão dos eventos etiopatogênicos prevalentes nas nefropatias de base imunológica. Ultimamente, a utilidade clínica desses testes será ditada por seus parâmetros de desempenho (sensibilidade, especificidade e valores preditivos), sua capacidade de fornecer resultados relevantes em curto espaço de tempo e porque essa é a realidade do mundo, a um custo acessível.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. APPEL GB: The Clinician's Viewpoint, in *Renal Biopsy Interpretation*, edited by Silva FG, D'Agati VD, Nadasdy T, New York, Churchill Livingstone, 1996, pp 21-29.
2. GRIMM PC, MCKENNA R, NICKERSON P, et al: Clinical rejection is distinguished from subclinical rejection by in-

- creased infiltration by a population of activated macrophages. *J Am Soc Nephrol* 10:1582-1589, 1999.
3. SOULILLOU JP: Immune monitoring for rejection of kidney transplants. *N Engl J Med* 344:1006-1007, 2001.
  4. ABBAS AK: Effector mechanisms of humoral immunity, in *Cellular and Molecular Immunology*, edited by Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, Philadelphia, WB Saunders Company, 2000, pp 316-331.
  5. SAKATSUME M, XIE Y, UENO M, et al: Human glomerulonephritis accompanied by active cellular infiltrates shows effector T cells in urine. *J Am Soc Nephrol* 12:2636-2644, 2001.
  6. TEPPA A, HONKANEN E, AHONEN J, et al: Urinary markers of renal graft rejection. *Transplant Proc* 33:2485-2486, 2001.
  7. PICKERING MC, BOTTO M, TAYLOR PR, et al: Systemic lupus erythematosus, complement deficiency, and apoptosis. *Adv Immunol* 76:227-324, 2000.
  8. EGGERTSEN G, NYBERG G, NILSSON B, et al: Complement deposition in renal allografts with early malfunction. *APMIS* 109:825-834, 2001.
  9. WELCH TR: The complement system in renal diseases. *Nephron* 88:199-204, 2001.
  10. FEUCHT HE, FELBER E, GOKEL MJ, et al: Vascular deposition of complement-split products in kidney allografts with cell-mediated rejection. *Clin Exp Immunol* 86:464-470, 1991.
  11. NEGI VS, AGGARWAL A, DAYAL R, et al: Complement degradation product C3d in urine: marker of lupus nephritis. *J Rheumatol* 27:380-383, 2000.
  12. MANZI S, RAIKIE JE, CARPENTER AB, et al: Sensitivity and specificity of plasma and urine complement split products as indicators of lupus disease activity. *Arthritis Rheum* 39:1178-1188, 1996.
  13. COLLINS AB, SCHNEEBERGER EE, PASCUAL MA, et al: Complement activation in acute humoral renal allograft rejection: diagnostic significance of C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol* 10:2208-2214, 1999.
  14. BECHTEL U, SCHEUER R, LANDGRAF R, et al: Assessment of soluble adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1, sELAM-1) and complement cleavage products (sC4d, sC5b-9) in urine. Clinical monitoring of renal allograft recipients. *Transplantation* 58:905-911, 1994.
  15. MULLER TF, KRAUS M, NEUMANN C, et al: Detection of renal allograft rejection by complement components C5A and TCC in plasma and urine. *J Lab Clin Med* 129:62-71, 1997.
  16. MORITA Y, IKEGUCHI H, NAKAMURA J, et al: Complement activation products in the urine from proteinuric patients. *J Am Soc Nephrol* 11:700-707, 2000.
  17. FUGGLE SV, KOO DD: Cell adhesion molecules in clinical renal transplantation. *Transplantation* 65:763-769, 1998.
  18. TESAR V, MASEK Z, RYCHLIK I, et al: Cytokines and adhesion molecules in renal vasculitis and lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 13:1662-1667, 1998.
  19. BAZZI C, PETRINI C, RIZZA V, et al: Urinary excretion of IgG and alpha(1)-microglobulin predicts clinical course better than extent of proteinuria in membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 38:240-248, 2001.
  20. MACANOVIC M, HOGARTH MB, LACHMANN PJ: Anti-DNA antibodies in the urine of lupus nephritis patients. *Nephrol Dial Transplant* 14:1418-1424, 1999.
  21. WILLIAMS Jr RC, MALONE CC, MILLER RT, et al: Urinary loss of immunoglobulin G anti-F(ab)2 and anti-DNA antibody in systemic lupus erythematosus nephritis. *J Lab Clin Med* 132:210-222, 1998.
  22. HONDA K, NISHIHARA J, NITTA K, et al: Serum levels of macrophage migration inhibitory factor in various types of glomerulonephritis. *Nephron* 86:91-92, 2000.
  23. BROWN FG, NIKOLIC-PATERSON DJ, CHADBAN SJ, et al: Urine macrophage migration inhibitory factor concentrations as a diagnostic tool in human renal allograft rejection. *Transplantation* 71:1777-1783, 2001.
  24. OZEN S, SAATCI U, TINAZTEPE K, et al: Urinary tumor necrosis factor levels in primary glomerulopathies. *Nephron* 66:291-294, 1994.
  25. HONKANEN E, von WILLEBRAND E, TEPPA AM, et al: Adhesion molecules and urinary tumor necrosis factor-alpha in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 53:909-917, 1998.
  26. NINAN GK, JUTLEY RS, EREMIN O: Urinary cytokines as markers of reflux nephropathy. *J Urol* 162:1739-1742, 1999.
  27. NORIS M, BERNASCONI S, CASIRAGHI F, et al: Monocyte chemoattractant protein-1 is excreted in excessive amounts in the urine of patients with lupus nephritis. *Lab Invest* 73:804-809, 1995.
  28. WADA T, YOKOYAMA H, SU SB, et al: Monitoring urinary levels of monocyte chemotactic and activating factor reflects disease activity of lupus nephritis. *Kidney Int* 49:761-767, 1996.
  29. SAITOH A, SUZUKI Y, TAKEDA M, et al: Urinary levels of monocyte chemoattractant protein (MCP)-1 and disease activity in patients with IgA nephropathy. *J Clin Lab Anal* 12:1-5, 1998.
  30. YOKOYAMA H, WADA T, FURUICHI K, et al: Urinary levels of chemokines (MCAF/MCP-1, IL-8) reflect distinct disease activities and phases of human IgA nephropathy. *J Leukoc Biol* 63:493-499, 1998.
  31. ROVIN BH, DOE N, TAN LC: Monocyte chemoattractant protein-1 levels in patients with glomerular disease. *Am J Kidney Dis* 27:640-646, 1996.
  32. PRODJOSUDJADI W, DAHA MR, GERRITSMA JS, et al: Increased urinary excretion of monocyte chemoattractant protein-1 during acute renal allograft rejection. *Nephrol Dial Transplant* 11:1096-1103, 1996.
  33. GRANDALIANO G, GESUALDO L, RANIERI E, et al: Monocyte chemotactic peptide-1 expression and monocyte infiltration in acute renal transplant rejection. *Transplantation* 63:414-420, 1997.
  34. TASHIRO K, KOYANAGI I, SAITOH A, et al: Urinary levels of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and interleukin-8 (IL-8), and renal injuries in patients with type 2 diabetic nephropathy. *J Clin Lab Anal* 16:1-4, 2002.
  35. DOMINGUEZ GC, COSTA RS, DANTAS M, et al: Transforming growth factor beta (TGF beta) activity in urine of patients with glomerulonephritis. *Braz J Med Biol Res* 28:1061-1064, 1995.
  36. AGARWAL R, SIVA S, DUNN SR, et al: Add-on angiotensin II receptor blockade lowers urinary transforming growth factor-beta levels. *Am J Kidney Dis* 39:486-492, 2002.
  37. BORATYNSKA M: Urine excretion of transforming growth factor-beta1 in chronic allograft nephropathy. *Ann Transplant* 4:23-28, 1999.
  38. HIRATA E, IWANO M, HIRAYAMA T, et al: Rapid measurement of urinary IL-6 by ELISA: urinary IL-6 as a marker of mesangial proliferation. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 36:33-37, 1994.
  39. RANIERI E, GESUALDO L, PETRARULO F, et al: Urinary IL-6/EGF ratio: a useful prognostic marker for the progression of renal damage in IgA nephropathy. *Kidney Int* 50:1990-2001, 1996.
  40. CASIRAGHI F, RUGGENENTI P, NORIS M, et al: Sequential monitoring of urine-soluble interleukin 2 receptor and interleukin 6 predicts acute rejection of human renal allografts before clinical or laboratory signs of renal dysfunction. *Transplantation* 63:1508-1514, 1997.
  41. HUANG F, HORIKOSHI S, KURUSU A, et al: Urinary levels of interleukin-8 (IL-8) and disease activity in patients with IgA nephropathy. *J Clin Lab Anal* 15:30-34, 2001.

42. SMITH SD, WHEELER MA, LORBER MI, et al: Temporal changes of cytokines and nitric oxide products in urine from renal transplant patients. *Kidney Int* 58:829-837, 2000.
43. MATSUMOTO K, KANMATSUSE K: Elevated interleukin-18 levels in the urine of nephrotic patients. *Nephron* 88:334-339, 2001.
44. LI B, HARTONO C, DING R, et al: Noninvasive diagnosis of renal-allograft rejection by measurement of messenger RNA for perforin and granzyme B in urine. *N Engl J Med* 344:947-954, 2001.
45. LEOHIRUN L, THUVASETHAKUL P, SUMETHKUL V, et al: Urinary neopterin in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Chem* 37:47-50, 1991.
46. LIM KL, JONES AC, BROWN NS, et al: Urine neopterin as a parameter of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus: comparisons with serum sIL-2R and antibodies to dsDNA, erythrocyte sedimentation rate, and plasma C3, C4, and C3 degradation products. *Ann Rheum Dis* 52:429-435, 1993.
47. SCHUBERT C, LAMPE A, RUMPOLD G, et al: Daily psychosocial stressors interfere with the dynamics of urine neopterin in a patient with systemic lupus erythematosus: an integrative single-case study. *Psychosom Med* 61:876-882, 1999.
48. SUASSUNA JHR, CAMERON JS: A participação de eventos túbulo-intersticiais na progressão das glomerulonefrites, em *Atualidades em Nefrologia* 3, editado por Cruz J, Barros RT, Sesso RCC, et al, São Paulo, Sarvier Editora de Livros Médicos Ltda, 1994, pp 40-54.
49. HILL GS, DELAHOUSSE M, NOCHY D, et al: Predictive power of the second renal biopsy in lupus nephritis: significance of macrophages. *Kidney Int* 59:304-316, 2001.
50. NOLASCO FE, CAMERON JS, HARTLEY B, et al: Intraglomerular T cells and monocytes in nephritis: study with monoclonal antibodies. *Kidney Int* 31:1160-1166, 1987.
51. DAS NEVES FC, SUASSUNA J, LEONELLI M, et al: Cell activation and the role of cell-mediated immunity in vasculitis. *Contrib Nephrol* 94:13-21, 1991.
52. NORONHA IL, EBERLEIN-GONSKA M, HARTLEY B, et al: In situ expression of tumor necrosis factor-alpha, interferon-gamma, and interleukin-2 receptors in renal allograft biopsies. *Transplantation* 54:1017-1024, 1992.
53. BURROWS L, KUPFER S, SCHANZER H, et al: Comparative analysis of concurrent urine cytology and kidney aspirate in the rapid assessment of acute allograft dysfunction. *Transplant Proc* 25:1052-1055, 1993.
54. COREY HE: Urine cytology: an underused method to diagnose acute renal allograft rejection. *Pediatr Nephrol* 11:226-230, 1997.
55. KLUMB EM, ALBUQUERQUE EMN, PINHEIRO GRC, et al: Caracterização imunofenotípica dos leucócitos presentes na urina de pacientes com nefropatia lúpica em atividade. *Rev Bras Reumatol* 39:1-8, 1999.
56. HOTTA O, YUSA N, OYAMA M, et al: Urinary macrophage counts and ratio to T lymphocytes: possible use in differential diagnosis and management of glomerular disease. *J Clin Lab Anal* 10:205-208, 1996.
57. SUASSUNA JHR, RIBAMAR EF: Mecanismos de defesa peritoneal em pacientes em DPAC, em *Atualidade em Nefrologia* 5, editado por Cruz J, Barros RT, Cruz HM, São Paulo, Sarvier, 1998, pp 253-281.
58. PARKS DR, HERZENBERG LA, HERZENBERG LA: Flow cytometry and fluorescence-activated cell sorting, in *Fundamental Immunology* (2<sup>nd</sup> ed), edited by Paul WE, New York, Raven Press, 1989, pp 781-802.
59. STACHOWSKI J, BARTH C, LEWANDOWSKA-STACHOWIAK M, et al: Flow cytometric analysis of urine lymphocytes isolated from patients with renal transplants-purification of urine lymphocytes. *J Immunol Methods* 213:145-155, 1998.
60. ROBERTI I, REISMAN L, BURROWS L, et al: Urine cytology and urine flow cytometry in renal transplantation-a prospective double blind study. *Transplantation* 59:495-500, 1995.
61. ALMEIDA MRAD, SUASSUNA JHR, PEREIRA GMB, et al: Determinants of mononuclear cell viability in urine. *J Am Soc Nephrol* 12:723A-724A, 2001.
62. HOTTA O, YUSA N, OYAMA M, et al: Detection of urinary macrophages expressing the CD16 (Fc gamma RIII) molecule: a novel marker of acute inflammatory glomerular injury. *Kidney Int* 55:1927-1934, 1999.
63. ROBERTI I, PANICO M, REISMAN L: Urine flow cytometry as a tool to differentiate acute allograft rejection from other causes of acute renal graft dysfunction. *Transplantation* 64:731-734, 1997.
64. ROBERTI I, PANICO M, REISMAN L: Urine flow cytometry as a predictor of renal allograft function. *Transplantation* 63:781-782, 1997.
65. ROBERTI I, REISMAN L: Serial evaluation of cell surface markers for immune activation after acute renal allograft rejection by urine flow cytometry-correlation with clinical outcome. *Transplantation* 71:1317-1320, 2001.



# 3

## **AVALIAÇÃO DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS EM NEFROLOGIA**

Carlos A. Marcílio de Souza  
José A. Moura Júnior  
Marília Bahiense Oliveira



### **INTRODUÇÃO**

A boa prática clínica requer a contínua interposição entre aquisição de conhecimentos teóricos válidos e atualizados e a experiência à beira do leito do paciente e em ambulatorios. Sendo a medicina, ao mesmo tempo, ciência natural e ciência humanística, aspectos éticos afloram, continuamente, a cada decisão médica. Isso decorre, em princípio, de os pacientes terem direito aos melhores cuidados de saúde possíveis, e o médico deve ser seu melhor advogado em atingir tais objetivos. Graças ao desenvolvimento científico e tecnológico, a medicina conta hoje com métodos de diagnóstico e de tratamento efetivos e específicos, os quais, a cada dia, proliferam. Por outro lado, são também mais caros e capazes de induzir reações adversas que podem até mesmo ser graves ou letais. Isso requer do médico a capacidade de inquirir cientificamente se o que está sendo preconizado para uso de seus pacientes é, de fato, válido ou não. Até que ponto esse novo método diagnóstico é preciso para apoiar uma decisão terapêutica? O risco de um evento adverso grave contrabalança os benefícios comprovados do uso desse tratamento? Diante da limitação de recursos, é válido determinada instituição ou município implementar esse tipo de serviço? Com os dados já disponíveis, pode o médico adiantar ao paciente ou a sua família considerações prognósticas?

As respostas a essas e a tantas outras questões da prática clínica diária requerem do médico a capacidade de analisar criticamente as evidências

científicas contidas na literatura médica atual. Para isso, ele necessita conhecer os fundamentos teóricos da aquisição de conhecimentos científicos válidos em medicina. Desse modo, o clínico estará pautando sua prática dentro dos princípios da ética e da medicina baseada em evidências.

Neste texto, usando sempre que possível exemplos da prática nefrológica, pretendemos abordar tópicos de metodologia científica que ajudem na tomada de decisões clínicas, enfatizando a avaliação de evidências científicas relacionadas a ensaios terapêuticos.

### **REQUISITOS DE INFERÊNCIA CIENTÍFICA EM CLÍNICA**

Habitualmente, novos conhecimentos médicos são adquiridos por meio de artigos originais, publicados em revistas selecionadas pelo leitor e consideradas de grande importância científica. Mesmo que esse conhecimento não chegue ao profissional por meio do artigo na íntegra, os relatos de pesquisa terminam sendo acessados via livros de texto, internet, congressos, conferências, consensos, eventos patrocinados pela indústria farmacêutica etc. Os artigos originais são, entretanto, a forma válida e mais completa de aquisição de conhecimentos. Eles relatam uma investigação clínica que foi realizada em determinada amostra de pacientes. Para adotarmos as conclusões de um artigo científico em benefício de nossos pacientes, é necessário que o planejamento, a coleta de dados, a análise e as conclu-

sões da pesquisa preencham requisitos de validade. Costumam-se considerar esses requisitos como sendo de **validade interna** e **validade externa**<sup>1</sup>. A primeira nos assegura de que as conclusões da investigação são de fato corretas para a amostra de pacientes estudados, de que o número de pacientes na amostra foi adequado e de que foram adotadas medidas para afastar a interferência do acaso ou de riscos ou até mesmo de vícios (“bias” ou tendenciosidades), bem como de que foi medida a variação inter e intra-observadores, além de vários outros parâmetros que tornam as conclusões do artigo precisas e confiáveis. Se o artigo preenche critérios de validade interna, podemos confiar em suas conclusões e passar à próxima questão: Meus pacientes podem beneficiar-se das recomendações do artigo? Ou seja, dado que as conclusões do artigo são válidas, posso generalizá-las para meus pacientes ou para situações análogas às da pesquisa?

#### VALIDADE INTERNA

Diz respeito às condições em que o estudo foi realizado, isto é, se foram observados, no desenvolvimento da hipótese em estudo, no seu planejamento, coleta de dados e análise, os requisitos capazes de reduzir ou impedir a interveniência de fatores tais como acasos, vieses e variáveis confundíveis.

#### Chance

A atividade clínica baseada em evidências científicas deriva do postulado segundo o qual podem-se inferir conclusões verdadeiras para determinada população a partir de uma amostra representativa. Entretanto, os resultados derivados de uma amostra poderão estar muito afastados do que de fato ocorre na realidade, isto é, na população, simplesmente por interferência do acaso, ou seja, por sorte ou, mais apropriadamente, variação randômica. É a possibilidade de interveniência da oportunidade ou do acaso que torna o tamanho da amostra de importância fundamental para a confiabilidade dos resultados de um estudo, evitando a ocorrência de dois tipos de erros que devem ser levados em consideração ao se planejar o tamanho da amostra.

**Erro tipo I ou erro alfa** – o estudo mostra a ocorrência de um efeito que inexistente. Por exemplo, o estudo conclui que o tratamento X é melhor que o tratamento Y ou placebo, quando de fato a diferença encontrada ocorreu simplesmente do acaso. Assim, o resultado é análogo a um dado falso-positivo. A probabilidade de ocorrên-

cia de um erro tipo I ou falso-positivo é muito comum em estudos que fazem múltiplas comparações entre as variáveis.

**Erro tipo II ou erro beta** – o estudo não mostra um efeito, embora esse efeito realmente exista. Por exemplo, o estudo conclui que o tratamento A não é melhor que o tratamento B, quando em realidade ele o é. Corresponde a um resultado falso-negativo. Estudos com amostra reduzida têm maior oportunidade de apresentar esse tipo de erro.

Testes estatísticos são usualmente utilizados para balizar o nível aceitável de interferência do acaso em um estudo. Assim, para o erro tipo I ou alfa é usual que os pesquisadores admitam a probabilidade de 0,05 ou 5%, ou seja, de 1 vez em 20, de que o resultado observado decorra simplesmente da variação ao acaso, e quando essa probabilidade é inferior a 5% diz-se que a diferença encontrada é estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ). Em relação ao erro tipo II ou beta, costuma-se utilizar o poder estatístico (*power*) para indicar a probabilidade de o estudo mostrar um efeito que de fato existe. Nesse caso, costuma-se utilizar o complemento de beta, ou seja,  $1 - B$ , para balizar o nível de probabilidade de o estudo mostrar o efeito, se ele de fato existir. Usualmente, utiliza-se um valor de beta igual a 0,10 ou 0,20, o que corresponde a  $B = 1 - 0,10$  ou  $B = 1 - 0,20$ , ou seja, 90 ou 80% de probabilidade de o estudo demonstrar um efeito, se ele realmente existir.

Exemplo: Kaztnelson et al.<sup>2</sup>, da Universidade da Califórnia (USA), com base em estudos clínicos e laboratoriais, conduziram ensaio clínico randomizado (ECR) para comprovar se o uso da estatina (pravastatina) seria capaz de reduzir a rejeição aguda do transplante renal de doador cadavérico. Vinte e quatro pacientes foram alocados no grupo teste para receber a estatina, e 24 constituíram o grupo controle e receberam placebo. Todos usaram o tratamento convencional, incluindo ciclosporina e prednisona. Nesse estudo, os autores observaram redução no número de episódios de rejeição aguda de enxerto renal da ordem de 58% para 25% ( $p < 0,01$ ). Isso corresponde a uma redução expressiva de 57% nos episódios de rejeição aguda comprovada por biópsia. Um efeito tão benéfico quanto esse merece comprovação em ECR, duplo-cego, com análise baseada na intenção de tratar, e em amostra de pacientes de tamanho suficiente para evitar erros tipos I ou II. Com esse objetivo foi realizado então ECR multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, incluindo 364 pacientes<sup>3</sup>. Esse estudo teve o poder de detectar uma diferença estatisticamente significativa (bicaudal) menor que 5% ( $p < 0,05$ ) e 80% de poder para detectar uma redução na ocor-

rência de rejeição aguda da ordem de 31,5%. A estatina utilizada foi a fluvastatina, por não interferir no metabolismo da calcioneurina. O tratamento anti-rejeição teve como base o uso de ciclosporina e esteróides. Os resultados mostraram incidência de rejeição da ordem de 47,8% (87 pacientes) no grupo que usou estatina *versus* 47,3% (86 pacientes) no grupo que usou placebo. Portanto, o uso de pravastatina, nesse bem planejado estudo, não mostrou nenhuma diferença relevante, quer na incidência, quer na gravidade da rejeição aguda do enxerto. Esse estudo mostra a importância da adequação do tamanho da amostra. A disparidade de resultados nesses dois estudos, nos quais o de resultado negativo foi o estudo adequadamente planejado para evitar os erros tipos I e II, exemplifica uma situação não incomum em medicina e que deve ser levada em consideração quando o nefrologista faz opções por testes diagnósticos e regimes terapêuticos.

Deve-se observar também que um resultado mostrando uma diferença estatisticamente significativa depende, além do tamanho da amostra, da homogeneidade dos valores das variáveis. Ou seja, quanto maior a amostra e menor o desvio-padrão em torno da média, maior é a probabilidade de encontrar-se uma diferença estatisticamente significativa, mesmo que ela careça de relevância clínica.

### Vício, tendenciosidade ou “bias”

Esses três termos, utilizados indistintamente, indicam situações na pesquisa, que levam obviamente a conclusões incorretas. Ou seja, indicam a interveniência de fatores em uma investigação que desvia sistematicamente os resultados da realidade. Esses vieses podem ocorrer em qualquer fase da investigação clínica (planejamento, amostragem, seleção de pacientes, coleta e aferição de dados etc.). Para Murphy<sup>4</sup>, vício ou “bias” corresponde a qualquer procedimento, em algum dos estágios da investigação ou do processo de inferência, que produz resultados sistematicamente diferentes dos valores verdadeiros. As investigações clínicas são particularmente sujeitas a vícios devido à variabilidade do comportamento humano, quer dos investigadores, quer dos indivíduos participantes. Embora estejam catalogadas algumas dezenas de vícios ou tendenciosidades, eles podem ser classificados em três grupos: vícios na seleção, vícios de aferição ou observação e vícios por confusão.

**Vícios na seleção** – se em uma pesquisa o grupo teste e o grupo controle se diferem pela probabilidade de ocorrência do desfecho em estudo, os

resultados da pesquisa podem decorrer simplesmente da seleção dos participantes. Por exemplo, suponhamos um estudo de eficácia e segurança terapêutica cujo objetivo seja verificar se o controle da hipertensão arterial previne ou retarda a progressão da insuficiência renal. Os resultados desse estudo tenderão a estar viciados, favorecendo ao efeito positivo da medicação se variáveis de prognóstico negativo (por exemplo, presença de *diabetes mellitus*, participantes mais idosos, maior índice de co-morbidade) ocorrerem com maior frequência no grupo controle do que no grupo teste. Em ensaios terapêuticos, um modo efetivo de prevenir vícios de seleção é usar regras estritas de randomização, duplamente cega e análise baseada na intenção de tratar. Vícios de seleção costumam estar presentes em estudos que avaliam as características operacionais de exames complementares (viés de espectro). Esse viés consiste na aplicação do teste apenas em pessoas com formas graves ou avançadas da doença, sendo os resultados comparados aos obtidos em indivíduos sadios e jovens. Nessa situação, tenderá a mostrar características operacionais de **sensibilidade** e **especificidade** melhores do que na realidade o são. Assim, em estudo<sup>5</sup> para determinar o valor do ANCA (anticorpo anticitoplasma de neutrófilos) no diagnóstico de vasculite sistêmica idiopática, foram incluídos, no estudo, pacientes com granulomatose de Wegener e outras vasculites com diagnóstico clínico e histológico e dois grupos controles, sendo um com 740 indivíduos sadios e outro com 184 indivíduos doentes, incluindo vasculites secundárias, glomerulonefrites e doenças granulomatosas. Com esse cuidado de incluir um largo espectro de indivíduos doentes e sadios, observou-se sensibilidade de cANCA e pANCA de 64% e 21%, respectivamente, com especificidade de 95% e 81%, respectivamente, para diagnosticar granulomatose de Wegener. Esses valores diferem substancialmente por exemplo de outras avaliações que, não incluindo amplo espectro de pacientes e controles, mostraram sensibilidade de ANCA da ordem de 80 a 90%.

O vício de seleção pode estar presente tanto na frequência de variáveis preditoras quanto nas variáveis de desfecho. Exemplo: em um estudo para avaliar problemas cardiovasculares em pacientes vivendo com hemodiálise, a frequência de *diabetes mellitus*, nefroesclerose hipertensiva e hiper-homocisteinemia e idade são variáveis preditoras; mortalidade por todas as causas, mortalidade cardiovascular e internação por insuficiência cardíaca congestiva são variáveis de desfecho. Assim, qualquer desequilíbrio na ocorrência das primeiras variáveis, ou seja, na seleção de pacien-

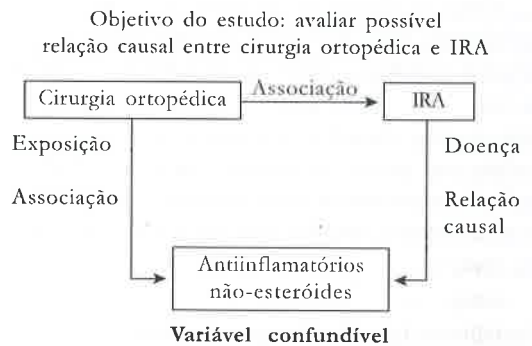
tes, poderá induzir a conclusões viciadas. Daí decorre o maior poder de inferência científica do ECR, que permite a distribuição equilibrada das variáveis preditoras capazes de aumentar ou reduzir a taxa de desfechos.

**Vício de aferição ou observação** – esse tipo de viés pode induzir a conclusões errôneas, de duas formas: ao se aferir ou observar as variáveis preditoras do desfecho do estudo, ou quando as próprias variáveis de desfecho são aferidas ou observadas diferentemente no grupo teste e no grupo controle. No primeiro caso, suponhamos um ensaio terapêutico que pretende avaliar o papel do inibidor de enzima de conversão da angiotensina (IECA) em reduzir proteinúria e/ou protelar a necessidade de terapia renal substitutiva em pacientes com nefropatia diabética. Se no grupo teste, que usou anti-hipertensivos IECA, parte dos pacientes não aderiu regularmente à medicação em virtude de tosse ou hipotensão postural, nesse caso a magnitude da diferença de resultado entre o grupo teste e o grupo controle será sistematicamente reduzida. Nesse exemplo, o vício de aferição deveu-se à variável preditora do desfecho, ou seja, uso de IECA, que é capaz de reduzir a proteinúria e protelar a necessidade de terapia renal substitutiva. Em uma outra direção, no segundo caso, o viés poderá estar na observação ou na aferição da variável de desfecho. Suponhamos o estudo em que indivíduos com mais de 50 anos, portadores de alterações urinárias, são encaminhados para exame da próstata por toque retal. Nesse caso, se o urologista conhece a condição de o paciente ter PSA (*prostatic specific antigen*) normal ou elevado, esse conhecimento poderá induzir situações que, se o toque retal se mostrar ambíguo quanto às características de benignidade ou de malignidade, poderão induzir o urologista a concluir por resultados do toque retal que tendam a concordar com o resultado do PSA.

**Variável confundível ou vício de confusão** – em uma investigação clínica, pode ocorrer que uma variável se mostre preditora de determinado desfecho; porém, na realidade, ele decorre da interveniência de uma outra variável. A presença de um fator desse tipo em um estudo é conhecida como vício de confusão ou variável confundível. Essa variável tem as seguintes características: a) está associada ao fator de risco ou exposição; b) independentemente da exposição, é um fator de risco para a doença; e c) não faz parte da associação causal entre exposição e doença. Por exemplo: pretende-se avaliar em um estudo controlado se cirurgia ortopédica, comparada à cirurgia geral de porte similar, é um fator causal de insufi-

ciência renal aguda (IRA). Embora essa relação possa existir, pois cirurgias e traumatismos são fatores de risco para IRA, a relação causal poderá estar distorcida por um outro fator, como, por exemplo, o uso de antiinflamatórios não-esteróides (AINE), que funcionam nesse exemplo como uma variável confundível. Essa classe de medicamentos é reconhecidamente causadora de IRA, e os antiinflamatórios costumam ser prescritos com maior frequência para pessoas com problemas osteoarticulares. Idade, sexo, índice de massa corpórea, ser fumante etc. são exemplos de variáveis confundíveis que distorcem freqüentemente os resultados de investigações clínicas.

Evita-se a interveniência de fatores de confusão por meio de técnicas estatísticas de restrição (retirada da análise dos portadores da variável de confusão), pareamento, estratificação, ANCOVA, análises multivariadas etc.<sup>6</sup> (Fig. 3.1).



**Figura 3.1** – Representação esquemática do viés de confusão.

#### VALIDADE EXTERNA E GENERALIZAÇÃO

De acordo com Altman e Bland, a utilidade de uma pesquisa reside muito mais na possibilidade de generalização dos resultados do que nas informações obtidas com indivíduos em particular. Os pacientes de um ensaio clínico não são estudados para se obter informações sobre eles, porém para prever o que acontecerá se os próximos pacientes receberem esse mesmo tratamento<sup>7</sup>.

Quando um estudo clínico tem uma amostra representativa da população de tamanho adequado, se os resultados têm probabilidade muito pequena de ser devidos à sorte e os vícios ou possíveis fatores de confusão forem tratados adequadamente do ponto de vista de planejamento e de análise estatística, podemos concluir que ele tem validade interna. A questão seguinte será então avaliar se os resultados encontrados são aplicáveis a outros contextos e, especialmente, aos pacientes com os quais lidamos. Deve-se levar em

conta que a validade interna de um estudo vem em primeiro lugar, pois não seria de bom senso aplicar ou generalizar resultados de estudos invalidados por inconsistências metodológicas ou de análise e interpretação. Em outras palavras, os resultados do estudo podem ser aplicados a populações diferentes da estudada.

## AVALIANDO ENSAIOS TERAPÊUTICOS

Na atualidade, o paradigma para a seleção e prescrição de novos tratamentos é a verificação de se eles são recomendados com base em ensaio terapêutico válido para testar a segurança e a efetividade do tratamento. Válido, nesse contexto, significa ECR, duplo-cego, controlado pelo tratamento convencional ou placebo, analisado por intenção de tratar, realizado em amostra contendo um número suficiente de indivíduos para demonstrar significância estatística (evitar erro tipo I) e poder igual ou superior a 80% para detectar efetividade terapêutica (evitar erro tipo II). De acordo com Sackett et al.<sup>8</sup>, o paradigma para que os princípios da medicina baseada em evidências sejam atendidos seria o tratamento recomendado por revisão sistemática composta de ECR, conduzidos com coerência e mostrando resultados concordantes e homogêneos. Em segundo lugar, estariam os ECR isolados com as características já mencionadas. Deve-se observar, entretanto, que nem sempre os esquemas terapêuticos que estão em uso preenchem esses requisitos. Por isso, é conveniente o uso de critérios para graduar o nível de evidência que dá suporte a esse ou aquele tratamento. O quadro 3.1 exemplifica graus de recomendação e níveis de evidência para adoção de terapias.

Na interpretação dos resultados de um ensaio clínico, procura-se estabelecer se a variável preditora, no caso o tratamento, associa-se a uma variável de desfecho. Por exemplo: redução do risco de eventos adversos, tais como mortalidade, necessidade de internação, recidiva da doença, rejeição de transplante, falha terapêutica etc. Compara-se então a ocorrência do desfecho no grupo teste (GT), ou seja, no grupo que usou a terapia em estudo, e no grupo controle (GC) que usou placebo ou tratamento convencional. No ensaio clínico, a comparação entre o resultado do benefício produzido por uma intervenção terapêutica poderá ser expressa em termos de média estatística, ou de uma taxa ou proporção. Quando a comparação é feita entre médias, a inferência é mais clara e direta, facilitando a interpretação do leitor. Por exemplo: na comparação da resposta à nova classe de agentes anti-hipertensivos, observou-se redução média de 20mmHg na pressão arterial diastólica do GT, em comparação à redução mé-

Quadro 3.1 – Graus de recomendação e níveis de evidência.

### Grau A

Nível 1a: revisão sistemática composta de ECR mostrando resultados homogêneos

Nível 1b: ECR isolado (com intervalo de confiança estreito)

Nível 1c: situação tipo “tudo ou nada” em que antes do tratamento os pacientes apresentavam elevadíssima morbimortalidade que foi notavelmente reduzida com o tratamento

### Grau B

Nível 2a: revisões sistemáticas compostas de estudos de coorte mostrando resultados homogêneos

Nível 2b: estudo de coorte isolado com menos de 80% de seguimento dos pacientes, podendo incluir ECR de menor qualidade

Nível 2c: pesquisas de desfecho feitas em bases de dados ou da análise de práticas terapêuticas

Nível 3a: revisões sistemáticas baseadas em estudos de caso-controle com resultados homogêneos

Nível 3b: estudos de caso-controle isolados

### Grau C

Nível 4: série de casos e estudos de caso-controle e de coorte de menor qualidade

### Grau D

Nível 5: opinião de especialistas sem avaliação crítica explicitada ou baseada em fisiopatologia, pesquisas laboratoriais ou princípios analógicos

Adaptado de Sackett et al.<sup>8</sup>

dia de 8mmHg no GC, usando tratamento convencional. Nessa situação, há um entendimento direto e claro que um dos agentes anti-hipertensivos é mais eficaz que o outro. Entretanto, é mais apropriado avaliar os resultados de um ensaio clínico em termos da proporção dos pacientes que apresentaram determinado evento ou desfecho no GT em comparação ao GC. Isto é, o desfecho constitui uma **variável dicotômica**, tal como morte *versus* sobrevivida, rejeição do enxerto *versus* não-rejeição, presença de insuficiência cardíaca grau III ou IV *versus* grau I ou II etc. Entretanto, nessa situação, o entendimento não é direto, tornando-se necessário obter informação sobre o **risco basal** da ocorrência do desfecho no GC e o cálculo da sua diferença em relação ao GT. Daí a necessidade de parâmetros que tornem mais direta a compreensão de resultados de ensaios clínicos expressos corretamente como variáveis dicotômicas. Mesmo quando as variáveis são contínuas, podemos transformá-las em dicotômicas. Por exemplo, em vez de usar a média do hematócrito, podemos indicar o número de anêmicos e de não-anêmicos nos dois grupos. Quando os resultados são assim apresentados, sua interpretação é mais complexa, porém traz a vantagem de ser mais precisa do ponto de vista analítico, permite testes estatísticos mais robustos e é mais confiável quando se

pretende avaliar seu possível uso. Os resultados de ECR com desfechos dicotômicos podem ser analisados e mesmo complementados pelo leitor com o uso de uma tabela  $2 \times 2$ . Isso é importante porque, habitualmente, os resultados dos ensaios clínicos enfatizam principalmente apenas três aspectos: 1. a redução do risco do desfecho, que pode estar acompanhada de uma curva de sobrevivência e também de análise multivariada; 2. o nível de significância estatística da diferença de ocorrência do desfecho no GT e no GC; e 3. variavelmente, qual a importância clínica desses achados. Essas informações, todas muito importantes, nem sempre são suficientes para quem lê o artigo possa inferir sobre a validade das recomendações nele contidas. A maioria dos ensaios clínicos, tal como as revistas médicas de boa qualidade que os apresentam, pode e deve ter uma análise mais objetiva, permitindo conclusões mais adequadas às inferências clinicamente importantes.

Na atualidade, entretanto, observa-se uma tendência para os ensaios clínicos apresentarem outros elementos de análise, permitindo melhor avaliação dos benefícios e dos efeitos adversos das terapias em avaliação. Revistas médicas de boa qualidade estimulam a utilização de medidas de risco, como o **risco relativo (RR)** e a **razão de chance** (ou *odds ratio*, **OR**), acompanhadas dos respectivos intervalos de confiança, bem como outros elementos de análise, como o **número necessário de tratamentos** para obter-se o desfecho desejado – “NNT” e, mais recentemente, o “valor delta” ou a “diferença mínima clinicamente importante”<sup>9,10,11,12,22</sup>.

### Elementos de análise

Com o objetivo de explicitar o comportamento dessas estimativas, vamos tomar como exemplo o ensaio clínico hipotético no qual é testado “novo tratamento”, em comparação ao “tratamento convencional”, no atraso da entrada de pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) em programa de terapia renal substitutiva (TRS). Nesse estudo hipotético, 200 pacientes foram randomizados, 100 para fazer uso do “novo tratamento” (GT) e 100 para fazer uso do “tratamento convencional” de portadores de IRC (GC). Ao final de um ano, 20% dos pacientes do grupo controle necessitaram de TRS, enquanto no GT apenas 15% dos pacientes precisaram de suporte dialítico para sobreviver.

### Usando uma tabela $2 \times 2$

A tabela  $2 \times 2$  permite a análise das estimativas mais freqüentes e importantes na avaliação de um ensaio clínico. Vejamos algumas delas:

**Significância estatística** – habitualmente, os artigos trazem o valor de  $p$ , ou seja, a probabilidade de rejeitar-se a hipótese nula. Muitas vezes, o valor de  $p$  é simplesmente apresentado como maior ou menor que 0,05, ou seja, 5%, com a notação “S” para significativa ou “NS” para não-significante. Uma diferença estatisticamente significativa nos diz apenas que a diferença encontrada entre o GT e o GC tem probabilidade menor que 5% ( $p < 0,05$ ) de ter ocorrido ao acaso.

Esse valor  $p < 0,05$  é um ponto de corte determinado arbitrariamente e mantido por tradição. Apresentar o valor exato da probabilidade é, entretanto, muito mais informativo, permitindo verificar-se a magnitude da possível interferência do acaso. Na tabela  $2 \times 2$  apresentada com o exemplo hipotético mencionado anteriormente, vê-se que o valor de  $p = 0,35$  (calculado pelo qui-quadrado) mostra que a diferença encontrada tem, do ponto de vista de inferência científica, um nível inaceitável (35%) de ventura dos resultados observados decorrerem do simples acaso. Entretanto, à medida que aumenta a amostra de pacientes no estudo, mesmo permanecendo constante a proporção de desfechos em ambos os grupos, vê-se que a diferença vai tornando-se gradual e estatisticamente significativa, até atingir, hipoteticamente, a probabilidade de 1 vez em 33.000, por exemplo, se o ensaio clínico tivesse 4.000 participantes (Tabela 3.1). Isso permite afirmar que os resultados estatisticamente significativos não são necessariamente importantes do ponto de vista clínico, pois diferenças irrelevantes entre um tratamento e outro passam a ser significativas, se a amostra for suficientemente grande. Por outro lado, resultados sem significância estatística ( $p > 0,05$  ou maior que 5%) não afastam completamente a ocorrência de efeitos clinicamente importantes. Daí por que revistas clínicas de grande reconhecimento científico tendem a relativizar o valor de  $p$  e sugerem a utilização do intervalo de confiança<sup>13-15</sup>.

### AVALIAÇÃO DOS RISCOS DE DESFECHO

**Risco no grupo controle (RGC)** – esse constitui o chamado **risco basal**, ou seja, o risco de ocorrência do desfecho no grupo controle que não está usando o tratamento em teste. Nesse exemplo, 20 dos 100 pacientes agravaram a função renal, tornando necessária a TRS.

$$RGC = c/(c + d) = 20/100 = 0,20 \text{ ou } 20\%$$

**Risco no grupo teste (RGT)**

$$RGT = a/(a + b) = 15/100 = 0,15 \text{ ou } 15\%$$

Ou seja, apenas 15 dos 100 pacientes necessitaram de TRS.

**Redução absoluta do risco (RAR)** – corresponde à redução do risco do desfecho decorrente da

**Tabela 3.1** – Impacto do aumento progressivo do número de indivíduos na amostra em importantes parâmetros de avaliação de ensaios terapêuticos.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
	Amostra	Risco GT	Risco GC	RRR	RAR	Valor de p	S/NS	Chance	RR	Intervalo conf. RR	OR	Intervalo conf. OR	NNT
A	200	15%	20%	25%	5%	0,35	NS	1 em 3	0,75	0,41-1,38	0,71	0,32-1,56	20
B	600	15%	20%	25%	5%	0,10	NS	1 em 10	0,75	0,53-1,07	0,71	0,45-1,10	20
C	1.000	15%	20%	25%	5%	0,03	S	1 em 33	0,75	0,57-0,98	0,71	0,50-0,99	20
D	1.400	15%	20%	25%	5%	0,01	S	1 em 100	0,75	0,60-0,94	0,71	0,53-0,94	20
E	1.800	15%	20%	25%	5%	0,005	S	1 em 200	0,75	0,61-0,92	0,71	0,55-0,91	20
F	2.000	15%	20%	25%	5%	0,003	S	1 em 333	0,75	0,62-0,91	0,71	0,56-0,91	20
G	4.000	15%	20%	25%	5%	0,00003	S	1 em 33.000	0,75	0,65-0,86	0,71	0,60-0,83	20

intervenção, ou seja, do tratamento em teste. Para seu cálculo, subtrai-se do risco basal (GC) o risco observado no GT. RAR é também chamado de **risco atribuível** ou **diferença de risco**. Essa estimativa, apesar de mais informativa, como veremos a seguir, é menos freqüentemente divulgada em artigos sobre ensaios clínicos.

$$RAR = (a/a + b) - (c/c + d) = 0,20 - 0,15 = 0,05 \text{ ou } 5\%$$

Nesse caso, poderíamos atribuir ao “novo tratamento” a redução de 5% do risco de necessidade de TRS nesse estudo. A depender da morbimortalidade da doença, uma RAR de 5% poderá ser extraordinariamente importante.

**Redução relativa do risco (RRR)** – essa é a estimativa, ao lado da significância estatística, mais freqüentemente apresentada em investigações clínicas. Corresponde à redução relativa do risco basal (RGC) em relação ao risco observado no grupo teste (RGT). Observa-se que a RRR nesse exemplo hipotético é bastante expressiva, 25%, enquanto a redução absoluta do risco foi de 5%. Porém, trata-se, como o nome diz, de uma redução relativa. Já a RAR, ou risco atribuível, é uma estimativa que denota a eficácia da terapia em estudo, ou seja, a redução do malefício que pode ser atribuído à intervenção terapêutica, que, no caso, é de 5%.

$$RRR = (c - a)/c = (0,20 - 0,15)/0,20 = 0,25 \text{ ou } 25\%$$

**Risco relativo RR** – é a relação entre a ocorrência do desfecho no GT e a do desfecho no GC. Um risco relativo abaixo de 1 indica que o tratamento reduz a ocorrência do desfecho, portanto, indica proteção. RR superior a 1 indica risco ou malefício, ou seja, favorece a ocorrência do desfecho.

$$RR = (a/a + b)/(c/c + d) = 0,15/0,2 = 0,75$$

**Razão de chances ou odds ratio (OR)** – é uma medida de risco similar ao RR que expressa o ris-

co de ocorrência de um evento em relação à probabilidade de sua não ocorrência, tendo interpretação semelhante à do RR. Embora o RR e o OR sejam utilizados na análise da magnitude e direção do efeito (proteção/risco) em diversos tipos de investigação clínica, o OR é a medida de risco apropriada aos estudos de caso-controle. Em nosso exemplo hipotético, a chance de o indivíduo desenvolver IRCT usando a “nova terapia” é 15/85 ( $a \div b$ ) e a chance de desenvolver IRCT com “terapia convencional” é 20/80 ( $c \div d$ ). A fórmula para calcular a razão dessas chances constitui o OR.

$$(a \times d)/(b \times c) = (15 \times 80)/(20 \times 85) = 0,71$$

**Número necessário de tratamentos (NNT)** – indica o número de vezes que um determinado tratamento deve ser utilizado para evitar a ocorrência de um desfecho.

$$NNT = \text{recíproca de } (a/a + b) - (c/c + d) = 1/0,05 \\ \text{ou } 100/5 = 20$$

De modo a alargar as possibilidades de interpretação dos dados quantitativos obtidos com uma tabela 2 x 2, vamos supor, tal como disposto na tabela 3.1, que o número de pacientes do estudo hipotético tenha sido multiplicado por x 3, x 5, x 7, x 8, x 10 e x 20 (ver coluna 1), permanecendo, tal como seria de se esperar as mesmas taxas de eventos no GT e GC. Assim, a RRR permaneceria estável, correspondendo a 25% (ver coluna 4), pois, na comparação das taxas de eventos no GT e no GC, observa-se uma redução do risco basal de 20% para 15%. Ou seja, uma redução de 25%, em termos relativos; portanto, da mesma forma, permaneceria estável a RAR. O que ocorre, entretanto, com a significância estatística? Como se observa na coluna 5, até que a amostra de pacientes alcance 1.000 indivíduos, os resultados são “não-significantes”. Quando a amostra hipotética atinge 4.000 indivíduos, observa-se uma altíssima

significância:  $p = 0,00003$ . Ou seja, haveria uma chance em 33.000 de que o resultado decorresse do acaso.

O RR e o OR apresentam características estáveis e são muito importantes porque expressam a magnitude e a direção (benefício *versus* malefício) do efeito observado quando se compara a ocorrência de desfechos no GT e GC. Tanto o RR quanto o OR podem expressar o risco de desfecho em diversos tipos de ensaios clínicos. Porém, nos estudos de caso-controle, o OR é a medida de risco possível. Como mostra a tabela 3.1, os valores de RR e OR são bastante próximos e expressam a magnitude do efeito (proteção quanto ao desfecho), independentemente da variação do tamanho da amostra. Quando a doença é rara e a prevalência aproxima-se da incidência, RR e OD praticamente se igualam.

O OR tem propriedades estatísticas adequadas à comparação do tamanho do efeito quando dados de vários estudos são combinados, como é o caso de metanálises. Deve-se observar que nem o OR nem o RR informam sobre a magnitude do risco absoluto. Um RR de 0,75, tal como observado no exemplo hipotético, pode indicar tanto a redução do risco de um desfecho adverso (emergência hipertensiva, por exemplo) da ordem de 4 para 3% quanto uma redução de 80 para 60%. Ambas as variações correspondem à redução de 25% no risco basal. Essa insensibilidade à magnitude da população merece consideração. Suponhamos um tratamento com um risco de 3% de um efeito colateral importante, como é no caso da tosse em hipertensos usando inibidores da enzima de conversão da angiotensina. Nesse caso, se o tratamento reduzisse o risco basal do desfecho adverso de 4 para 3%, não se deveria instituí-lo, pois o mesmo ocorrerá em grande frequência. Entretanto, se a redução do desfecho fosse de 80 para 60%, para cada 100 pacientes tratados, 20 seriam beneficiados pelo tratamento, embora 3 viessem a apresentar o efeito colateral desagradável. Nesse caso, considerando riscos e benefícios, poderá ser razoável considerar o uso (ou a tentativa de uso) desse tratamento.

### INTERVALO DE CONFIANÇA

A determinação do intervalo de confiança (IC) tanto do RR quanto do OR, ou de qualquer um outro parâmetro, taxa ou proporção, é muito útil na análise de investigações clínicas. Habitualmente, utiliza-se 95% do IC. Isso significa uma faixa que inclui 95% dos valores que deverão conter o verdadeiro valor do RR ou OR, ou de alguma outra taxa ou proporção encontrada na população.

Como pode ser visto na tabela 3.1, os parâmetros RR e OR permaneçam estáveis, mostrando o tamanho do efeito e a direção da intervenção terapêutica (benefício *versus* malefício), sem influência do tamanho da amostra. O mesmo, entretanto, não ocorre com o IC, que varia de acordo com o número de participantes no estudo, estreitando a faixa dos valores, que deverá conter o parâmetro verdadeiro à medida que o tamanho da amostra aumenta. Desse modo, fica mais precisa e direta a avaliação quantitativa dos resultados do ensaio clínico<sup>7,14,15,16</sup>.

Na figura 3.2, se compararmos os valores do RR e respectivos IC para amostra de 200 pacientes (linha contínua), em comparação com a amostra de 1.000 pacientes (linha pontilhada), podemos observar que a faixa de valores de IC no primeiro caso varia de 0,41 a 1,38, desde a situação em que a intervenção terapêutica reduz a ocorrência dos desfechos adversos (indicando benefício) até à situação em que, em vez de reduzir, aumenta sua ocorrência (indicando malefício). Uma amostra de 1.000 pacientes, entretanto, permitirá a observação de que o RR verdadeiro, nesse exemplo, está situado em uma faixa bem mais estreita, entre 0,58 e 0,98 (portanto, abaixo de 1), incluindo o parâmetro RR estimado em 0,75 e indicando claramente o benefício do “novo tratamento”. Para Simon, o IC torna-se especialmente importante quando as diferenças de desfecho entre GT e GC são de pequena magnitude<sup>17</sup>.

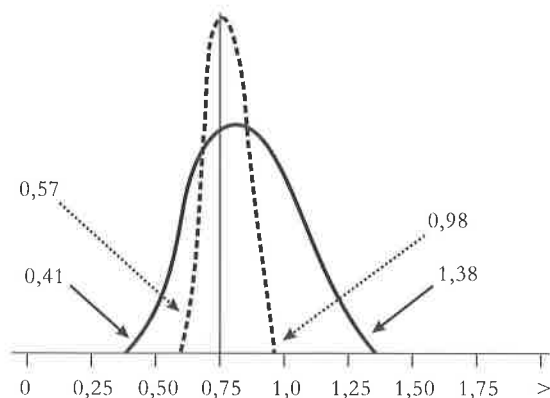


Figura 3.2 – Risco relativo e intervalo de confiança conforme a amostra tenha 200 ou 1.000 pacientes.

**Número necessário de tratamentos (NNT)** – essa estimativa proposta por Laupacis, Sackett e Roberts<sup>11</sup> vem sendo utilizada de modo crescente em ensaios terapêuticos. É uma medida direta do tamanho do efeito de uma intervenção<sup>11,17,18,19</sup>. Como pode ser visto na figura 3.3, que emprega uma tabela  $2 \times 2$ , o uso do “novo tratamento” reduziu de 20 para 15% o risco de os pacientes



		Insuficiência renal aguda		
		Morte	Sobrevivida	
Grupo	HDD	22	58	80
	HDI	37	43	80
		59	101	N = 160

**Figura 3.3** – Ensaio clínico randomizado comparando mortalidade em pacientes com insuficiência renal aguda recebendo suporte dialítico intermitente ou diário.

Risco de morte no grupo HDD:  $0,22/0,80 = 0,27$  ou 27%  
 Risco de morte no grupo HDI:  $0,37/0,80 = 0,46$  ou 46%  
 Risco relativo de morte:  $(0,22/0,80)/(0,37/0,80) = 0,59$   
 Odds ratio de morte:  $(0,22 \times 0,43)/(0,37 \times 0,58) = 0,44$   
 Redução relativa do risco:  $(0,46 - 0,27)/0,46 = 0,40$  ou 40%  
 Redução absoluta do risco:  $0,46 - 0,27 = 0,19$  ou 19%  
 NNT:  $1/0,19 = 5,3$

com IRC entrarem para o programa de terapia renal substitutiva (TRS). Portanto, para cada 100 pacientes que receberam o “novo tratamento”, 5 deixaram de requerer TRS em 12 meses, tal como demonstra a RAR. Se com o tratamento de 100 pacientes obtém-se a redução do desfecho adverso em 5, quantos pacientes precisam ser tratados para se evitar o desfecho em um paciente? Basta dividir-se  $100/5$ , ou  $1/0,05$  ( $1/x =$  recíproca), que indica 20. Ou seja, para cada 20 pacientes renais crônicos tratados, obtém-se o protelamento da necessidade de TRS de um paciente.

Para exemplificar a análise, vamos utilizar dados de um importante ensaio clínico sobre a mortalidade de pacientes com IRA que foram submetidos a sessões diárias de hemodiálise (HDD) em comparação ao uso intermitente de hemodiálise (HDI), ou seja, o tratamento convencional em dias alternados<sup>20</sup>. Com esse objetivo, Schifffl, Lang e Fischer planejaram uma amostra de 160 pacientes, divididos em dois grupos de 80, na tentativa de demonstrar uma redução de 20% na mortalidade absoluta desses pacientes, considerando, hipoteticamente, que a mortalidade no grupo HDI e HDD seria de 45% e de 25%, respectivamente.

Ao final desse estudo, analisado por intenção de tratar, os autores, Schifffl, Lang e Fischer, observaram a mortalidade de 22 (28%) pacientes no grupo HDD e de 37 (46%) no grupo de HDI ( $p = 0,01$ ). Hemodiálise diária mostrou oferecer importante benefício aos pacientes com IRA. O risco relativo foi de 0,59, com 95% de IC igual a 0,39 – 0,91, o que nos dá a direção do estudo, ou seja, HDD protege os pacientes com IRA, deixando pouca margem a dúvidas, uma vez que 95% do IC está abaixo de 1. Como pôde ser observado, a

RRR foi bastante expressiva: 40%. Mas esse parâmetro, apesar de importante, não permite uma idéia mais clara do papel da intervenção terapêutica testada. A RAR encontrada foi de 19%, ou seja, o risco atribuível dá uma idéia mais precisa do impacto dessa intervenção terapêutica. Além dessa informação, a divisão de 100 por 19 ou a recíproca de 0,19 nos dá o NNT que corresponde a 5,3. Nem sempre os artigos se referem à RAR, preferindo enfatizar a RRR. O importante estudo RALES<sup>21</sup>, por exemplo, abordando o efeito da espironolactona na redução da mortalidade por insuficiência cardíaca, apresenta a RRR que foi de 30%, um número por si só bastante expressivo. No entanto, não menciona a RAR, que atingiu 11,3%. Esse é um resultado muito importante, pois permite inferência direta do papel da espironolactona na ICC<sup>21</sup>, porém não na magnitude que a RRR, apresentada no artigo, denota. O cálculo do NNT mostrou que o uso de espironolactona em nove portadores de ICC trouxe o benefício de evitar morte.

## CONCLUSÕES

O entendimento dos princípios básicos que regem o desenvolvimento científico em clínica é da maior importância. Tanto os pesquisadores, que participam de investigações clínicas, como o atarefado clínico, que procura trazer para seus pacientes métodos efetivos e seguros de diagnóstico e tratamento, precisam desse conhecimento. Por isso, torna-se necessário maior capacidade de avaliação crítica de evidências científicas. Isso é válido para qualquer área do conhecimento médico. E, seguramente, a área de nefrologia, constituindo-se em especialidade tão complexa, requer uma permanente discussão de tópicos de metodologia científica aplicada à clínica. O presente texto procura abordar alguns dos itens importantes na avaliação crítica, procurando contribuir para o melhor entendimento das bases científicas que lastreiam novos conhecimentos e inovações tecnológicas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FEINSTEIN, AR: *Clinical Judgment*, Huntington, Ed, Krieger Pub. Co, 1967.
2. KATZNELSON S, WILKINSON AH, KOBASHIGAWA JA, et al: The effect of pravastatin on acute rejection after kidney transplantation – a pilot study. *Transplantation* 61:1469-1474, 1996.
3. HOLDAAS H, JARDINE AG, WHEELER DC, et al: Effect of fluvastatin on acute renal allograft rejection: a randomized multicenter trial. *Kidney Int* 60:1990-1997, 2001.
4. MURPHY EA: *The Logic of Medicine*, Baltimore; Johns Hopkins University Press, 1976.
5. HAGEN EC, DAHA MR, HERMANS J: Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int* 53:743-753, 1998.

6. SACKETT DL, HAYNES BR, GUYATT G, et al: *Clinical Epidemiology*. (2<sup>nd</sup> ed), Boston, Little, Brown & Co, 1991.
7. ALTMAN DG, BLAND JM: Generalisation and extrapolation. *BMJ* 317:409-410, 1998.
8. SACKETT, DL, STRAUS S, RICHARDSON WS, et al: *Evidence Based Medicine* (2<sup>nd</sup> ed), Edinburgh, Churchill Livingstone, 2000.
9. GARDNER MJ, MACHIN D, CAMPBELL MJ: Use of check lists in assessing the statistical content of medical studies. *Br Med J* 292:810-812, 1986.
10. JAESCHKE R, SINGER J, GUYATT GH: Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials* 10:407-415, 1989.
11. LAUPACIS A, SACKETT DL, ROBERTS RS: An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment *N Engl J Med* 318:1728-1733, 1988.
12. JAESCHKE R, GUYATT G, SHANNON H, et al: Assessing the effects of treatment: measures of association. *CMAJ* 152:351-357, 1995.
13. CHAN KB, MAN-SON-HING M, MOLNAR FJ, et al: How well is the clinical importance of study results reported? An assessment of randomized controlled trials *CMAJ* 165:1197-1202, 2001.
14. SHAKESPEARE TP, GEBSKI VJ, VENESS MJ, et al: Improving interpretation of clinical studies by use of confidence levels, clinical significance curves, and risk-benefit contours *Lancet* 357:1349-1353, 2001.
15. GOODMAN SN: Toward evidence-based medical statistics. 1: The P value fallacy. *Ann Intern Med* 130:995-1004, 1999.
16. BRAITMAN LE: Confidence intervals extract clinically useful information from data. *Ann Intern Med* 108:296-298, 1988.
17. STERNE JA, SMITH GD: Sifting the evidence – what’s wrong with significance tests? *BMJ* 2322:226-231, 2001.
18. MOHER D, DULBERG CS, WELLS GA: Statistical power, sample size, and their reporting in randomized controlled trials. *JAMA* 272:122-124, 1994.
19. SIMON R: Confidence intervals for reporting results of clinical trials. *Ann Intern Med* 105:429-435, 1986.
20. SCHIFFL H, SUSANNE ML, FISCHER R: Daily Hemodialysis and the outcome of Acute Renal Failure. *N Engl J Med* 346:305-310, 2002.
21. PITT B, ZANNAD F, REMME WJ, et al: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 341:709-717, 1999.

# AVALIAÇÃO CRÍTICA DE MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Carlos A. Marcílio de Souza

José A. Moura Junior

Marília Bahiense Oliveira



## INTRODUÇÃO

Exames complementares são realizados em inúmeras circunstâncias. Tomemos como exemplo o exame sumário de urina (urina tipo I), um dos testes laboratoriais mais realizados em medicina, para ilustrar suas possibilidades de uso. É um exame de grande importância, pois detecta algumas alterações do organismo, além, é claro, de distúrbios urinários. Pode ser realizado com múltiplos propósitos:

### TRIAGEM

Nesse caso, o exame de urina é realizado para detectar possível presença de alterações urinárias. Isso pode ocorrer quando uma pessoa é admitida como funcionário de uma organização, ou vai ingressar na universidade, no serviço militar, iniciar programa de condicionamento físico, ou mesmo quando consulta um médico visando esclarecer algum aspecto de sua saúde ou é internado para uma pequena cirurgia, por exemplo. Nessas situações, o exame serve para indicar a presença de fatores de risco ou para a detecção de doenças, urinárias ou não, em fase inicial. Muitas vezes, quando indivíduos são expostos a agentes que podem ser nefrotóxicos, o exame é realizado periodicamente, pois, se positivo, algumas precauções deverão ser tomadas. Assim, se um operário da indústria petrolífera apresenta vestígios de proteinúria ou hematuria microscópica, ele deverá fazer exames adicionais e ficar em observação, afastado de locais de maior exposição, pois exis-

tem evidências de que produtos petroquímicos estão incriminados no desenvolvimento de glomerulopatias<sup>1</sup>.

### DIAGNÓSTICO

Se o médico atende em consulta uma criança que se apresentava assintomática e desenvolveu edemas, e o sumário de urina mostra proteinúria de 3+ (em 4+), isso significa cerca de 300mg de albumina por decilitro, uma perda compatível com síndrome nefrótica<sup>2</sup>. Outros exames como nível de albumina e colesterol sérico, ASLO, complemento, proteinúria de 24 horas e outros testes contribuirão com outras informações úteis, aumentando o grau de certeza sobre a presença ou ausência da doença<sup>2</sup>.

### ACOMPANHAMENTO CLÍNICO

Nessa situação, os exames complementares são feitos com diversos propósitos:

**Avaliar prognóstico e gravidade da doença** – assim, no exemplo acima, se a criança com síndrome nefrótica vier a apresentar hematuria e cilindros hemáticos, deveremos estar diante de uma glomerulonefrite, podendo significar maior comprometimento renal.

**Acompanhar o curso da doença** – a redução ou a elevação da proteinúria poderá indicar tendência à resolução ou à recorrência da doença, respectivamente.

**Seleção de tratamentos e ajuste de doses** – essa é uma outra função importante dos exames complementares. No exemplo da síndrome nefrótica, a evolução clínica, juntamente com a proteinúria, poderá indicar a necessidade de alterar dose e forma de uso de corticóides e, até mesmo, o uso de agentes citotóxicos.

Na solicitação de exames complementares, muitas vezes pensa-se que, quanto mais testes forem realizados, melhor para o paciente e maior a capacidade resolutiva do médico ou da instituição. Os exames, entretanto, podem ter um grande custo psicológico (HIV falso-positivo), financeiro (angiorressonância), risco de morbidade e de mortalidade (biópsias), prolongamento de internações (reações adversas a exames contrastados), grande desconforto para os pacientes (uretrocistografia) e, freqüentemente, tratamentos desnecessários. Por isso, os exames complementares somente devem ser realizados se houver indicação clínica válida. Também não se deve solicitar um determinado exame, se ele não for capaz de alterar a conduta médica. Cada teste feito isoladamente ou em “bateria” tem um risco mensurável de resultados falso-positivos. A tabela 4.1 mostra a probabilidade de um indivíduo sadio ter um ou mais resultados anormais, conforme o número de testes realizados. O clínico deve ser também parcimonioso ao solicitar testes com objetivos de triagem. Um exame para ser considerado de triagem ou *screening* deverá preencher as seguintes características:

1. a doença deve ser suficientemente prevalente para justificar sua detecção;
2. deve ser acompanhada de significativa morbidade e mortalidade se não for tratada;
3. deve existir um tratamento que mude efetivamente a história natural da doença; e
4. a detecção e o tratamento no estado pré-sintomático devem resultar em benefícios que ultrapassem aqueles obtidos pelo tratamento na fase sintomática inicial.

**Tabela 4.1** – Probabilidade de que um indivíduo sadio apresente um ou mais resultados anormais de exames complementares em relação ao número de exames realizados.

Número de exames	Probabilidade de um ou mais testes anormais (%)
1	5
5	22
10	40
20	64

Hipertensão arterial e *diabetes mellitus* são exemplos de doenças que deverão ter programas e políticas públicas de detecção ou triagem, por suas elevadas prevalências e pela carga de morbimortalidade que ocasionam, haja vista serem as principais causas de insuficiência renal crônica. O mesmo não se poderá dizer, pelo menos no momento, para doenças menos prevalentes como nefropatia da anemia falciforme e disproteinemias, por exemplo.

### CARACTERÍSTICAS OPERACIONAIS

Dados do exame clínico (queixas, sintomas, sinais), do mesmo modo que exames complementares (bioquímica, exames histológicos, imagens), têm características operacionais que devem ser avaliadas pelos clínicos, visando à otimização e ao custo-efetividade de sua abordagem diagnóstica. Alguns princípios básicos devem ser apreciados: a) nenhum exame é 100% positivo na presença da doença em estudo, nem 100% negativo em sua ausência; b) exames somente devem ser solicitados se existir uma suspeita clínica razoável; c) toda doença ou condição deve ter seu “padrão-ouro”, ou *gold standard*, de diagnóstico. Isto é, um exame suficientemente preciso para diagnosticar uma condição ou doença específica. O “padrão-ouro” pode ser um exame histológico (nefropatia lúpica), uma imagem, como no caso de rins policísticos, a história natural da doença (rejeição crônica de enxerto renal) ou mesmo um conjunto de informações clínicas: edemas generalizados, proteinúria (> 3,5mg/dia), hipoalbuminemia, hiperlipidemia e hipercoagulabilidade do sangue, indicando síndrome nefrótica<sup>2,3</sup>. Muitas vezes, exames *post-mortem* constituem o *gold standard*. Exames e dados clínicos devem ser comparados ao padrão-ouro de diagnóstico da doença ou condição, visando analisar as propriedades do teste e assim decidir se ele deve ou não ser indicado para seus pacientes. Tomemos o seguinte exemplo: estenose da artéria renal (EAR). Essa é uma causa importante de hipertensão arterial secundária, curável. Embora sua freqüência seja reduzida na população em geral (< 1:10.000), entre os portadores de hipertensão arterial sua ocorrência varia bastante, aumentando com a idade. Na população com discreta a moderada hipertensão arterial, sua ocorrência está abaixo de 1%<sup>4</sup>. Anderson et al. encontraram uma prevalência de 3,1% em uma população com diversos graus de hipertensão<sup>5</sup>. Cerca de 15% dos pacientes que entram em programas de hemodiálise crônica apresentam estenose aterosclerótica progressiva das artérias renais<sup>6,7</sup>. Recentemente tem sido propos-

to o uso de ultra-sonografia Doppler dúplex, como um método efetivo, não-invasivo, de diagnóstico<sup>8</sup>. Tem, dentre outras vantagens, a capacidade de diagnosticar mais de 90% das ocorrências de EAR, dispensar o uso de contrastes, não tendo a inconveniência de decrescer sua acurácia quando a lesão arterial é bilateral ou na presença de insuficiência renal, tal como ocorre com a cintilografia com captopril<sup>7</sup>. Para melhor avaliar as características da ultra-sonografia Doppler renal, vamos utilizar como ilustração os dados do estudo conduzido por Olin et al.<sup>9</sup>, visando ao diagnóstico da EAR. Trata-se de uma avaliação prospectiva e cega que investigou a ocorrência de EAR em 102 pacientes consecutivos, os quais tiveram um total de 187 artérias principais avaliadas por ultra-sonografia Doppler e por arteriografia renal. Este último exame serviu de “padrão-ouro”. Definiu-se como estenose a redução igual ou superior a 60% da luz da artéria renal principal à arteriografia. A ultra-sonografia dúplex diagnosticou corretamente 62 das 63 artérias não-estenosadas. Do total de 124 artérias portadoras de estenose importante, 120 foram identificadas corretamente. A coorte de pacientes estudados tinha elevada probabilidade de EAR, pois a maioria deles apresentava hipertensão arterial de difícil controle, azotemia de instalação súbita, ou ambas. Portanto, as características operacionais do exame foram avaliadas em uma situação em que a prevalência da doença está muito elevada, mesmo se tratando de um centro de referência onde a ocorrência de EAR pode atingir 40%<sup>8</sup>.

#### USANDO UMA TABELA 2 x 2

Os dados anteriormente citados podem ser colocados em uma tabela 2 x 2 (Fig. 4.1), visando analisar as características operacionais da ultra-sonografia Doppler em relação ao padrão-ouro, que neste exemplo é a arteriografia renal. Temos então:

**Sensibilidade** – é a capacidade de o teste ser positivo quando a doença está presente.

**Especificidade** – é a capacidade de o teste ser negativo quando a doença está ausente.

**Valor preditor positivo (VP+)** – indica a probabilidade de o indivíduo ter a doença quando o teste é positivo.

**Valor preditor negativo (VP-)** – indica a probabilidade de o indivíduo não ter a doença quando o teste é negativo.

A tabela 2 x 2 indica também a **prevalência** da doença no total de indivíduos examinados, bem como a **acurácia** do teste, ou seja, o número total de acertos em pacientes com e sem doença.

Diagnóstico de certeza “Padrão-ouro”				
		Doença presente	Doença ausente	
Teste	positivo	VP a	FP b	a + b
	negativo	FN c	VN d	c + d
		a + c	c + d	N = a + b + c + d

Arteriografia Estenose da artéria renal				
		Presente	Ausente	
Ultra-sonografia Doppler:	Positiva	120 a	1 b	121
	Negativa	4 c	62 d	66
		124	63	N = 187

**Figura 4.1** – Avaliação de características operacionais de testes diagnósticos. VP = verdadeiro-positivo; VN = verdadeiro-negativo; FP = falso-positivo; FN = falso-negativo.

Sensibilidade:  $(a/a + c) = (120/124) = 0,97$  ou 97%

Especificidade:  $(d/b + d) = (62/63) = 0,98$  ou 98%

Valor preditor positivo:  $(a/a + b) = (120/121) = 0,99$  ou 99%

Valor preditor negativo:  $(d/c + d) = (62/66) = 94\%$

Prevalência:  $(a + c)/(a + b + c + d) = (124/187) = 0,66$  ou 66%

Acurácia  $(a + d)/(a + b + c + d) = (182/187) = 0,97 = 97\%$

Sensibilidade e especificidade são características intrínsecas dos testes, permanecendo estáveis nas variações de prevalência, desde que os pacientes tenham características semelhantes. Entretanto, essas medidas estão sujeitas a variações, conforme o teste seja aplicado a pacientes com diversos graus de gravidade da doença, grupo etário, gênero, surto epidêmico etc. Não levar em conta essas variações pode induzir ao chamado viés de espectro<sup>9,10</sup>.

Quando recebemos o resultado de um exame, o que mais interessa não é exatamente sua sensibilidade ou especificidade, pois foram essas características que determinaram, previamente, a escolha do teste. Interessa muito mais saber o quanto podemos confiar que, sendo o resultado positivo, o indivíduo tem de fato a doença (verdadeiro-positivo). Interessa-nos também o contrário: quando o resultado do exame é negativo, qual a probabilidade de a doença estar de fato ausente? (verdadeiro-negativo). Essas são as proprieda-

des que mais interessam ao paciente e seus familiares, que querem saber o exato significado de ter o resultado positivo (“qual o meu prognóstico?”) ou negativo (“posso ficar seguro de não ter a doença?”). Isso é muito importante, pois, no mundo real, a prevalência das doenças muda de acordo com o nível de complexidade do atendimento (centros de referências para a doença) ou de acordo com a região geográfica, época do ano etc. E o valor dos testes diagnósticos sofre marcante influência da prevalência da doença no local (hospital de referência, comunidade, serviço especializado durante epidemias etc.) onde o teste é realizado.

Vamos analisar esse importante papel da prevalência, utilizando ainda dados do estudo de Olin et al. sobre o uso de ultra-sonografia Doppler no diagnóstico de EAR. Como vimos anteriormente, as características operacionais da ultra-sonografia Doppler foram extraordinariamente efetivas em diagnosticar a estenose em um importante centro de referência da Cleveland Clinic Foundation – EUA. O que aconteceria, entretanto, se hipoteticamente esse exame fosse aplicado em uma população na qual a prevalência fosse mais próxima à observada na realidade? Por exemplo, em um serviço onde a ocorrência de pacientes com hipertensão de difícil controle e azotemia de instalação rápida fosse de 5% em vez dos 66% observados na coorte estudada por Olin et al. Com esse objetivo, vamos fazer com que as 124 artérias estenosadas representem 5% do total da amostra examinada, passando as artérias sem estenose a constituir 95% da amostra ou 2.356 artérias examinadas (Fig. 4.2).

		Arteriografia		
		Estenose da artéria renal		
Ultra-sonografia Doppler:		Presente	Ausente	
		Positiva	120 a	40 b
Negativa		4 c	2.316 d	2.320
		124	2.356	N = 2.480

**Figura 4.2** – Impacto da prevalência nas características operacionais de testes diagnósticos.

Sensibilidade = 97%; Valor preditor positivo = 75%; Prevalência = 5%; Especificidade = 98%; Valor preditor negativo = 99,8%; Acurácia = 98%.

Como se observa, a diminuição da prevalência não alterou nem a sensibilidade, nem a especificidade. Entretanto, o valor preditor positivo caiu

para 75%, portanto, uma redução significativa. A tabela 4.2 mostra o comportamento da ultra-sonografia Doppler em diversos níveis de prevalência. Assim, podemos observar que mesmo tratando-se de exames de características operacionais excelentes, como é o caso, sua capacidade preditora modifica-se acentuadamente. Esse é um aspecto das estratégias de diagnóstico que nem sempre é bem entendido ou considerado pelo clínico. Habitualmente, os proponentes de novos exames complementares escolhem um grupo de pacientes com diagnóstico comprovado e quadro clínico exuberante da doença e um número semelhante de indivíduos controle, sadios, jovens sem a doença, resultando em uma prevalência da doença em torno de 50%. Nesses dois grupos, então, o teste é aplicado e seus resultados avaliados. Nessa situação, o valor preditor do teste mostra desempenho muito acima do que ocorre na realidade, na qual a prevalência da doença costuma ser extraordinariamente menor do que a observada nos centros de referência. Como mostra a tabela 4.2, à medida que a prevalência decresce e se aproxima da realidade, o valor preditor positivo decresce, enquanto o valor preditor negativo se aproxima de 100%.

**Tabela 4.2** – Influência da prevalência no valor preditor.

Prevalência de EAR (%)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VP+ (%)	VP- (%)
1	97	98	38	99,9
5	97	98	75	99,8
10	97	98	87	99,6
20	97	98	94	99,1
50	97	98	97	97

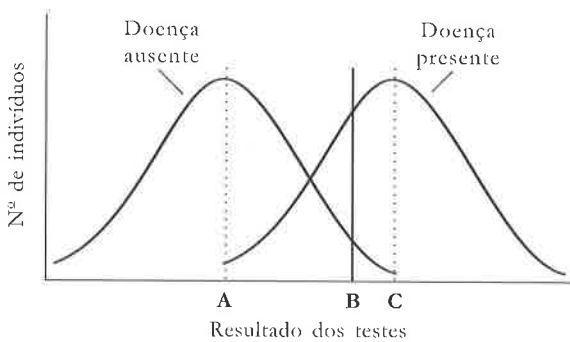
Testes de elevada sensibilidade são úteis para excluir hipóteses diagnósticas, pois apresentam poucos resultados falso-negativos. Exemplo: ultra-sonografia de rins e vias urinárias na detecção de obstrução urinária.

Testes com elevada especificidade são de grande ajuda na confirmação de diagnósticos presuntivos, pois dão poucos resultados falso-positivos. Exemplo: mielograma em pacientes com mieloma múltiplo.

Exames complementares não são por natureza dicotômicos, ou seja, positivos na doença e negativos em sua ausência. Mais freqüentemente, torna-se necessária a determinação de um ponto de corte separando o nível que indicaria presença ou ausência de doenças, modificando conseqüentemente a sensibilidade e a especificidade do tes-

te. Exemplo: considera-se proteinúria de até 150mg/dia como normal para adultos. Acima de 200mg/dia, considera-se a perda de proteínas como anormal. Suponhamos uma investigação clínica que pretenda identificar formas iniciais de glomerulopatias por meio da proteinúria. Nesse caso, se for considerado proteinúria igual ou superior a 200mg/dia como indicadora de anormalidade glomerular, seguramente estaria sendo adotado um ponto de corte de alta sensibilidade e provavelmente muitos resultados falso-positivos ocorreriam devido a doenças tubulares, estados febris, hipertireoidismo, medicamentos etc. Se, entretanto, fosse definido proteinúria igual ou superior a 500mg/dia como indicativo de glomerulopatia, a especificidade seria maior, porém o número de falso-positivos seria muito menor.

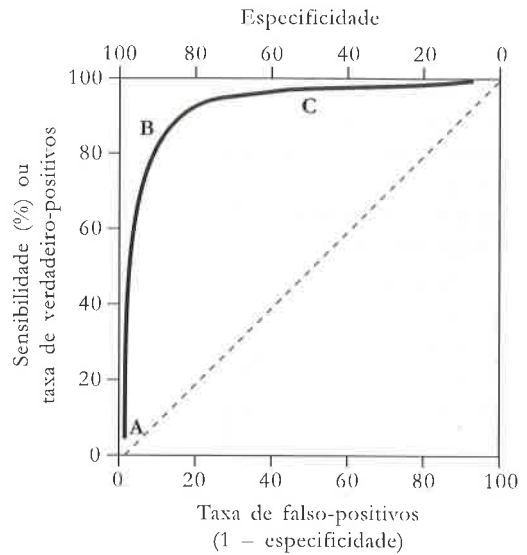
A figura 4.3 ilustra essa relação de “perdas e ganhos” entre sensibilidade e especificidade.



**Figura 4.3** – Distribuição hipotética de portadores e não-portadores de determinada doença. A linha **A** representa o “ponto de corte” do exame no qual a sensibilidade é de 100%, porém com baixa especificidade. O “ponto de corte” **B** tem especificidade de 100%, porém baixa sensibilidade. Já o “ponto de corte” **C** representa a situação de maior equilíbrio entre sensibilidade e especificidade.

#### CURVA ROC

A curva ROC (curva de características operacionais do receptor) é um método gráfico usado na avaliação preditora de testes diagnósticos. Permite a escolha do melhor ponto de corte que definirá quais os níveis de sensibilidade e de especificidade que resultarão em maior clareza ou custo-benefício do teste. Como mostra a figura 4.4, constrói-se uma curva ROC<sup>10</sup> colocando-se os valores verdadeiro-positivos ou sensibilidade no eixo y *versus* os resultados falso-positivos, ou seja, 1 – especificidade no eixo x. A curva mostra a relação de “ganhos e perdas” entre sensibilidade e especificidade de testes diagnósticos cujos resultados são expressos como variável contínua. Exemplo: glicemia, creatinina, isoenzima MB da creatinina fosfoquinase (CK-MB) etc. O ângulo superior



	Ponto A (%)	Ponto B (%)	Ponto C (%)
Taxa de verdadeiro-positivos (sensibilidade)	40	92	99
Especificidade	98	88	48
Taxa de falso-positivos (100 - especificidade)	2	12	52

**Figura 4.4** – Curva ROC: curva de características operacionais do receptor.

esquerdo do quadrângulo corresponde teoricamente a um teste diagnóstico perfeito em que a taxa de verdadeiro-positivos (ou sensibilidade) é igual a 100% e a taxa de falso-negativos é igual a 0% (ou especificidade igual a 100%). Nesse ponto, todos os pacientes com determinada doença seriam diagnosticados e nenhum sem essa doença teria o teste diagnóstico positivo. O ângulo inferior esquerdo corresponde a um ponto no qual não ocorreriam resultados falso-positivos, ou seja, haveria um máximo de especificidade. Já o ângulo superior direito corresponde ao ponto em que a taxa de verdadeiro-positivos (sensibilidade) seria máxima, da mesma forma que a taxa de falso-positivos. No gráfico, a linha tracejada, inclinada a 45°, representa a situação de um teste, que é positivo ou negativo apenas por casualidade. A curva ROC permite escolher o melhor **ponto de corte** (*cut off point*), ou seja, o nível do resultado do exame que separa o maior número de verdadeiro-positivos do menor número de falso-negativos, quando aplicada a uma população de indivíduos com e sem a doença. A curva contínua do gráfico mostra três pontos de corte: o ponto **A** corresponde a um ponto de corte de baixa sensibilidade (pequena taxa de verdadeiro-positivos);

o ponto **B** corresponde ao melhor ponto de corte, isso é, o mais próximo ao ângulo superior esquerdo onde é maior a taxa de verdadeiro-positivos e menor a de falso-negativos; já o ponto **C** mostra a situação de um **ponto de corte** no qual a taxa de verdadeiro-positivos é alta, da mesma forma que a taxa de falso-positivos.

Outra utilidade da curva ROC é a comparação entre o desempenho de dois ou mais exames complementares ou de escalas clinimétricas. Por exemplo: insuficiência renal aguda (IRA) está associada à elevada mortalidade apesar do enorme desenvolvimento terapêutico e tecnológico da atualidade. Um dos problemas dos estudos que avaliam mortalidade na IRA é a ausência de escalas clinimétricas capazes de expressar a complexidade da síndrome e a comparabilidade da gravidade dos pacientes em relação às medidas terapêuticas adotadas. Devido a essas dificuldades, Fiaccadori et al.<sup>11</sup> aplicaram a escala APACHE versão II (*acute physiology and chronic health evaluation*), a escala SAPS II (*simplified acute physiology score*) e a MPM<sub>24</sub>II (*mortality probability model at 24 hours*) em 425 portadores de IRA, com o objetivo de identificar qual dessas melhor predizia a mortalidade dos pacientes (Fig. 4.5). Nessa investigação clínica, a escala MPM<sub>24</sub>II foi a que apresentou melhor desempenho na capacidade preditora de desfechos de pacientes individuais, quando se analisa a área sob a curva ROC. Por isso, a curva A é a mais desviada à esquerda e mais próxima do ângulo superior desse mesmo lado. Mesmo assim, deve-se ressaltar que nenhuma dessas escalas, nesse estudo, mostrou-se confiável para a predição de desfecho em pacientes considerados individualmente.

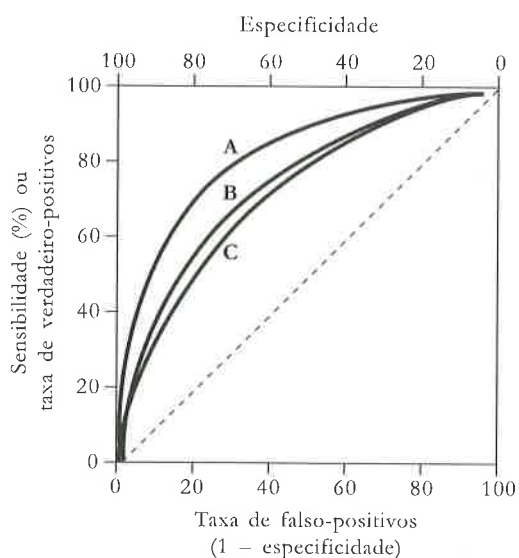


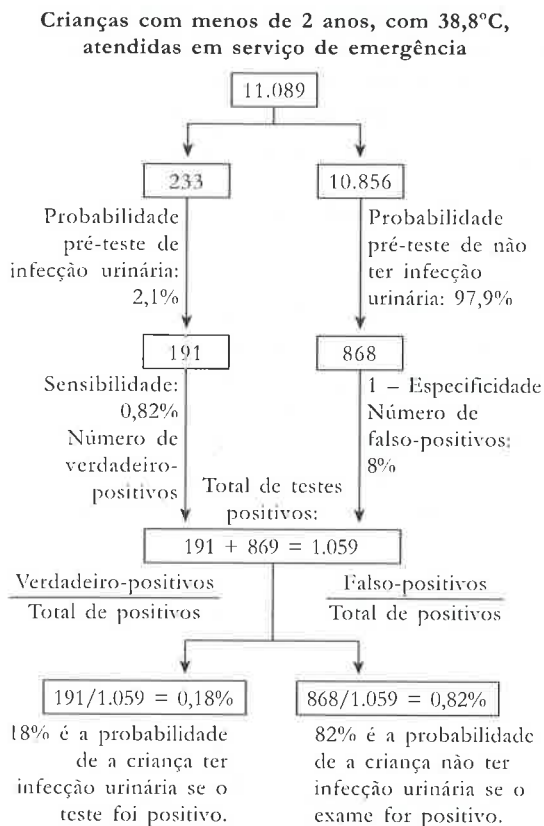
Figura 4.5 – Áreas sob a curva ROC.

Linha A = MPM<sub>24</sub>II: 0,84. Linha B = APACHE II: 0,76. Linha C = SAPS II: 0,76.

## PREVALÊNCIA E VALOR PREDITOR

Anteriormente enfatizamos o poder da prevalência em alterar as características preditoras de um exame. Prevalência pode ser definida como a proporção de pessoas, em uma população definida, em determinado momento do tempo, apresentando determinado desfecho, condição ou doença. É importante observar que a maioria dos testes, nos quais os clínicos mais confiam, tem sensibilidade e especificidade situadas entre 70 e 99,9%. Suponhamos um teste com sensibilidade e especificidade de 85%, por exemplo, aplicado a um grupo de pacientes que tem comprovadamente a doença e a outro grupo que, comprovadamente, não tem a doença. Nessa situação, é intuitivo que no grupo com a doença todos os resultados negativos serão falso-negativos. Da mesma forma que no grupo sem a doença, todos os resultados positivos serão falso-positivos. Dito de outra maneira: à medida que a prevalência de uma doença na população se aproxima de zero, o valor preditor positivo do teste também se aproxima de zero. E, é claro, o inverso também ocorre. Se a prevalência da doença na população se aproxima de 100%, o valor preditor negativo aproxima-se de zero. Para ilustrar essa questão, vamos usar dados do trabalho de Bachur e Harper<sup>12</sup>, no qual é examinada a confiabilidade do exame sumário de urina em prever a ocorrência de infecção urinária (ITU) (Fig. 4.6). Nesse estudo, foi identificado um total de 11.089 crianças com 2 anos de idade ou menos, com febre igual ou superior a 38°C e que fizeram exame sumário de urina e urocultura, concomitantemente, sendo este último exame utilizado como padrão-ouro. Considerou-se sumário de urina indicativo de ITU aquele em que o exame por fita mostrasse reação positiva para esterase leucocitária ou para nítrito, ou que apresentasse 5 ou mais leucócitos ao microscópio em campo de grande aumento. Nessas condições, o exame mostrou sensibilidade de 82% (intervalo de confiança – IC 95%: 79 a 84%) e especificidade de 92% (IC 95%: 91 a 92%). A prevalência de infecção urinária nessas crianças febris foi de 2,1%. Podemos então inferir que 233 crianças eram portadoras de infecção urinária, enquanto em 10.856 a infecção estava ausente. Com o exame sumário de urina apresentando sensibilidade de 82% para ITU, 191 foram verdadeiro-positivos, enquanto 42, falso-negativos (18%). Com uma especificidade de 92%, o exame de urina identificou corretamente 9.988 crianças como não-portadoras da infecção (verdadeiro-negativos) e as demais 868 crianças tiveram resultados falso-positivos. Com essas características de sensibilidade e especificidade, 1.059 do total de crianças devem ter resultados posi-



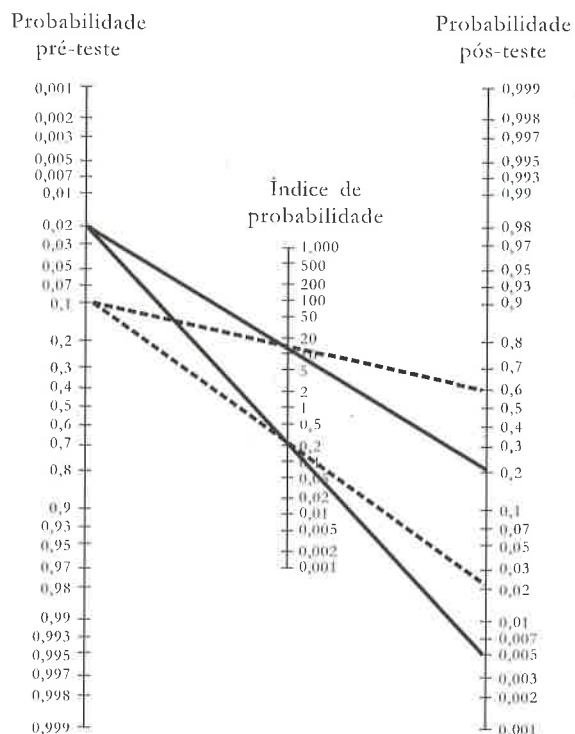


**Figura 4.6** – Abordagem probabilística de testes diagnósticos. Exemplo: Crianças com menos de 2 anos com 38,8°C, atendidas em serviço de emergência. Dados adaptados de Bachur e Harper<sup>12</sup>.

vos, apesar de haver apenas 233 com infecção. Portanto, o exame diagnosticou 868 casos falso-positivos, ou seja, 8% das crianças sem infecção urinária tiveram exame positivo. Concluindo, de acordo com a análise probabilística dos dados de Bachur e Harper<sup>12</sup>, uma criança febril que chega a um serviço de emergência tem 18% de probabilidade de ter infecção urinária se o exame for positivo, porém a probabilidade de que seja um resultado falso-positivo atinge 82%. Em uma situação como essa, de tão baixa prevalência, apenas 1 exame negativo em 250 deverá ser falso-negativo, pois o número de verdadeiro-negativos chega a 97,9% das 11.089 crianças febris avaliadas por Bachur e Harper<sup>12</sup>. Essa análise probabilística do papel da prevalência na interpretação de exames complementares reflete, graficamente, o teorema de Bayes, tal como pode ser observado na figura 4.7.

### ÍNDICE DE PROBABILIDADE NA ANÁLISE BAYESIANA

Integrar a probabilidade pré-teste à sensibilidade e à especificidade do exame, para, desse ponto, determinar a probabilidade pós-teste, constitui



**Figura 4.7** – Nomograma de Bayes.

uma estratégia de diagnóstico cada dia mais valorizada. E é exatamente isso que o teorema de Bayes faz. Quando o médico conhece a prevalência de uma determinada doença, ou escuta e analisa a queixa principal do paciente, detecta um sintoma ou pesquisa um sinal, ele atribui um determinado valor probabilístico para a ocorrência da doença sob suspeita. Essa é a probabilidade pré-teste do diagnóstico. Posteriormente, ao receber o resultado de um exame solicitado para comprovar ou afastar o diagnóstico, o clínico estabelece uma probabilidade pós-teste que reflete seu grau de certeza da presença ou ausência da doença, dado que o paciente tenha apresentado o resultado de exame complementar solicitado positivo ou negativo. O teorema de Bayes permite integrar essas informações para chegar ao valor da probabilidade pós-teste da ocorrência da doença sob suspeição. O uso do nomograma de Fagan<sup>13</sup> traz a vantagem de permitir a obtenção da probabilidade pós-teste sem a necessidade da dedução matemática do teorema. Isso é feito em três etapas:

#### 1ª etapa – Determinação da probabilidade pré-teste

Comumente, utiliza-se a prevalência da doença. Quando não se dispõe da prevalência da doença ou condição, pode-se usar uma estimativa. No estudo já analisado de Bachur e Harper<sup>12</sup>, eles en-

contraram uma prevalência de 2,1% de infecção urinária em crianças com a temperatura média de 38,8°C. Entretanto, no subgrupo de crianças com temperatura igual ou superior a 39°C e idade inferior a seis meses, a prevalência atingiu 13%.

## 2ª etapa – Cálculo do índice de probabilidade

O **índice de probabilidade (IP)** é uma medida que sumariza as características de um teste, sintoma ou sinal, dado que ele seja positivo ou negativo. O **IP positivo** pode ser definido como a probabilidade de um resultado positivo em um indivíduo com a doença sobre a probabilidade de um teste positivo na ausência de doença, ou seja:

$$\frac{\text{Sensibilidade}}{1 - \text{Especificidade}} \text{ ou } \frac{\text{Taxa de verdadeiro-positivos}}{\text{Taxa de falso-positivos}}$$

O **IP negativo** corresponde à probabilidade de um resultado negativo em indivíduo com a doença sobre a probabilidade de um resultado negativo em pessoa sem a doença, ou seja:

$$\frac{1 - \text{Sensibilidade}}{\text{Especificidade}} \text{ ou } \frac{\text{Taxa de falso-negativos}}{\text{Taxa de verdadeiro-negativos}}$$

Quando o **IP+** ou **IP-** é igual a **1,0** ou próximo de **1,0**, o teste, o sintoma ou sinal nada acrescentam ao processo diagnóstico. Um índice de probabilidade de **0** indica que o resultado elimina a probabilidade de doença. Quanto mais elevado o **IP+**, maior a probabilidade de a doença estar presente.

No exemplo do estudo sobre sumário de urina em crianças que apresentaram sensibilidade e especificidade de 82% e 92%, respectivamente, teríamos então:

$$\text{IP+} = \frac{\text{Sensibilidade}}{1 - \text{Especificidade}} = \frac{0,82}{1 - 0,92} = 10,25$$

$$\text{IP-} = \frac{1 - \text{Sensibilidade}}{\text{Especificidade}} = \frac{1 - 0,82}{0,92} = 0,19$$

## 3ª etapa – Nomograma de Fagan<sup>13</sup>

Nesse ponto, ajusta-se a probabilidade pré-teste, que, no exemplo, é 2,1 (primeira coluna), ao índice de **IP+**, que foi calculado em 10,25 (segunda coluna) e obtém-se na 3ª coluna a probabilidade pós-teste (Fig. 4.7). Nesse exemplo, usando-se o **IP+**, alavancou-se a probabilidade pré-teste que era de 2,1 para 20% de probabilidade pós-teste (linha contínua). Esse nível de probabilidade, apesar de 10 vezes superior à probabilidade pré-teste, ainda é um nível desconfortável para decisões terapêuticas. Isso tende a ocorrer sempre que a prevalência é muito baixa. Um **IP-** torna a probabilidade de ocorrência de infecção muito bai-

xa: 0,5%. Nesse mesmo estudo de Bachur e Harper, existe um grupo de crianças com temperatura superior a 39°C. Nelas, a prevalência é de 13%. Nesse grupo, aplicando-se o nomograma de Fagan, atingimos uma probabilidade pós-teste de 62%, situação em que uma decisão terapêutica tem muito maior respaldo (linha tracejada). Como já mencionado, muitas vezes não temos a probabilidade pré-teste. Nesse caso, devemos substituí-la por uma estimativa. Por exemplo: estimando-se que uma mulher com quadro típico de infecção urinária aguda tenha 60% de probabilidade pré-teste de ter essa condição, podemos usar informações da literatura para calcular o índice de probabilidade positivo e negativo. Dados de Lachs et al.<sup>14</sup> mostram sensibilidade de 83% e especificidade de 71% para o exame sumário de urina identificar presença de infecção urinária. Nessa situação o **IP+** e o **IP-** correspondem, respectivamente, a 2,8 e a 0,71. Integrando esses dados ao nomograma de Fagan, teremos uma probabilidade pós-teste de 80% se o exame for positivo e de 18% se o exame for negativo.

## TESTES EM PARALELO E SEQUENCIAIS

Habitualmente, o médico solicita um número variável de exames, uma vez que o clínico não lida com exames 100% sensíveis e específicos. Os exames complementares são realizados em paralelo ou de forma sucessiva. A estratégia de testes paralelos ou em bateria é preferida quando há urgência do diagnóstico. Os resultados dos exames, comprovando a doença, indicarão medidas terapêuticas imediatas. Nesse caso, o conjunto de testes aumenta a sensibilidade e conseqüentemente o valor preditor negativo. Por outro lado, leva à redução da especificidade e do valor preditor positivo. Testes paralelos são também mais efetivos em situações em que não dispomos de testes de grande efetividade para um diagnóstico específico, como nas vasculites por anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), por exemplo. Nesses casos, vários exames costumam ser solicitados, uma vez que, em geral, apresentam baixa sensibilidade. Como regra, os testes em paralelo aumentam a possibilidade de detecção da doença. Por outro lado, aumentam o risco de resultados falso-positivos.

Testes seriados ou seqüenciais são mais utilizados em situações não-emergenciais ou quando os exames são complexos, caros ou acarretam riscos. Neste caso, há perda da sensibilidade e redução do valor preditor negativo. Por outro lado, elevam a especificidade e o valor preditor positivo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CHURCHILL DN, FINE A, GAULT MH: Association between hydrocarbon exposure and glomerulonephritis. An appraisal of the evidence *Nephron* 33:169-172, 1983.
2. MARCILIO DE SOUZA, CA: Sistema urinário em *Semiologia Geral*, editado por Porto, CC, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2001, pp 843-880.
3. LLHACH F: Hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thrombotic complications of nephrotic syndrome. *Kidney Int* 28:429-439, 1985.
4. DERKX FH, SCHALEKAMP MA: Renal artery stenosis and hypertension. *Lancet* 344:237-291, 1994.
5. ANDERSON Jr GH, BLAKEMAN N, STREETEN DH: The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *J Hypertens* 12:609-615, 1994.
6. SIMON G: What is critical renal artery stenosis? *Am J Hypertension* 13:1189-1193, 2000.
7. van JAARSVELD BC, KRIJNEN P, DERKX FH: The place of renal scintigraphy in the diagnosis of renal artery stenosis. Fifteen years of clinical experience. *Arch Intern Med* 157:1226-1234, 1997.
8. OLIN JW, PIEDMONTE MR, YOUNG Jr: The utility of duplex ultrasound scanning of the renal arteries for diagnosing significant renal artery stenosis. *Ann Intern Med* 122:833-838, 1995.
9. SACKETT DL, HAYNES RB, GUYATT GH, et al: *Clinical Epidemiology* (2<sup>nd</sup> ed), Boston, Little, Brown & Co, 1991.
10. MARCILIO DE SOUZA CM: *Dicionário de Pesquisa Clínica*, Salvador, Artes Gráficas Ltda., 1995.
11. FIACCADORI E, MAGGIORE U, LOMBARDI M: Predicting patient outcome from acute renal failure comparing three general severity of illness scoring systems. *Kidney Int* 58:283-292, 2000.
12. BACHUR R, HARPER MB: Reliability of the urinalysis for predicting urinary tract infections in young febrile children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 155:60-65, 2001.
13. FAGAN TJ: Nomogram for Bayes theorem (Letter). *N Engl J Med* 31:293-257, 1975.
14. LACHS MS, NACHAMKIN I, EDELSTEIN PH: Spectrum bias in the evaluation of diagnostic tests: lessons from the rapid dipstick test for urinary tract infection. *Ann Intern Med* 117:135-140, 1992.

## ASPECTOS BIOÉTICOS EM NEFROLOGIA

Cibele Isaac Saad Rodrigues

Charles Rodrigues

Enio Marcio Maia Guerra



## BIOÉTICA

## ORIGEM DA BIOÉTICA

A Bioética acaba de completar 30 anos de profícua existência, com avanços extraordinários em todo o mundo, desde que Van Rensselaer Potter, oncologista norte-americano, publicou sua obra – *Bioethics: a Bridge to the Future* –, que serve de referência histórica para todos os estudiosos da área<sup>1,2</sup>.

Segundo Potter, o saber científico é indissociável do humanista, de tal forma que os fatos biológicos devem se ligar como uma “ponte” aos valores éticos, para que se mantenha o equilíbrio e, conseqüentemente, a preservação da vida de todas as espécies do planeta<sup>2</sup>.

Devemos reconhecer que essa visão inicial, embora diferente da atual, já questiona a relevância moral da interferência do homem sobre os destinos da humanidade, em nome do progresso científico e biotecnológico.

Certamente, todos concordam que Potter tenha sido o pai da Bioética, mas na Nefrologia os dilemas éticos surgiram antes mesmo da criação dessa área. Em 1962, foi publicada em destaque a notícia com o título: *Eles decidem quem vive e quem morre*, em que a revista *Life* discutia a finalidade do célebre Comitê de Seattle, que selecionava quais pacientes deveriam ser submetidos à nova modalidade terapêutica de substituição da função renal. Obviamente, esse tipo de tratamento não era disponível para todos os pacientes renais crônicos que dele necessitavam<sup>3</sup>.

Por incrível que possa parecer, esse ainda é, nos dias de hoje, um dos maiores problemas dos

nefrologistas brasileiros, já que não dispomos de capacidade instalada suficiente para atender à demanda crescente por vagas em diálise.

Outro reconhecido avanço da Bioética se deu em 1967, com o acontecimento do primeiro transplante cardíaco realizado pelo Dr. Christian Barnard. Apesar de os transplantes renais serem realizados já há cerca de 15 anos antes, foi esse fato que despertou a necessidade social de reflexão sobre os aspectos éticos que permeiam a doação de órgãos e o diagnóstico de morte cerebral, que serão mais bem discutidos posteriormente<sup>4</sup>.

Enumerar os autores que efetivamente contribuíram para a fundamentação bioética é tarefa impossível e factível de injustiças. No entanto, é necessário apontar dois centros pioneiros na organização, produção e divulgação da Bioética: o Institute of Society, Ethics and the Life Sciences (Hastings Center – Hudson – New York) e o Kennedy Institute of Ethics (Georgetown University), responsáveis pelo modelo de análise teórica principialista, ou seja, o desenvolvimento da Bioética a partir de quatro princípios básicos, dois de caráter deontológico (não-maleficência e justiça) e dois outros de caráter teológico (beneficência e autonomia)<sup>5</sup>.

A partir desses institutos, em 1986 já existiam nos Estados Unidos da América mais de 50 centros, em resposta à preocupação pública com a regulamentação ética das pesquisas em seres humanos<sup>5</sup>.

Apesar do Código de Nuremberg (1947) e da Declaração de Helsinque (1964), muitas barbáries ocorreram, até a publicação do Relatório Belmont em 1978, documento principialista absolutista<sup>6</sup>.

Não é nossa finalidade elencar centros e autores ou atribuir-lhes, em maior ou menor proporção, importância nessa curta história da Bioética, de absoluto sucesso mundial.

É claro que atualmente os princípios têm se tornado meros instrumentos nas ações necessárias à solução dos conflitos éticos.

Uma moderna visão incorpora a sabedoria prática da prudência, na qual a popularização da ética a traz para os questionamentos cotidianos dos cidadãos de cada país, respeitando sua cultura e características singulares e, assim, ampliando a visão inicial individualista para aquela coletiva e comunitária, preocupada em ultrapassar as fronteiras para alcançarmos a justiça da equidade através da solidariedade.

Não temos nenhuma pretensão de esgotar o assunto. Entendemos que é necessário o despertar para a reflexão crítica, que deve acompanhar o homem, sobretudo o médico, e em especial em nossa área de atuação, na qual nem sempre observamos com clareza uma proporcionalidade entre o progresso técnico-científico e o respeito à dignidade e felicidade do ser humano, de quem se quer preservar a saúde ou atuar na doença.

#### DEFINIÇÃO DE BIOÉTICA

A palavra ética deriva do grego *ethos*, que significa hábito. Conceitualmente, é o estudo dos juízos de apreciação referentes à conduta humana suscetível de qualificação do ponto de vista do bem e do mal, seja relativamente a determinada sociedade, seja de modo absoluto<sup>7</sup>.

A Bioética integraliza ou completa a ética prática, porém não se limita a ela. Ocupa-se do agir correto ou bem-fazer, por oposição à ética teórica ocupada em conhecer, definir e explicitar. Abrange de modo amplo os problemas relacionados com a vida e a saúde, configurando-se, portanto, como ética aplicada<sup>8</sup>.

A palavra *Bioética* é um neologismo derivado dos vocábulos *bios* (vida) e *ethike* (ética). Segundo a *Encyclopedia of bioethics*, pode ser conceituada como "o estudo sistemático das dimensões morais – incluindo visão, decisão, conduta e normas morais – das ciências relacionadas à vida e à saúde, utilizando grande variedade de metodologias éticas em um contexto interdisciplinar"<sup>9</sup>.

No presente, a Bioética, cada vez mais, é global, em resposta à imensa gama de problemas multidisciplinares, nos quais o direito, a religião, a antropologia, a economia, a ciência política, a psicologia, a filosofia e outros se interpõem e transformam a bioética em um movimento extraordinário na busca de soluções práticas para dilemas complexos<sup>10</sup>.

Certamente, será um grande desafio para a humanidade manter vivo esse fenômeno social, que tem por missão primordial cuidar dos problemas éticos e biológicos que perseguem os habitantes deste mundo, no presente e, principalmente, no futuro.

Saberemos incorporá-la a todas as questões do cotidiano?

#### COMO SER UM BOM MÉDICO NEFROLOGISTA?

De modo absolutamente teórico, seria enumerar os deveres de conduta que se constituem nos predicados essenciais na construção das virtudes inerentes à qualidade do ato médico<sup>11</sup>.

São deveres de informações: aquelas a serem prestadas ao paciente; as que o médico deve manifestar quanto às condições oferecidas para que possa prestar seu trabalho; aquelas devidas a outros profissionais envolvidos nos cuidados do paciente; e, finalmente, aquelas a serem registradas no prontuário médico, de modo completo e legível.

Também tem o médico os deveres de atualização, vigilância e abstenção de abuso.

Mas, o cumprimento desses torna o médico um bom profissional?

Parece-nos que essa resposta está na relação médico-paciente, pois além dos deveres está o respeito por essa relação, que está muito distante dos limites do corpo doente.

Todo médico, em qualquer especialidade, opta por cuidar do doente ou apenas de sua doença. A escolha pelo tratar o todo inclui a responsabilidade de considerar dimensões que transcendem o saber científico: valores, crenças e anseios. Assim, considerar quais juízos técnicos e morais são necessários e bons em cada caso específico transforma esse caso em único e particular.

Decisões como transfusão em paciente renal crônico e testemunha de Jeová, manutenção em diálise de portadores de neoplasia terminal ou idosos gravemente demenciados, escolha de pacientes para participação em protocolos de pesquisa com drogas novas são polêmicas e podem ter diferentes desfechos entre diversos nefrologistas.

Envolver equipes multidisciplinares para o cuidado de um paciente nefrológico ou não minimiza os riscos de que apenas a vertente científica cuide dos mistérios do ser humano.

Os progressos da ciência, sua liberdade e criatividade podem conviver pacífica e sinergicamente com bondade, justiça e autonomia, parâmetros indissociáveis da difícil arte médica de, sobretudo, amar.

## OS PRINCÍPIOS DA BIOÉTICA QUE GARANTEM A CONCEPÇÃO HOLÍSTICA DO PACIENTE

Existem quatro preceitos que, em diferentes circunstâncias, podem ter pesos morais diversos. Aplicá-los no exercício da prática clínica poderá determinar atitudes mutáveis na evolução de determinado paciente.

### BENEFICÊNCIA

Significa fazer o bem, agir corretamente<sup>8</sup>.

Por exemplo, a colocação de cateter de duplo lúmen para acesso hemodialítico em paciente renal crônico diabético oferece vários riscos, mas vale a pena corrê-los, quando está em jogo a manutenção da vida. Se esse paciente apresentar, como complicação de sua doença de base, vasculopatia de extremidades e necrose de pé, não restará outra alternativa ao médico assistente a não ser indicar amputação.

Não há nenhuma dúvida de que essa proposição é mutilante, mas impõe-se pela benevolência. Haverá prejuízo na qualidade de vida, mas essa é a conduta correta.

Nesse caso, se o paciente estiver consciente, ele próprio deverá decidir sobre o seu destino. O bom nefrologista o orientará na tomada de decisão, suprimindo informações desnecessárias ou, ainda, que supervalorizem o prognóstico. Não há como prever êxito: a morte não manda recado. Temos, nós médicos, que nos conformar com nossas limitações, mesmo quando conhecemos a história natural da doença.

### NÃO-MALEFICÊNCIA

Não é exatamente o mesmo que beneficência. Esse importante princípio da Bioética significa que, acima de tudo, não podemos causar dor ou danos, que só se justificam no caso específico de se fazer o bem como finalidade precípua<sup>8,12</sup>. Exemplos disso são a amputação, exposta no caso anterior, ou a nefrectomia bilateral em casos indicados ou, ainda, o uso imprescindível de imunossuppressores em transplante renal que, no entanto, podem determinar um sem-número de efeitos colaterais indesejáveis.

### AUTONOMIA

É um vocábulo derivado do grego *autos* (próprio) e *nomos* (lei, norma)<sup>7</sup>. Ou seja, é a faculdade de se governar por si mesmo; liberdade ou independência moral ou intelectual<sup>13</sup>.

Significa escolher o que é bom, tomando decisões que possam mudar definitivamente sua vida; seu estado de saúde; sua integridade física, psíquica e social.

Um adulto competente tem o direito legal de recusar tratamento, mesmo que essa decisão pareça irracional e descabida. Competência significa que o indivíduo entendeu a decisão, compreendeu e reteve todas as informações necessárias à tomada de resolução, acreditou nelas e as considerou em sua livre escolha<sup>14</sup>.

Só a partir dos anos 80 os códigos de ética profissional passaram a se preocupar com a autonomia dos pacientes, expressa no Código de Ética Médica, em seu artigo 46, que veda ao profissional médico “efetuar qualquer procedimento sem o esclarecimento e consentimento prévios do paciente ou de seu representante legal, salvo em iminente perigo de vida”<sup>15</sup>.

Outros artigos (56, 59 e 60) tratam das relações do médico com seu paciente ou familiares, reforçando seus direitos e autonomia de decisão, informação e discussão das práticas diagnósticas e terapêuticas, assim como de seu prognóstico<sup>15</sup>.

Em condições especiais, como em casos de menores de idade, pacientes demenciados ou em coma, caberá aos familiares próximos e/ou representantes legais decidirem pela pessoa incompetente (não-autônoma).

Isso implica angústia quando, por exemplo, há indicação para hemodiálise e o paciente competente se recusa terminantemente a aceitá-la. Ou, no outro extremo, o médico considera a substituição da função renal terapêutica fútil, que só levará a um prolongamento do processo natural de morrer, mas a família não acata essa opinião.

Nesses casos, quando o médico não consegue ser o advogado do paciente, poderá caber à justiça decidir o impasse, como forma de esgotamento das possibilidades das relações médico-paciente e médico-familiares.

### JUSTIÇA

É a obrigação de tratar cada pessoa de acordo com o que é moralmente certo e adequado, de dar a cada pessoa o que lhe é devido<sup>16</sup>.

Apenas como exemplo, no Brasil, precisaríamos dar tratamento eficiente e equânime para todos os pacientes renais crônicos e, uma vez em procedimento dialítico, os benefícios e os direitos a transplante e imunossuppressores deveriam ser iguais para todos.

### A CHANCE DE UMA NOVA VIDA: TRANSPLANTE E DOAÇÃO DE ÓRGÃOS

Os primeiros transplantes renais ocorreram na década de 1950, apesar de os estudos experimentais datarem de 1902. Em 1954, o transplante renal realizado pelo cirurgião David Hume consa-

grou o sucesso dos transplantes, embora o assunto tenha ganho destaque na mídia somente após o primeiro transplante cardíaco, em 1967<sup>17</sup>.

A partir daí, o aperfeiçoamento técnico-cirúrgico e os avanços surpreendentes na terapêutica imunossupressora transformaram os transplantes em atividade corriqueira, mas polêmica, por envolver questões éticas de difícil solução consensual.

Atualmente, ao lado desta, que foi uma das maiores conquistas médicas, coloca-se a dramaticidade da situação, que é nacional e mundial, pois o número de portadores de insuficiência renal crônica aumenta progressivamente, mas a capacidade de transplantá-los, não<sup>18</sup>.

São fatos inquestionáveis as filas intermináveis de espera por transplante e a incapacidade de captar órgãos da maioria dos potenciais doadores. Aliam-se a essas dificuldades os custos do procedimento e do seguimento desses pacientes, que freqüentemente é fator de discriminação social dos transplantes<sup>18</sup>.

Embora a legislação brasileira seja bastante atualizada, ela suscita dilemas éticos complexos, que transcendem leis autoritárias que pretendem agilizar a captação de órgãos por meio do consentimento presumido.

Parece justo considerar doador aquele que não se manifestou em vida contrário a essa postura. No entanto, no Brasil, devido às nossas características socioeconômicas e culturais, a desinformação e a falta de conscientização trouxeram a público o pertinente debate ético, que envolveu a sociedade como um todo. Assim, está na ordem do dia da Bioética o desafio de garantir que a solidariedade e a dignidade humanas sejam respeitadas e não compulsórias.

Na verdade, esse é apenas um dos aspectos a se considerar, pois também há polêmica no processo de seleção do doador, da realização do diagnóstico confirmado de morte encefálica nos casos de transplante de doador-cadáver, bem como da capacidade limitada do sistema público em manter infra-estrutura e logística adequadas à captação e distribuição justa dos órgãos.

Somos de opinião que só existe altruísmo na doação consentida pelo indivíduo em vida ou pelos seus familiares; que devemos garantir a natureza humana do relacionamento médico-paciente, com todas as suas implicações morais; e que sejam iniciados movimentos de popularização das informações, por meio de campanhas educativas continuadas, que desmistifiquem conceitos errôneos e estimulem a participação voluntária e consciente da comunidade.

Por outro lado, é necessário que os órgãos governamentais se comprometam com a criação

de novas centrais captadoras e o funcionamento das existentes; controlem o cadastramento dos pacientes em fila única; melhorem em número e qualidade os centros transplantadores e combatam, com transparência e coragem, o "mercado" de órgãos<sup>19</sup>. É indubitável que a sociedade será a grande aliada no seguimento dessas medidas, quando estiver suficientemente esclarecida.

## A LEI BRASILEIRA

A Lei número 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano com fins terapêuticos e científicos e dá outras providências<sup>20</sup>. Já o decreto 2.268, de 30 de junho de 1997, regulamenta essa mesma Lei<sup>21</sup>.

A doação de órgãos e tecidos é realizada sempre *post mortem*, após comprovação de morte encefálica, segundo critérios normatizados pela Resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) número 1480/97<sup>22</sup>.

Aos infratores da lei e do decreto estão previstas sanções penais e administrativas. Por outro lado, o Código de Ética Médica (CEM), vigente desde 1988, por meio de seus quatro artigos do capítulo VI (72, 73, 74 e 75), garante a isenção do processo<sup>15</sup>. Infração ao CEM ou às resoluções emanadas pelo CFM são passíveis de processos ético-disciplinares.

## A MORTE E O DIREITO DE MORRER DIGNAMENTE

A discussão desse tema, não menos polêmico que os demais, traz consigo a necessidade de entendermos alguns conceitos clássicos.

Assim, definimos **eutanásia** como o ato médico que pretende acabar com a dor e propiciar dignidade ao paciente em sua doença crônica e no morrer. Preocupa-se basicamente com a qualidade de vida<sup>23</sup>. Segundo Houaiss, é o ato médico de proporcionar morte sem sofrimento a um doente atingido por afecção incurável, que produz dores intoleráveis. Juridicamente, é o direito de matar ou morrer por tal razão<sup>24</sup>.

**Distanásia** é a utilização da tecnologia médica a serviço do prolongamento do processo penoso e inútil de agonizar e morrer, em pacientes com mau prognóstico definido. Preocupa-se com a quantidade de vida, também conhecida como futilidade terapêutica<sup>23</sup>. Esta se refere a intervenções que provavelmente produzirão pouco ou nenhum benefício para o paciente.

Há, em vários países do mundo, um movimento de opinião favorável à eutanásia, mas as discordâncias e as dificuldades em legalizá-la são inquestionáveis. Por que isso ocorre?

Refletir sobre esse complexo dilema requer a compreensão do significado da morte e o valor da dor física e do sofrimento psíquico e espiritual.

Não podemos nos esquecer que a legislação brasileira e o código de ética médica (artigo 66) proíbem terminantemente a prática da eutanásia, no sentido do termo em si, não cabendo, portanto, nenhuma discussão<sup>15</sup>.

No entanto, é nosso dever opinar sobre o grau de obrigação do médico em tentar prolongar a vida de pacientes inequivocamente terminais, sobre o tipo de recurso que utilizam nessas circunstâncias e, principalmente, sobre o direito do paciente de decidir livremente sobre tais questões. Fica claro que a autoridade ética envolvida nessa decisão é o profissional médico<sup>25</sup>. Esse tipo de atuação em situações de envolvimento de alta tecnologia, como é o caso de diálise e transplante, pode acarretar situações como a ocorrida na Suécia e nos Estados Unidos, onde pacientes com mais de 70 anos receberam menos tratamento que aqueles entre 20 e 40 anos. Além disso, em aproximadamente 10% dos pacientes idosos que iniciaram diálise, essa foi suspensa, sem que existisse nenhuma razão técnica ou médica aparente<sup>26</sup>.

Nos dias de hoje, é bastante aceito que não temos obrigações legais, morais ou éticas de utilizar medidas que ofereçam um prolongamento precário e difícil do processo natural de morte<sup>27</sup>. A maior dificuldade está em vencermos os tabus e promovermos um amplo debate na sociedade sobre os critérios éticos que circundam a comição e a cultura de rejeição à morte.

A utilização de “testamentos em vida”, conhecidos nos Estados Unidos da América (EUA) como *living will* ou *advanced directives*, deveria tornar-se prática disseminada. Esse documento é feito por escrito e é fiel à disposição do paciente que opta para que não se apliquem ou se interrompam as terapias de manutenção da vida nos casos de doença terminal<sup>28</sup>. No Brasil, não têm valor legal, mas eticamente são indicativos da vontade e autonomia do paciente<sup>23,27</sup>.

Outro ponto interessante é a abordagem da chamada eutanásia social, também conhecida como **mistanásia**, ou seja, a morte miserável, que os nefrologistas em todo o Brasil conhecem e repudiam. São inúmeros os indivíduos que, por motivos diversos, não chegam a ser pacientes ou, se o fazem, estão tão gravemente enfermos que falecem precocemente. Também estamos diante da mistanásia quando a má prática ou o erro médico vitimam pacientes que poderiam ter outro desfecho<sup>23</sup>.

Assim, em nossa área de atuação, vemos frequentemente diagnósticos tardios de hipertensão arterial e *diabetes mellitus*, hoje as duas principais

causas de insuficiência renal crônica terminal. É bem verdade que os diagnósticos dessas doenças têm melhorado sobremaneira com as políticas públicas de saúde, mas a acessibilidade ininterrupta ao tratamento adequado ainda está longe do desejável.

Devemos reconhecer os limites dos governantes, assim como a necessidade de ultrapassá-los, porque, se não o fizermos, estaremos compactuando com a maldade dolorosa da eutanásia social, que não poupa crianças, jovens, adultos e principalmente idosos.

Para exemplificar mistanásia por má prática médica, podemos citar a retirada de rins para transplante, antes de o doador estar comprovadamente morto, ou a comercialização de órgãos para transplante, quando retirados de pessoas pobres ou presidiários, como já tivemos notícia pela imprensa<sup>19</sup>.

Mistanásia por imperícia ocorre, por exemplo, quando não diagnosticamos insuficiência renal aguda em determinado paciente e o encaminhamos tardiamente para serviço de diálise, com a qual ele poderia ter sido tratado e curado. Por outro lado, se por cansaço ou preguiça, o médico nefrologista deixar para o dia seguinte a diálise de paciente renal crônico e ele vier a falecer de hipervolemia, certamente estamos diante da mistanásia por negligência.

Gostaríamos de finalizar essa discussão com algumas indagações:

- Vamos tratar pacientes terminais ou em estado vegetativo pelo nosso sentimento ético de fazer o melhor pelo ser humano ou porque há uma *paralisia ética* em face do progresso biotecnológico?
- Temos o direito de terminar com uma vida?
- Há vida em um paciente em coma irreversível? Ou em um recém-nascido anencéfalo?
- Devemos ou não indicar diálise a pacientes terminais ou idosos com demência avançada?
- O que gostaríamos que fizessem conosco ou com nossos entes mais queridos nessas situações contraditórias?

Certamente não há e dificilmente haverá consenso médico ou público sobre esses assuntos, principalmente quando não os discutimos abertamente e não criamos legislação pertinente para nos guiar.

Escolher entre qualidade e quantidade de vida, o que é legal juridicamente e o que é ético individualmente, requer que o médico jamais transgrida ao artigo 6º do Código de Ética Médica: “O médico deve guardar absoluto respeito pela vida humana, atuando sempre em benefício do paciente. Jamais utilizará seus conhecimentos para



gerar sofrimento físico ou moral, para o extermínio do ser humano ou para permitir e acobertar tentativa contra sua dignidade e integridade”<sup>15</sup>.

## DIÁLISE: NECESSIDADE x FUTILIDADE

Nos últimos 40 anos, a terapêutica dialítica surgiu com a expectativa de manter a vida em pessoas extremamente doentes; entretanto, apesar do entusiasmo inicial, logo ficou patente que essa modalidade terapêutica traria importantes problemas à consciência do médico. A capacidade para tratamento era e é absolutamente aquém da demanda<sup>18,29</sup>. Há 30 anos, devido às limitações de disponibilidade, praticamente não existiam pacientes diabéticos ou com mais de 60 anos de idade sendo dialisados<sup>30</sup>.

Nos 142 países do mundo que dispõem de dados, existe enorme disparidade no montante financeiro alocado para cobertura mínima das necessidades de saúde. A população dos 50 países mais ricos dispõe de recursos 50 vezes maiores que os 50 mais pobres. Em 1987, demonstrou-se correlação linear entre o Produto Nacional Bruto e o gasto *per capita* em saúde que, em média, situou-se em US\$ 162, variando entre US\$ 675 nos países desenvolvidos e US\$ 11 naqueles em desenvolvimento<sup>31</sup>.

Em 1962, a utilização de diálise variava de 214 pacientes por milhão de população (pmp) por ano nos Estados Unidos a 8pmp na Turquia, 5 na China, 3 na Índia e nenhum em muitos países da África<sup>32</sup>.

Essas disparidades trouxeram novos dilemas éticos para médicos, pacientes e familiares: seria moralmente aceitável que, em nações desenvolvidas, o tratamento fosse fornecido mesmo para pacientes com idade superior a 80 anos e múltiplas doenças concomitantes, enquanto em outras localidades indivíduos jovens morrem por falta de recursos?

Há poucos estudos prospectivos internacionais sobre esse tema e, no Brasil, não há pesquisas específicas, apesar de absolutamente necessárias, pois estamos em um País de dimensões continentais, com recursos escassos e com uma população crescentemente mais idosa. Com isso, o critério idade não poderá mais ser parâmetro para indicação ou retirada de diálise.

É fato que no Canadá e na Grã-Bretanha muitos pacientes sequer são encaminhados para iniciar programa dialítico, principalmente idosos e aqueles portadores de múltiplas co-morbidades. Isso determina uma falsa diminuição da incidência de insuficiência renal crônica (IRC) nesses locais, em comparação aos EUA, onde isso também ocorre, porém em menor intensidade<sup>33</sup>.

A média de idade de pacientes que entram em diálise nos EUA é de 62 anos, e continua a aumentar. Aproximadamente 20% de todos os pacientes tratados conservadoramente para IRC nos EUA têm idade superior a 75 anos e cerca de 50% de todos os pacientes em programa dialítico apresentam mais de 65 anos<sup>33</sup>.

Esses parâmetros são importantes porque dimensionam a necessidade de incluirmos a Geriatria nos *currícula* de Nefrologia, em que o cuidar da qualidade de vida passa a ser pressuposto maior do que a cura do paciente propriamente dita.

Hoje existem três milhões de americanos com idade superior a 85 anos e esse grupo só crescerá, e, com ele, a incidência anual de IRC. Assim, espera-se de 600 a 800 mil pacientes em diálise em 2010<sup>33</sup>.

Na Itália, essas ocorrências determinaram a realização de diretrizes para orientar a conduta ética, a pedido do governo italiano<sup>34</sup>.

As decisões acerca da interrupção do tratamento raramente são fáceis; porém, apesar disso, no Reino Unido, tais discussões quase nunca eram endereçadas aos juízes. Mais recentemente, entretanto, por iniciativa e incerteza dos médicos envolvidos quanto às posições legais, os tribunais daquele país têm tido maior participação, estabelecendo jurisprudência válida para pacientes competentes e não-competentes<sup>35</sup>. De maneira semelhante, a RPA (Renal Physicians Association), a ASN (American Society of Nephrology)<sup>36</sup> e o Nephrology Ethics Forum<sup>37</sup> voltam-se para as questões que permaneceram sem resposta desde o começo do Medicare: “Quem deveria ser dialisado?” Esses dois trabalhos também fornecem respostas a duas questões relacionadas: “Como isso deveria ser decidido?” e “Se os pacientes renais crônicos terminais decidirem abster-se de diálise, como deveriam ser tratados?” O objetivo das diretrizes da RPA/ASN reside no fato de que o processo de estabelecimento compartilhado da decisão deve resultar em atendimento respeitoso, atencioso e piedoso para os milhares de pacientes renais crônicos que decidem abster-se de diálise a cada ano.

Na Inglaterra, pesquisa realizada entre 118 nefrologistas mostrou que 81% suspenderam diálise em um ou mais pacientes/ano e 95% o fizeram nos últimos cinco anos<sup>38</sup>.

Outro estudo realizado em três países diferentes constatou que 93% dos americanos e uma porcentagem ainda maior de canadenses e ingleses não ofereciam diálise para pacientes em estado vegetativo persistente, mas 43% dos americanos o fariam se a família insistisse nessa medida<sup>39</sup>.

Um dos únicos estudos retrospectivos existentes foi realizado em West Virginia por um ano e comparou as decisões de 22 nefrologistas e 76 clínicos, que acompanhavam pacientes renais crônicos.

Os especialistas retiraram 60 pacientes dos 762 em programa dialítico (7%) e 25 não foram encaminhados para iniciar diálise. Entre os clínicos, 42 de 193 pacientes em tratamento conservador (22%) não foram encaminhados para o especialista ou para entrar em diálise<sup>40</sup>.

Finalmente, outro estudo, realizado com 125 nefrologistas que responderam a 34 itens de maneira anônima, mostrou os seguintes resultados mais importantes: 98% deixaram de fazer procedimentos ou administraram medicações que prolongavam a vida de um paciente terminal, com o consentimento do interessado, e 80% o fizeram sem esse consentimento. Em contraste, 43% informaram que, se a eutanásia fosse legalizada para certas situações, jamais utilizariam medidas que conduzissem à morte<sup>41</sup>. Ou seja, há distinção entre omitir e retirar a terapêutica substitutiva da função renal para esses nefrologistas americanos.

No Brasil, diferentemente de outros países, inexistente a possibilidade de um paciente, no exercício de sua autonomia e em comum acordo com familiares e médicos responsáveis, interromper o tratamento dialítico, pois não pode dispor de seu corpo, a não ser no limite da manutenção da sua integridade. O médico que aceitar tal situação (eutanásia passiva) poderá ser imputado ética e criminalmente.

Com toda essa controvérsia, ser bom médico tem-se tornado tarefa difícil, pois os avanços biotecnológicos nos tornou, sob certas circunstâncias, poderosos detentores da vida ou da morte de outrem.

Podemos nos organizar, participar de Comitês e Comissões de Ética, discutir o assunto com toda a equipe médica e paramédica a cada novo paciente/desafio ou, simplesmente, ignorar a procura de soluções e nos acomodar com essa situação de inércia e omissão.

Essa procura pelos melhores valores no julgamento do que é bom e necessário ao paciente sob nossos cuidados remonta a Hipócrates, muitos anos antes de Cristo, e ainda nos dias atuais tem relevância e requer reflexão.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Special Supplement: The birth of bioethics. *Hasting Cent Rep* 23(6):S.6-S.7, 1993.
2. POTTER VR: *Bioethics: Bridge to the New Future*, New Jersey, Prentice. Hall, 1971, pp 127-153.
3. ALEXANDER S: They decide who lives, who dies. *Life* 9:102, 1962.
4. PESSINI L, DE BARCHI FOUNTAINE CP: Bioética: aspectos globais de sua gênese e de seu desenvolvimento, em *Problemas Atuais de Bioética* (5ª ed), São Paulo, Edições Loyola, 2000, pp 21-22.
5. SGRECCIA E: Origens, difusão e definição da Bioética, em *Manual de Bioética*, São Paulo, Edições Loyola, 1996, pp 25-33.
6. THE BELMONT REPORT: Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research, in *Encyclopedia of Bioethics* (revised edition), edited by Reich WT, New York, Macmillan Press, 1979, pp 2767-2773.
7. FERREIRA ABH: Novo Dicionário Aurélio da Língua Portuguesa (2ª ed), Rio de Janeiro, Editora Nova Fronteira, 1998.
8. KIPPER DJ, CLOTET J: Princípios da beneficência e não maleficência, em *Iniciação à Bioética*, editado por Costa SIF, Oselka G, Garrafa V, Brasília, Conselho Federal de Medicina, 1988, pp 37-51.
9. CALLAHAN D: Bioethics, in *Encyclopedia of Bioethics* (2ª ed), edited by Reich WT, New York, Macmillan Press, 1995, pp 247-256.
10. POTTER VR: Fragmented ethics and "bridge bioethics". *Hasting Cent Rep* 29(1):38-40, 1999.
11. GOMES JCM, FRANÇA GV: Erro médico, em *Iniciação à Bioética*, editado por Costa SIF, Oselka G, Garrafa V, Brasília, Conselho Federal de Medicina, 1988, pp 243-256.
12. GILLON R: Primum non nocere and the principle of non maleficence. *BMJ* 291:130-131, 1985.
13. FERRAZ FC: Modos particulares de conceber a vida. *Ser Médico* 2:17-19, 1998.
14. LENNARDI-JONES JE: Giving or withholding fluid and nutrients: ethical and legal aspects. *JR Coll Physicians Lond* 33:39-45, 1999.
15. Código de Ética Médica, em *Ética Médica*, editado pelo Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo, São Paulo, 1996, pp 117-124.
16. COSTA SIF, OSELKA G, FRANÇA GV: *Bioética* 3(2):99-100, 1995.
17. SGRECCIA E: Bioética e Transplante de Órgãos no Homem em *Manual de Bioética*, São Paulo, Edições Loyola, 1996, pp 565-596.
18. PARISI RR, SILVA NM: Transplantes, em *Iniciação à Bioética*, editado por Costa SIF, Oselka G, Garrafa V, Brasília, Conselho Federal de Medicina, 1988, pp 157-169.
19. GARRAFA V: O mercado humano de estruturas (A soft human market), *Bioética* 1(2):115-123, 1993.
20. Brasil. Lei nº 9434, de 4 de fevereiro de 1997. Diário Oficial da União, Brasília, n 25, pp 2191-2193, 5 de fevereiro de 1997, Seção 1.
21. Brasil. Decreto nº 2268, de 30 de julho de 1997. Regulamenta a Lei nº 9434, de 4 de fevereiro de 1997, Diário Oficial da União, Brasília, n 123, pp 13739, 1 de julho de 1997, Seção 1.
22. Resolução CFM 1480/97. Conselho Federal de Medicina.
23. JEONARDI MM: Eutanásia e distanásia em *Iniciação à Bioética*, editado por Costa SIF, Oselka G, Garrafa V, Brasília, Conselho Federal de Medicina, 1988, pp 171-192.
24. HOUAISS A, VILLAR MS: *Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa*, Rio de Janeiro, Editora Objetiva, 2001, p 1276.
25. JECKER NS: Futility. Ethics in Medicine, Washington, University of Washington School of Medicine, 2000.
26. KJELLSTRAND CM: Giving life-giving death. Ethical problems of high-technology medicine. *Acta Med Scand* 725:S1-S88, 1988.
27. GOMES JCM, SILVA NM, COSTA SIF: *Parcerias do Conselho Federal de Medicina*, Brasília, Conselho Federal de Medicina, 1998.
28. SGRECCIA E: Bioética, eutanásia e dignidade na morte, em *Manual de Bioética*, São Paulo, Edições Loyola, 1996, pp 601-647.

29. MAIORCA R: Ethical problems in dialysis: prospects for the year 2000. *Nephrol Dial Transplant* 13:S1-S9, 1998.
30. NEFF MS: To be or not to be: the decision to withdrawn or be withdrawn from dialysis. *Am J Kidney Dis* 33:601-602, 1999.
31. CUMMINGS NB, SCHONFELD P, MILLER RB: Ethical considerations in end-stage renal disease, in *Diseases of the Kidney* (5<sup>th</sup> ed), edited by Schrier RW, Gottschalk CV, Boston, Little, Brown & Co., 1993, pp 3097-3128.
32. CHUGH KS, JHA V: Differences in the care of ESRD patients worldwide: required resources and future outlook. *Kidney Int* 48(Suppl SO)S7-S13, 1995.
33. LUKE RG, BECK LH: Gerontologizing nephrology. *J Am Soc Nephrol* 10(8):1824-1827, 1999.
34. BUZZI F, CECIONI R, DI PAOLO M: Bioethics in nephrology – guidelines for decision – making in Italy. *J Nephrol* 14(2):93-97, 2001.
35. MCLEAN SAM: Dialysis treatment withdrawal – legal aspects (UK). *Nephrol Dial Transplant* 13:1152-1153, 1998.
36. GALLA JH: Clinical practice guideline on shared decision-making in the appropriate initiation of and withdrawal from dialysis. *J Am Soc Nephrol* 11:1340-1342, 2000.
37. LEVINE DZ: Shared decision-making in dialysis: the new RPA/ASN guidelines on appropriate initiation and withdrawal of treatment. *Am J Kidney Dis* 37:1081-1091, 2001.
38. MOSS AH: "At least we do not feel guilty". Managing conflict with families over dialysis discontinuation. *Am J Kidney Dis* 31(5):868-883, 1998.
39. MACKENZIE JK, MOSS AH, FEEST TG, et al: Dialysis decision-making in Canada, The United Kingdom, and the United States. *Am J Kidney Dis* 31:12-18, 1998.
40. SEKKARIE MA, MOSS AH: Withholding and withdrawing dialysis – the role of physician speciality and education and patient functional status. *Am J Kidney Dis* 31(3):464-472, 1998.
41. RUTECKI GW, CUGINO A, JARJOURA D, et al: Nephrologists' subjective attitudes towards end-of-life issues and the conduct of terminal care. *Clin Nephrol* 48(3):173-180, 1997.

## ANDROPAUSA

Antonio Marmo Lucon

Celso Gromatzky

Sami Arap



### INTRODUÇÃO E CONCEITO

O aumento constante da vida média da população tem estimulado fortemente certas pesquisas, cujos resultados trazem benefícios práticos nos âmbitos diagnóstico e terapêutico. No Brasil, a expectativa de vida elevou-se em cerca de 21 anos na última metade do século XX (Fig. 6.1). Nesse contexto, insere-se o grande interesse pela função fisiológica dos andrógenos no processo de envelhecimento masculino e pela saúde dos homens que, com o avançar da idade, apresentam níveis séricos de testosterona abaixo dos limites normais.

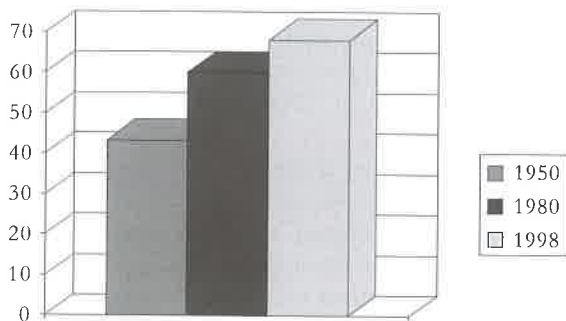


Figura 6.1 – Vida média no Brasil.

Essa condição é conhecida sob nomenclatura diversa: andropausa<sup>1</sup>, climatério masculino<sup>2</sup>, síndrome da deficiência androgênica do envelhecimento masculino (ADAM na literatura de língua inglesa)<sup>3</sup> ou síndrome da deficiência androgênica precoce do envelhecimento masculino (PADAM)<sup>4</sup>. Sua prevalência é desconhecida. O conceito, independente do nome que se pode aplicar, envolve modificações físicas e emocionais que, apesar

de ocorrerem durante o processo normal de envelhecimento, são com freqüência associadas com alterações hormonais significativas. Consideram-se os termos andropausa e climatério masculino como inadequados para expressar a verdadeira fisiopatologia do processo, uma vez que são conceitos extraídos de um paralelismo com a menopausa e o climatério femininos, caracterizados pelo cessar das ovulações e desaparecimento das menstruações. No sexo masculino, não ocorre parada em qualquer função relacionada aos hormônios andrógenos, mas diminuição de seus níveis séricos. Além disso, a menopausa ocorre em todas as mulheres, enquanto a queda dos níveis hormonais manifesta-se apenas em uma parcela dos homens. Dessa forma, os termos mais aceitos hoje na linguagem médica são síndrome da deficiência androgênica do envelhecimento masculino ou síndrome da deficiência androgênica precoce do envelhecimento masculino.

### FISIOLOGIA DOS ANDRÓGENOS

A fisiologia da reprodução masculina está centrada no eixo constituído pelo hipotálamo, hipófise e testículos (Fig. 6.2). Esse eixo neuroendócrino desempenha papel fundamental nos seguintes processos: desenvolvimento fenotípico do embrião, maturação sexual no período da puberdade, função endócrina dos testículos, com a síntese de testosterona efetuada pelas células de Leydig e função testicular exócrina, com a produção de espermatozoides nos túbulos seminíferos<sup>5</sup>. O hipotálamo processa impulsos provenientes do córtex cerebral e libera, de forma pulsátil, o hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH ou LHRH), o qual atua controlando a secreção dos hormônios lutei-

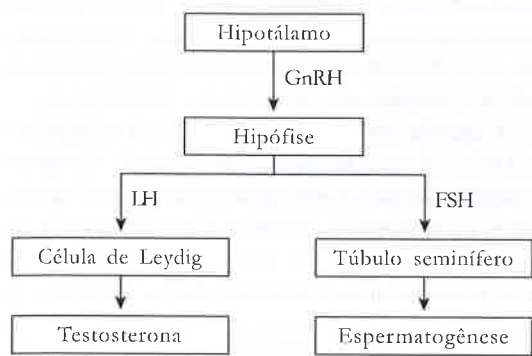


Figura 6.2 – Esquema da fisiologia da reprodução masculina.

nizante (LH) e folículo-estimulante (FSH) sintetizados na hipófise anterior<sup>5</sup>. O LH e o FSH são peptídeos também liberados de forma pulsátil, com efeitos conhecidos unicamente sobre as gônadas. Atuam nas células-alvo por meio da ligação com receptores da membrana celular, com subsequente ativação de mensageiros secundários intracelulares que promovem a fosforilação de outras proteínas, modificando assim a função dessas células<sup>5</sup>.

A célula de Leydig, situada no interstício testicular, é responsável pela síntese de testosterona, estimulada pela ação do LH<sup>5</sup>. O FSH atua sobre a célula de Sertoli, sendo indispensável para o início da espermatogênese na puberdade, e na vida adulta atua estimulando quantitativamente esse processo.

O hormônio luteinizante interage com receptores da superfície celular da membrana das células de Leydig<sup>6</sup>. Essa ligação estimula a adenilciclase ligada à membrana a aumentar a formação de AMP cíclico, o qual ativa a enzima proteinocinase, estimulando a síntese de testosterona a partir do colesterol (Fig. 6.3). Embora sem explicação

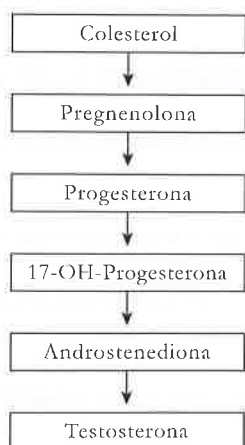


Figura 6.3 – Síntese da testosterona.

conhecida, o testículo normal diminui sua resposta de síntese de testosterona ao LH, após administração exógena, sendo esse um dos mecanismos de controle intratesticular da síntese da testosterona.

A secreção hipofisária do hormônio luteinizante é inibida pelos estrógenos e andrógenos. Tanto a testosterona como seus derivados, o estradiol (aromatizado) e a diidrotestosterona (não-aromatizado), exercem ação inibitória da secreção de LH. A ação inibitória da testosterona parece ser mais intensa ao nível do hipotálamo, enquanto o estradiol, inibidor mais potente apesar dos baixos níveis séricos no homem, atua na hipófise<sup>7</sup>. A secreção do FSH, sofrendo ação inibitória de uma proteína sintetizada pela célula de Sertoli, a inibina, tem relativa independência do controle hipotalâmico exercido pelo GnRH<sup>5</sup>.

A prolactina, outro hormônio secretado pela hipófise anterior, quando em níveis elevados, como, por exemplo, em tumores hipofisários produtores desse hormônio, pode inibir a secreção hipotalâmica do GnRH, alterando a secreção pulsátil do LH que, por sua vez, diminui a síntese de testosterona pelas células de Leydig<sup>8</sup>.

A produção de testosterona testicular no homem é de cerca de 6 a 7mg/dia, de forma pulsátil, e com maior pico pela manhã<sup>9</sup>. Sua ação pode ocorrer de forma direta sobre as células em que atua ou por meio da diidrotestosterona, um hormônio que se forma no interior das células, pela ação da enzima 5-alfa-redutase sobre a testosterona que sofre modulação dos andrógenos, como as células prostáticas<sup>10</sup>.

As principais ações da testosterona no organismo são:

- Formação do fenótipo masculino no período de diferenciação sexual.
- Maturação sexual na puberdade.
- Regulação da secreção de gonadotrofinas.
- Iniciação e manutenção da espermatogênese.
- Modulação da libido e ereção peniana.

No indivíduo normal, 2% da testosterona sérica circulante é encontrada na forma livre, não ligada a proteínas, cerca de 30% está ligada à globulina carreadora de hormônio sexual (SHBG), que possui alta afinidade pelo hormônio, e o restante encontra-se ligado à albumina e às outras proteínas<sup>11</sup>. O somatório das dosagens séricas da fração livre da testosterona e da ligada à albumina é conhecido como testosterona biodisponível<sup>12</sup>. Estudos demonstram que não é apenas a testosterona livre que tem ação nos tecidos, mas também a fração ligada à albumina pode destinar hormônio ativo em órgãos como o fígado e o cérebro<sup>13</sup>.

## ÓRGÃOS-ALVO DOS ANDRÓGENOS

No homem, os andrógenos atuam de forma mais significativa sobre diversos órgãos, tais como musculatura estriada, sistema nervoso central, ossos, próstata e sobre a função sexual. Os efeitos biológicos dos andrógenos são chamados de *androgênicos*, quando atuam sobre o crescimento do trato reprodutivo masculino e sobre o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários. Os efeitos tróficos dos hormônios androgênicos denominam-se efeitos *anabolizantes*.

Na esfera sexual, a testosterona está relacionada com libido, ereções reflexas e ejaculação. Entretanto, os níveis abaixo dos quais se iniciam desvios da normalidade não são uniformes e variam individualmente<sup>14</sup>.

Os andrógenos também têm ação sobre o sistema nervoso central, com efeitos sobre as funções cognitivas. Em relação aos efeitos sobre o humor, há controvérsias sobre a atuação da testosterona<sup>15,16</sup>.

Os hormônios androgênicos atuam também sobre a massa e o peso corpóreos<sup>17,18</sup>. Na estrutura óssea, a testosterona participa como moduladora do sistema de formação e reabsorção de massa óssea, embora não sejam conhecidos os níveis hormonais mínimos para sua manutenção adequada. Outra dúvida que ainda persiste é se a estrutura óssea sofre efeito direto da testosterona ou de sua metabolização em estrógenos<sup>19,20</sup>.

A eritropoese é estimulada pela ação da testosterona<sup>21</sup>. Os hormônios androgênicos parecem exercer algum efeito sobre o metabolismo lipídico, promovendo menores níveis de HDL (lipoproteínas de alta densidade) e maiores de LDL (lipoproteínas de baixa densidade)<sup>22-24</sup>.

Evidências apontam para um efeito protetor dos hormônios androgênicos contra doenças autoimunes, fato compatível com uma maior incidência dessas no sexo feminino. Diversos estudos demonstram maiores níveis séricos de imunoglobulinas (IgM, IgG) em mulheres, bem como respostas imunológicas humorais e mediadas por células mais intensas que no sexo masculino<sup>25,26</sup>.

Os efeitos dos andrógenos, principalmente da diidrotestosterona, sobre o crescimento da próstata são bem definidos, embora a patogênese da hiperplasia benigna da glândula não seja ainda totalmente conhecida e certamente não depende exclusivamente desse hormônio<sup>27-29</sup>.

## ANDRÓGENOS DA SUPRA-RENAL

Os principais hormônios androgênicos da glândula supra-renal são a diidroepiandrosterona (DHEA), sua forma sulfatada (DHEA-S) e a an-

drostenediona. Os efeitos androgênicos desses hormônios em si são muito pouco importantes, mas eles podem ser convertidos em testosterona e diidrotestosterona nos tecidos periféricos.

A queda progressiva dos níveis sanguíneos do DHEA e do DHEA-S com a idade, chegando na sétima década a um quinto dos valores encontrados na juventude, levou à especulação de que a substituição exógena dessas substâncias poderia ter propriedades rejuvenecedoras, levando muitos usuários a acreditar ter encontrado a prometida fonte da juventude<sup>30-32</sup>. Entretanto, diversos artigos demonstram ceticismo quanto aos benefícios terapêuticos, e outros demonstram não haver suporte científico suficiente para o uso clínico da diidroepiandrosterona<sup>33,34</sup>.

A síntese desses hormônios esteróides pelo córtex da supra-renal é controlada pelo hormônio adenocorticotrófico (ACTH) produzido pela hipófise, que, por sua vez, tem essa síntese sob comando do fator liberador de corticotrofina (CRF).

O sulfato de diidroepiandrosterona é quantitativamente o principal esteróide androgênico circulante, porém sua potência relativa à testosterona é 20 vezes menor que a da testosterona e 60 vezes menor que a da diidrotestosterona.

## ASPECTOS CLÍNICOS DA SÍNDROME DA DEFICIÊNCIA ANDROGÊNICA DO ENVELHECIMENTO MASCULINO

O quadro clínico da síndrome apresenta instalação de caráter lento e insidioso e pode ser facilmente confundido com o próprio processo de envelhecimento do indivíduo e também com outras doenças, como, por exemplo, quadros depressivos. Para que o diagnóstico seja firmado, não há obrigatoriedade da presença de todos os sintomas a seguir descritos; porém, apenas a detecção de níveis séricos diminuídos de testosterona total e livre, na ausência de qualquer manifestação clínica, não permite o diagnóstico da síndrome da deficiência androgênica do envelhecimento masculino (ADAM).

Os sintomas relacionados com o sistema nervoso central podem incluir variações de humor, diminuição da capacidade intelectual, alterações da habilidade de orientação espacial, fadiga, depressão e irritabilidade<sup>35,36</sup>.

Diminuição de massa muscular, aumento do percentual de gordura visceral, diminuição de pêlos e alterações dermatológicas são outras manifestações que podem ser identificadas<sup>17,37</sup>.

Um aspecto muito importante da síndrome da ADAM é a tendência de diminuição da densidade mineral óssea<sup>38</sup>. Como consequência, a osteopo-

rose decorrente, que se acentua com o sedentarismo, pode provocar fraturas patológicas com morbidade significativa em idosos.

Uma característica marcante relaciona-se com a sexualidade, manifesta clinicamente por diminuição de libido e da qualidade da ereção peniana<sup>39</sup>. O paciente observa principalmente diminuição de frequência e qualidade das ereções noturnas involuntárias.

### ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS

O grau e a velocidade de queda dos níveis séricos de testosterona com o avançar da idade é muito variável entre os indivíduos. Não existem até o momento fatores preditores conhecidos que permitam avaliar os efeitos ou características da hipotestosteronemia no envelhecimento.

Como regra geral, os níveis da testosterona sérica diminuem cerca de 1% ao ano após a idade de 50 anos. Entretanto, o hipogonadismo bioquímico é identificado em cerca de 7% dos homens com idade inferior a 60 anos e essa porcentagem se eleva para 20% nos homens com idade superior a 60 anos<sup>40</sup>. Além disso, com o avançar da idade, ocorre uma elevação sangüínea dos níveis da proteína carreadora de hormônio sexual (SHBG), tornando proporcionalmente menor a quantidade de hormônio biodisponível circulante. O ritmo circadiano de testosterona apresenta variações de menor amplitude com o envelhecimento, levando a níveis persistentemente mais baixos desse hormônio ao longo das 24 horas<sup>41</sup>.

Existem grandes dificuldades no estabelecimento do diagnóstico preciso da síndrome da ADAM, e a correlação entre os dados clínicos e bioquímicos é uma delas. Algumas importantes áreas ainda necessitam de maiores investigações, destacando-se entre elas: 1. qual é o nível sérico mínimo de testosterona que define sua deficiência no homem idoso, embora seja geralmente aceito que 2 desvios-padrão abaixo dos valores normais para o adulto jovem sejam conclusivamente baixos; 2. se existe resposta variável dos tecidos e órgãos-alvo aos níveis plasmáticos dos andrógenos; 3. se outras alterações endócrinas relacionadas ao processo biológico de envelhecimento podem afetar a resposta dos órgãos-alvo aos andrógenos.

Sob o aspecto clínico, existem controvérsias relacionadas ao custo-benefício da avaliação sistemática dos níveis de testosterona em pacientes com disfunção erétil, visto que a estimativa é de que apenas cerca de 5% dos casos tenham a testosterona sérica baixa como etiologia mais importante<sup>42</sup>. Entretanto, diversos autores defendem a dosagem sistemática de testosterona em pacien-

tes com disfunção erétil, principalmente quando associada com diminuição de libido<sup>43,44</sup>.

A discussão é justificável, pois encontram-se homens com valores séricos de testosterona abaixo do normal com função sexual adequada e também a reposição de testosterona em pacientes com disfunção erétil nem sempre normaliza a qualidade das ereções.

Independentemente das controvérsias anteriormente citadas, alguns cuidados na avaliação hormonal são recomendáveis quando houver suspeita de deficiência androgênica em pacientes com disfunção erétil.

Sempre que possível, a testosterona total e a fração livre devem ser mensuradas, uma vez que as alterações, já mencionadas, nos níveis de SHBG e das alterações de ritmo circadiano podem falsear os resultados da avaliação isolada da testosterona total.

A coleta deve ser realizada no período da manhã, quando os níveis séricos estão mais elevados. O achado de valores de dosagens de andrógeno abaixo do normal deve ser confirmado com uma segunda coleta, na qual se deve incluir as dosagens do LH, do FSH e da prolactina para saber se a deficiência é primária do testículo ou da hipófise.

### TERAPÊUTICA

O objetivo da terapêutica da síndrome da ADAM é não somente atingir níveis séricos normais de testosterona, mas principalmente a remissão dos sintomas que estiverem determinando diminuição da qualidade de vida do paciente, mas também prevenindo complicações decorrentes do déficit hormonal como a osteoporose. As contra-indicações absolutas para a reposição hormonal com testosterona são o adenocarcinoma de próstata e o carcinoma de mama que, apesar de raro, pode ocorrer em homens<sup>45</sup>.

Existem diversas vias de administração de testosterona disponíveis atualmente no mercado. A terapêutica pode ser realizada com comprimidos por via oral, soluções para aplicação intramuscular, adesivos transdérmicos para aplicação escrotal e extra-escrotal e implantes subcutâneos de liberação lenta.

A utilização de testosterona por via oral requer algumas considerações especiais. Ela é rapidamente metabolizada pelo fígado e apenas excepcionalmente sua ingestão promove níveis séricos adequados. Os preparados alquilados de testosterona, que previnem a rápida metabolização hepática, são potencialmente hepatotóxicos, correlacionados com a ocorrência de hepatite colestática, carcinoma hepático e cistos hepáticos hemorrágicos. Além dis-

so, podem promover alterações no metabolismo lipídico, com elevação dos níveis de LDL e diminuição de HDL com potencial aumento do risco de doenças cardiovasculares. Por outro lado, o undecanoato de testosterona, disponível no Brasil em cápsulas de 40mg (Androxon<sup>®</sup>), não apresenta hepatotoxicidade e pode permitir obtenção de níveis séricos adequados do andrógeno. Não sendo disponível para utilização no mercado norte-americano, a literatura desse país sobre a utilização desse éster de testosterona é muito pobre. Entre os problemas relacionados com sua utilização encontra-se a possibilidade de elevação suprafisiológica dos níveis de diidrotestosterona e fenômenos irritativos gástricos. A dose habitualmente utilizada é de 120 a 200mg ao dia, dividida em três tomadas, juntamente com as refeições.

As formulações intramusculares de testosterona são as mais utilizadas em nosso meio para a correção dos estados de hipogonadismo. Têm como fatores desfavoráveis o fato de não promoverem a restauração do ritmo circadiano da testosterona sérica, além do desconforto da aplicação. O maior nível sérico do hormônio é atingido ao redor de 72 horas após a administração, com queda progressiva desde então. Apesar de não ocorrer elevação suprafisiológica de diidrotestosterona, alguns casos de elevação de outros metabólitos da testosterona, como o estradiol, têm sido relatados. Os ésteres beta-hidroxilados de testosterona são os mais utilizados para aplicação intramuscular, incluindo-se o propionato, de ação mais rápida, e o enantato e o cipionato, de ação mais lenta. O uso isolado de propionato é na prática inviável devido à sua vida média curta, que tornaria necessária a administração quase diária. Os ésteres com vida média maior, enantato e cipionato, permitem que a injeção intramuscular seja realizada a cada 10 a 21 dias. Um efeito não desejável da via intramuscular é o pico suprafisiológico de testosterona sérica, que ocorre ao redor de 72 horas após sua aplicação, podendo atingir 1.400ng/mL. Os níveis basais voltam a ser observados cerca de 21 dias após a administração. Esse perfil laboratorial pode refletir-se em oscilações correspondentes no humor dos pacientes, bem como na libido e na qualidade da atividade sexual.

Uma das maiores vantagens da reposição hormonal por via intramuscular é a obtenção efetiva de níveis séricos da testosterona, com um custo acessível para a maioria dos pacientes, quando comparada às outras formulações destinadas ao mesmo objetivo.

Os níveis suprafisiológicos, observados principalmente nos primeiros dias após a administração, podem induzir infertilidade devido à conse-

qüente diminuição dos níveis séricos do LH e FSH. Embora os relatos isolados de alguns pacientes apresentarem maior agressividade no período em que os níveis séricos de testosterona estejam acima do normal, não temos observado esse aspecto em nossa prática clínica.

Outro cuidado que deve ser observado em pacientes sob reposição hormonal com preparações intramusculares de testosterona é o controle dos níveis de hemoglobina sérica, para evitar poliglobulia e conseqüente estados de hipercoagulabilidade sangüínea, principalmente em pacientes de alto risco.

Em nosso meio, temos disponíveis comercialmente para uso intramuscular o Durateston<sup>®</sup>, uma associação de propionato, fenilpropionato, isocaproato e caproato de testosterona, e o Deposteron<sup>®</sup>, composto de um único sal, o cipionato de testosterona.

A reposição hormonal com testosterona de absorção transdérmica apresenta custos bastante elevados e tem como principal vantagem ser o método mais fisiológico, por reproduzir as variações normais da secreção do hormônio que ocorrem durante o dia. Existem basicamente dois tipos de adesivos transdérmicos de testosterona: os específicos, para aplicação escrotal, e os aplicáveis fora dessa região. A aplicação deve ser feita à noite, sendo o pico sérico de testosterona obtido pela manhã do dia seguinte e o nível mínimo ocorre à noite, quando um novo adesivo deve então ser aplicado.

Os adesivos escrotais para reposição de testosterona foram os primeiros a ser comercializados. Para seu uso, é necessária a realização de tricotomia semanal da região escrotal, além de apresentar dificuldades em se manter aderido ao longo das 24 horas. Os adesivos de aplicação escrotal têm como vantagem permitir a obtenção de níveis séricos fisiológicos de testosterona sem elevação do estradiol, porém tendem a produzir níveis suprafisiológicos de diidrotestosterona em decorrência da elevada concentração de 5-alfa-redutase na pele escrotal.

Os adesivos de testosterona de aplicação não-escrotal entraram no mercado mais recentemente e, como os anteriores, mantêm os níveis séricos de testosterona de forma fisiológica, não elevam o estradiol nem os níveis de diidrotestosterona acima do normal. O número de adesivos a serem colocados de cada vez varia de paciente para paciente e é necessário monitorizar o nível da testosterona sérica, colhida no período da manhã, após cerca de duas ou três semanas após o início do tratamento, para ajuste da dosagem. Como inconvenientes do método podemos relacionar o custo elevado e irritações cutâneas no local da



aplicação, mais freqüentes em países de clima tropical, com temperaturas mais elevadas, como o Brasil, motivos que tornam o método pouco utilizado em nosso meio, além do que não estão disponíveis comercialmente em nosso país, podendo ser adquiridos apenas por importação.

Outras formulações em fase de pesquisa e lançamentos recentes incluem o uso de testosterona em gel, para aplicação sem adesivos e implantes subcutâneos de liberação lenta.

Os efeitos e as conseqüências da reposição hormonal sobre a hiperplasia benigna da próstata, no que se refere ao maior crescimento da glândula e piora dos sintomas obstrutivos do trato urinário inferior, ainda são controversos. O mesmo ocorre em relação ao comportamento dos níveis séricos do antígeno prostático específico (PSA) e da eventual ativação de um adenocarcinoma prostático latente. Esse tema será discutido com mais detalhes a seguir.

### ESTUDOS CLÍNICOS DE REPOSIÇÃO HORMONAL MASCULINA

Com todas as limitações do estado atual de conhecimento sobre quais os mínimos níveis séricos de testosterona devam ser aceitos como normais para cada faixa etária no processo de envelhecimento e sobre as conseqüências que cada um dos órgãos e tecidos-alvo dos andrógenos sofrem com seu déficit, muitos artigos científicos foram publicados na última década sobre a reposição hormonal masculina. Entretanto, estudos com grande casuística, prospectivos e bem desenhados são bastante limitados.

De forma mais abrangente, a avaliação dos estudos já publicados permite afirmar que a terapêutica androgênica tem uma série de benefícios, mas também traz consigo riscos que não podem ser menosprezados. As vantagens mais evidentes são: manutenção ou melhora da densidade óssea, prevenindo fraturas patológicas, aumento de massa muscular, melhora da libido e da qualidade das ereções penianas, melhora do humor e sensação de bem-estar e diminuição do risco cardiovascular. Como riscos advindos da reposição hormonal com testosterona, devemos ressaltar a retenção hídrica, precipitação ou piora da apnéia do sono, possibilidade de policitemia, ocorrência de ginecomastia, descompensação de sintomas da hiperplasia benigna da próstata, aumento do risco cardiovascular e hepatotoxicidade. O risco de aparecimento de adenocarcinoma da próstata é muito discutível, mas não pode ser descartado de forma absoluta, o que exige cautela adicional em pacientes com antecedentes familiares da doença. Embora seja bem conhecida a relação entre osteoporose e hipogo-

nadismo, os estudos da repercussão da reposição androgênica e osteoporose são de curto prazo, variando de 3 a 36 meses, e avaliam predominantemente o impacto do tratamento sobre a densidade mineral óssea. Não existem estudos específicos sobre reposição hormonal e ocorrência de fraturas patológicas. Um recente artigo sobre a osteoporose masculina revisa os principais aspectos ainda não esclarecidos sobre o problema<sup>46</sup>. A melhora da libido é observada em algumas publicações, enquanto outras não observaram alterações com a reposição de testosterona.

Recente relato de caso alerta para a ocorrência de hipertensão arterial relacionada com reposição de testosterona por meio de gel para absorção transdérmica<sup>47</sup>. Um estudo prospectivo duplo-cego e randomizado com reposição de testosterona para avaliar melhora de quadros depressivos em homens com hipogonadismo laboratorial não mostrou eficácia do tratamento em relação ao placebo<sup>48</sup>. Entretanto, a melhora imprecisa na sensação de bem-estar é demonstrada em trabalhos comparativos de reposição hormonal e placebo.

O risco cardiovascular em relação aos níveis séricos de testosterona e à terapêutica androgênica é tema de grandes controvérsias. Recente publicação de metanálise da relação entre a reposição intramuscular de testosterona e a dosagem de lipoproteínas revelou ocorrer pequena diminuição dos níveis séricos de HDL, mas não permite avaliar o impacto dessa variação sobre o risco cardiovascular<sup>49</sup>. Snyder et al. não observaram alterações significativas no perfil de lipoproteínas em pacientes submetidos à terapêutica transdérmica com testosterona<sup>50</sup>. Dobs et al., entretanto, demonstraram discreta diminuição dos níveis de HDL em pacientes sob reposição com adesivos transdérmicos de testosterona<sup>51</sup>.

O crescimento benigno da próstata, assim como o desenvolvimento do adenocarcinoma dessa glândula são andrógenos-dependentes. Entretanto, ainda não está estabelecido se a reposição de testosterona no idoso pode desencadear essas doenças. A maioria das publicações revela não haver elevações significativas nos níveis séricos do antígeno prostático específico com a reposição hormonal. Os estudos que correlacionaram dimensões da próstata, fluxo urinário e sintomas obstrutivos miccionais com a reposição de testosterona não demonstraram variações significativas. Assim, parece que o impacto do tratamento da síndrome da ADAM sobre a próstata é pouco importante, mas deve-se ressaltar que não existem estudos com reposição hormonal com mais de três anos de duração e que a história natural das doenças prostáticas é habitualmente longa.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- HEATON JP: Andropause: coming of age for an old concept? *Curr Opin Urol* 11(6):597-601, 2001.
- MCKINLAY JB, LONGCOPE C, GRAY A: The questionable physiologic and epidemiologic basis for a male climacteric syndrome: preliminary results from the Massachusetts Male Aging Study. *Maturitas* 11(2):103-115, 1989.
- MORLEY JE, PERRY HM 3rd: Androgen deficiency in aging men. *Med Clin North Am* 83(5):1279-1289, 1999.
- LUDWIG G: PADAM from the urologic viewpoint. *Urologe A* 39(5):407-410, 2000.
- GROMATZKY C: Estudo da punção aspirativa de testículo como método de obtenção de material para exame histopatológico em pacientes inférteis. Tese de Doutorado – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2000.
- DUFAU ML, TSAI-MORRIS C, TANG P, et al: Regulation of steroidogenic enzymes and a novel testicular RNA helicase. *J Steroid Biochem Mol Biol* 76:187-197, 2001.
- HAYES FJ, DECRUZ S, SEMINARA SB, et al: Differential regulation of gonadotropin secretion by testosterone in the human male: absence of a negative feedback effect of testosterone on follicle-stimulating hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 86(1):53-58, 2001.
- MOLITCH ME: Pathologic hyperprolactinemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 21(4):877-901, 1992.
- HOWELL S, SHALET S: Testosterone deficiency and replacement. *Horm Res* 56 (Suppl 1):86-92, 2001.
- STEERS WD: 5alpha-reductase activity in the prostate. *Urology* 58(Suppl 1):17-24, 2001.
- MCCLURE RD: Endocrine investigation and therapy. *Urol Clin North Am* 14(3):471-488, 1987.
- NANKIN HR, CALKINS JH: Decreased bioavailable testosterone in aging normal and impotent men. *J Clin Endocrinol Metab* 63(6):1418-1420, 1986.
- MANNI A, PARDRIDGE WM, CEFALU W, et al: Bioavailability of albumin-bound testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 61(4):705-710, 1985.
- MANIERI C, DI BISCEGLIE C, TAGLIABUE M, et al: Hormonal control of sexual behavior in males and endocrinologic causes of sexual dysfunction. *Minerva Endocrinol* 22(2):37-43, 1997.
- SEIDMAN SN, ARAUJO AB, ROOSE SP, et al: Testosterone level, androgen receptor polymorphism, and depressive symptoms in middle-aged men. *Biol Psychiatry* 50(5):371-376, 2001.
- MARGOLESE HC: The male menopause and mood: testosterone decline and depression in the aging male – is there a link? *J Geriatr Psychiatry Neurol* 13(2):93-101, 2000.
- BHASIN S, STORER TW, BERMAN N, et al: Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 82(2):407-413, 1997.
- HEATON JP, MORALES A: Andropause – a multisystem disease. *Can J Urol* 8(2):1213-1222, 2001.
- PRAKASAM G, YEH JK, CHEN MM, et al: Effects of growth hormone and testosterone on cortical bone formation and bone density in aged orchietomized rats. *Bone* 24(5):491-497, 1999.
- LEIFKE E, KORNER HC, LINK TM, et al: Effects of testosterone replacement therapy on cortical and trabecular bone mineral density, vertebral body area and paraspinal muscle area in hypogonadal men. *Eur J Endocrinol* 138(1):51-58, 1998.
- SNYDER PJ, PEACHEY H, BERLIN JA, et al: Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 85(8):2670-2677, 2000.
- JOCKENHOVEL F, BULLMANN C, SCHUBERT M et al: Influence of various modes of androgen substitution on serum lipids and lipoproteins in hypogonadal men. *Metabolism* 48(5):590-596, 1999.
- SHAPIRO J, CHRISTIANA J, FRISHMAN WH: Testosterone and other anabolic steroids as cardiovascular drugs. *Am J Ther* 6(3):167-174, 1999.
- KABAKCI G, YILDIRIR A, CAN I, et al: Relationship between endogenous sex hormone levels, lipoproteins and coronary atherosclerosis in men undergoing coronary angiography. *Cardiology* 92(4):221-225, 1999.
- STRAUB RH, CUTOLO M: Involvement of the hypothalamic-pituitary-adrenal/gonadal axis and the peripheral nervous system in rheumatoid arthritis: viewpoint based on a systemic pathogenetic role. *Arthritis Rheum* 44(3):493-507, 2001.
- JIMENEZ-BALDERAS FJ, TAPIA-SERRANO R, FONSECA ME, et al: High frequency of association of rheumatic/autoimmune diseases and untreated male hypogonadism with severe testicular dysfunction. *Arthritis Res* 3(6):362-367, 2001.
- LAGIOU P, MANTZOROS CS, TZONOU A, et al: Serum steroids in relation to benign prostatic hyperplasia. *Oncology* 54(6):497-501, 1997.
- JIN B, CONWAY AJ, HALDELSMAN DJ: Effects of androgen deficiency and replacement on prostate zonal volumes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 54(4):437-445, 2001.
- SCIARRA F: Sex steroids and epidermal growth factor in benign prostatic hyperplasia (BPH). *Ann NY Acad Sci* 761:66-78, 1995.
- PORSOVA-DUTOIT I, SULCOVA J, STARKA L: Do DHEA/DHEAS play a protective role in coronary heart disease? *Physiol Res* 49(Suppl 1):S43-S56, 2000.
- LEDOCHOWSKI M, MURR C, JAGER M, et al: Dehydroepiandrosterone, ageing and immune activation. *Exp Gerontol* 36(10):1739-1747, 2001.
- RACCHI M, GOVONI S, SOLERTE SB, et al: Dehydroepiandrosterone and the relationship with aging and memory: a possible link with protein kinase C functional machinery. *Brain Res Brain Res Rev* 37(1-3):287-293, 2001.
- ARLT W, CALLIES F, KOEHLER I, et al: Dehydroepiandrosterone supplementation in healthy men with an age-related decline of dehydroepiandrosterone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 86(10):4686-4692, 2001.
- COGAN E: DHEA: orthodox or alternative medicine? *Rev Med Brux* 22(4):A381-A386, 2001.
- TAN RS: Memory loss as a reported symptom of andropause. *Arch Androl* 47(3):185-189, 2001.
- BAIN J: Andropause. Testosterone replacement therapy for aging men. *Can Fam Physician* 47:91-97, 2001.
- PHILLIPS TJ, DEMIRCAZ Z, SAHU M: Hormonal effects on skin aging. *Clin Geriatr Med* 17(4):661-672, 2001.
- PERRY HM 3rd, MORLEY JE: Osteoporosis in men: are we ready to diagnose and treat? *Curr Rheumatol Rep* 3(3):240-244, 2001.
- MORALES A, HEATON JP: Hormonal erectile dysfunction. Evaluation and management. *Urol Clin North Am* 28(2):279-288, 2001.
- VERMEULEN A, KAUFMAN JM: Ageing of the hypothalamo-pituitary-testicular axis in men. *Horm Res* 43(1-3):25-28, 1995.
- PLYMATE SR, TENOVER JS, BREMNER WJ: Circadian variation in testosterone, sex hormone-binding globulin, and calculated no-sex hormone-binding globulin bound testosterone in healthy young and elderly men. *J Androl* 10(5):366-371, 1989.
- KRAUSE W: The endocrine basis of sexual dysfunction in the elderly. *Urologe A* 39(5):411-413, 2000.
- GOVIER PE, MCCLURE RD, KRAMER-LEVIEND: Endocrine screening for sexual dysfunction using free testosterone determinations. *J Urol* 156:405-408, 1996.
- BUVAT J, LEMAIRE A: Endocrine screening in 1,022 men with erectile dysfunction: clinical significance and cost-effective strategy. *J Urol* 158(5):1764-1767, 1997.

45. DONEGAN WL, REDLICH PN, LANG PJ, et al: Carcinoma of the breast in males: a multiinstitutional survey. *Cancer* 83(3):498-509, 1998.
46. SEEMAN E: Unresolved issues in osteoporosis in men. *Rev Endocr Metab Disord* 2(1):45-64, 2001.
47. TANGREDI JF, BUSTON IL: Hypertension as a complication of topical testosterone therapy. *Ann Pharmacother* 35(10):1205-1207, 2001.
48. SEIDMAN SN, SPATZ E, RIZZO C, et al: Testosterone replacement therapy for hypogonadal men with major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Psychiatry* 62(6):406-412, 2001.
49. WHITSEL EA, BOYKO EJ, MATSUMOTO AM, et al: Intramuscular testosterone esters and plasma lipids in hypogonadal men: a meta-analysis. *Am J Med* 111(4):261-269, 2001.
50. SNYDER PJ, PEACHEY H, BERLIN JA, et al: Effect of transdermal testosterone treatment on serum lipid and apolipoprotein levels in men more than 65 years of age. *Am J Med* 111(4):255-260, 2001.
51. DOBS AS, BACHORIK PS, ARVER S, et al: Interrelationships among lipoprotein levels, sex hormones, anthropometric parameters, and age in hypogonadal men for 1 year with a permeation-enhanced testosterone transdermal system. *J Clin Endocrinol Metab* 86(3):1026-1033, 2001.

# O SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA INTRA-RENAL

Irene de Lourdes Noronha  
Miguel Luís Graciano



## INTRODUÇÃO

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRA) é classicamente conhecido como um sistema endócrino envolvido na regulação da volemia e da pressão arterial.

O SRA é composto de sensores e produz um produto final, a angiotensina II (Ang II), em resposta a uma diminuição de pressão arterial (PA) ou volemia. As ações da Ang II tendem, por sua vez, a recompor a PA/volemia. Assim, na desidratação ou hemorragia, situações nas quais há diminuição da PA/volemia, os sensores do SRA acusam essa queda e disparam os mecanismos que levam à produção de Ang II, a qual, por sua vez, restaura o estado volêmico fisiológico. É o que ocorre com outros sistemas endócrinos, a exemplo da secreção de insulina em resposta a diferentes níveis de glicemia.

## ANATOMIA E FUNÇÃO DO SRA – PRODUÇÃO DE Ang II

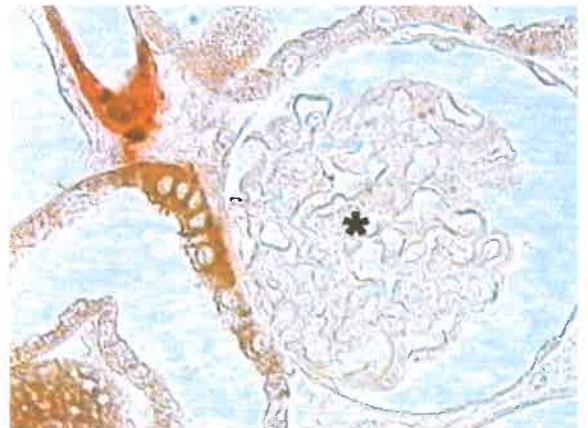
### SENSORES DO SRA

Os sensores de pressão e volume espalhados pelo sistema cardiovascular, ao detectarem queda na PA/volemia, vão determinar o envio de impulsos elétricos pelos nervos renais promovendo a ativação do SRA no rim, que é o órgão-chave da ativação do SRA.

No próprio rim existem sensores de pressão na arteríola aferente e sensores de volume na mácula densa que são capazes de promover a ativação do SRA. A mácula densa é uma região es-

pecializada da porção terminal da alça ascendente espessa de Henle que fica em contato próximo ao pólo arterial do néfron que lhe deu origem e, conseqüentemente, próximo à arteríola aferente do mesmo néfron. Entre a arteríola aferente e a mácula densa há tecido conjuntivo, que é um prolongamento do mesângio daquele néfron e que se chama mesângio extraglomerular. O conjunto das três estruturas, arteríola aferente, mácula densa e mesângio extraglomerular, recebe o nome de aparelho justaglomerular (AJG)<sup>1</sup> (Fig. 7.1).

Os nervos renais que recebem os estímulos oriundos do sistema cardiovascular e influenciam na atividade do SRA terminam na região do AJG,



**Figura 7.1** – Visualização do aparelho justaglomerular utilizando a técnica de imuno-histoquímica com dupla marcação. Notar a arteríola aferente corada em vermelho (anticorpo anti-renina) e a mácula densa corada em marrom (anticorpo anti-bNOS). Glomérulo marcado com asterisco.

onde liberam o neurotransmissor noradrenalina. Portanto, todos os elementos sensores capazes de detectar diminuição de PA/volemia se concentram no AJG<sup>1</sup>.

#### ELEMENTOS EFETORES DO SRA

Em resposta ao estímulo hipovolêmico, o AJG responde secretando na circulação uma enzima proteolítica, a renina, a qual é produzida em um grupo de células musculares lisas especializadas, localizadas na arteríola aferente, que possuem características especiais e são conhecidas como células mioepiteliais ou justaglomerulares.

Uma vez na circulação, a renina quebra uma outra proteína, o angiotensinogênio, um pró-hormônio que é produzido principalmente no fígado, em dois fragmentos. O menor desses fragmentos tem 10 aminoácidos e chama-se angiotensina I (Ang I). Uma outra enzima, amplamente distribuída no endotélio de todo o corpo e particularmente no pulmão, a enzima conversora da angiotensina (ECA), cliva mais dois aminoácidos da molécula de Ang I, produzindo um octapeptídeo, a Ang II, que é o elemento ativo do SRA.

A Ang II recompõe a PA/volemia por meio dos seguintes efeitos:

- vasoconstrição direta de arteríolas em todo o corpo, com conseqüente aumento da resistência vascular periférica e aumento da pressão arterial;
- aumento da produção e secreção do hormônio mineralocorticoide aldosterona no córtex supra-renal. A aldosterona aumenta o transporte e a retenção de sal e água no túbulo coletor;
- estímulo à sede no cérebro (hipotálamo).

Dessa forma, os efeitos da Ang II tendem a recompor a volemia/PA, fazendo cessar o estímulo inicial à liberação de renina pelo AJG<sup>1</sup>.

#### EXISTE UM SRA LOCAL?

Apesar de o SRA ser um regulador da PA, as drogas que o inibem têm outras aplicações clínicas, sendo a mais conhecida a prevenção ou o alívio da doença renal no diabético. Curiosamente, nos diabéticos com lesões iniciais - nos quais o efeito benéfico das drogas é maior - não há nem hipertensão arterial nem aumento da atividade do SRA (medida pela atividade de renina plasmática - PRA)<sup>2,3</sup>. Portanto, a Ang II poderia estar sendo produzida localmente nos tecidos, em vez de na circulação sistêmica. Daí surgiu o conceito de SRA local ou parácrino, que será discutido doravante.

#### GERAÇÃO LOCAL DE Ang II EM CORAÇÃO E VASOS

Usando-se técnicas de imuno-histoquímica, biologia molecular e radioimunoensaio, foi verificada a existência dos componentes necessários à produção de Ang II em sítios intrateciduals em coração e parede de vasos<sup>4</sup>. A maior dificuldade encontrada foi localizar, de forma convincente, a produção de renina fora do AJG. Hoje, parece haver consenso de que a renina ativa não é produzida fora do rim<sup>4,5</sup>. No entanto, o coração e os vasos têm os outros componentes necessários à produção de Ang II e, de fato, quando perfundidos com renina produzem Ang II<sup>6</sup>.

#### GERAÇÃO DE Ang II EM OUTROS ÓRGÃOS

Alguns órgãos, além de coração e dos vasos, também possuem a maquinaria bioquímica capaz de gerar Ang II. No entanto, a Ang II produzida não está necessariamente envolvida no controle do binômio PA/volemia. Assim, no olho, nas gônadas, no pâncreas e em glândulas submandibulares (de camundongos) pode haver geração local de Ang II que está envolvida em funções específicas desses órgãos, como, por exemplo, formação de humor aquoso ou de saliva, reprodução etc.

#### GERAÇÃO LOCAL DE Ang II INTRA-RENAL

Diversos componentes do SRA foram detectados no rim. A renina, além do sítio usual de produção nas arteríolas aferentes, pode ser encontrada em muito menor quantidade no túbulo de conexão<sup>7</sup> e glomérulo<sup>8</sup>. A produção de angiotensinogênio pode ocorrer fisiologicamente no túbulo contornado proximal (TCP)<sup>9</sup> e, em menor quantidade, em glomérulo<sup>10</sup>. O TCP também produz ECA, que está presente constitutivamente na borda "em escova", além de estar presente no endotélio vascular<sup>11</sup>. Eventualmente, a ECA pode ser produzida por células mesangiais<sup>12</sup>. A Ang II é encontrada nas arteríolas aferentes<sup>13</sup> e no interstício renal<sup>14</sup>.

Em situações patológicas ou experimentais, demonstrou-se a presença de componentes do SRA em sítios anatômicos não usuais no rim. Noronha et al. mostraram a presença de Ang II em células intersticiais renais de ratos ablados (que sabidamente têm renina sistêmica diminuída) e também no modelo de inibição crônica da síntese de óxido nítrico<sup>14,15</sup>. Tank et al. e Gilbert et al., independentemente, mostraram produção de renina em TCP de ratos uninefrectomizados<sup>16,17</sup>. Ruiz-Ortega e Egido mostraram a produção de angiotensinogênio em fibroblastos de origem renal, e Noronha et al. demonstraram que fibroblastos expressam Ang II e que essas células infiltram o interstício

renal em nefropatias progressivas<sup>18,19</sup>. Recentemente, foi demonstrado por Kashiwagi et al. um aumento de ACE intra-renal no modelo de inibição crônica da síntese de óxido nítrico<sup>20</sup>. Os receptores AT1 têm, normalmente, ampla distribuição nos rins, particularmente em túbulos e vasos, no entanto, em alguns modelos de doença renal progressiva ocorre maior expressão de AT1 em células intersticiais renais<sup>21,22</sup>.

Além dessas evidências anatômicas, alguns dados de experimentos fisiológicos apontam para a existência de um SRA parácrino nos rins. Seikally et al. mostraram que a concentração de Ang II no fluido do TCP era cerca de 1.000 vezes maior do que a do plasma e, portanto, do que seria alcançável via ultrafiltração glomerular<sup>23</sup>. Além disso, Braam et al. mostraram que tal concentração de Ang II era devida à secreção direta de Ang II pelo TCP<sup>24</sup>. Medidas diretas da concentração de Ang II no interstício renal também revelam valores superiores a 1.000 vezes os do plasma<sup>25</sup>. Esses dados apontam para uma produção local de Ang II, sugerindo a existência de SRA local. No entanto, para haver síntese de Ang II é necessária a presença de toda a maquinaria bioquímica, desde angiotensinogênio até Ang II, incluindo as enzimas necessárias à catálise das reações que culminam com a produção do octapeptídeo. Tais mecanismos serão discutidos com mais detalhes a seguir.

### MECANISMOS BIOQUÍMICOS DA ATIVAÇÃO LOCAL DO SRA

Tradicionalmente, as reações que levam à produção de Ang II podem ser esquematizadas conforme mostrado na figura 7.2.

No entanto, existem alternativas para essas enzimas. A conversão de angiotensinogênio para Ang I pode ser catalisada dentro das células, por exemplo, por catepsina D, calicreína ou pela captação de renina ou pró-renina circulante. A catepsina D é normalmente encontrada em túbulo coletor cortical<sup>26</sup>, no qual, teoricamente, pode levar à produção de Ang I.

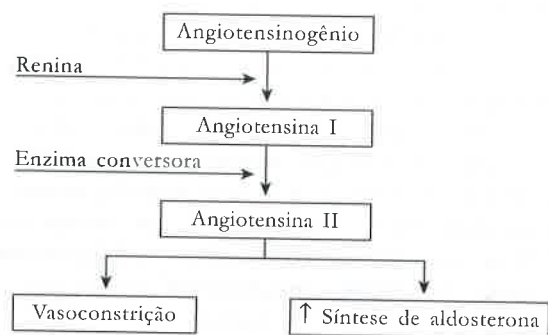


Figura 7.2 – Biossíntese das angiotensinas.

As cimases, enzimas presentes nos mastócitos<sup>27</sup> e também amplamente distribuídas pelo corpo, podem produzir Ang II a partir de Ang I<sup>28</sup>. Na verdade, em humanos, mais de 50% da produção de Ang II circulante é feita por meio da ação de cimases<sup>29</sup>.

Outras enzimas (tonina, catepsina G) também são capazes de gerar Ang II<sup>30</sup>. Essas vias alternativas podem ser importantes na geração local de angiotensina.

### A PRODUÇÃO LOCAL DE RENINA

É pouco provável que haja produção de renina ativa fora do AJG. Além disso, é importante ressaltar que a renina é secretada preferencialmente para o interstício renal, em detrimento do interior da arteríola aferente. As seguintes evidências suportam essa afirmação: a quantidade de renina recuperada na linfa renal tem concentração muito maior do que a da veia renal, indicando maior quantidade de renina tecidual do que intravascular<sup>31</sup>; além disso, a concentração de renina na veia renal é maior do que na arteríola eferente<sup>32</sup>, ou seja, a renina é adicionada à circulação renal depois da passagem do sangue pelo sítio produtor de renina (arteríola aferente).

A secreção de renina para o interstício se dá por dois motivos. Primeiro, as células produtoras de renina são as musculares da camada média da arteríola aferente e, portanto, não estão em contato direto com o interior do vaso. Segundo e mais importante, os grânulos de secreção contendo renina são deslocados preferencialmente em direção à camada adventícia do vaso<sup>33</sup> e conseqüentemente ao interstício renal.

Parte da renina secretada para o interstício deve retornar à circulação depois de ser absorvida pelos capilares peritubulares pós-glomerulares. Tais dados explicam por que a concentração de renina é maior na veia renal do que na arteríola eferente e por que a concentração de renina é maior na linfa do que na veia renal.

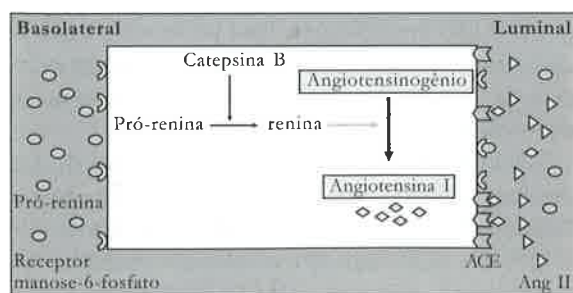
A renina é produzida nas células justaglomerulares como um pró-hormônio, a pró-renina, que é enviada, ao aparelho de Golgi através de um receptor intracelular conhecido como receptor de manose-6-fosfato. Na verdade, a pró-renina, depois de ser sintetizada, sofre glicosilação na forma de resíduos de fosfomanose<sup>34</sup>, só então podendo ser enviada ao grânulo de secreção. Essa pró-renina complexada à manose é armazenada em grânulos que têm secreção regulável, por exemplo, em função da atividade beta-adrenérgica<sup>35</sup>. Esses grânulos de secreção de pró-renina/renina são lisossomos modificados<sup>36</sup>.

A pró-renina, uma vez dentro do grânulo, pode ser clivada em renina ativa por meio de uma protease cisteínica, a catepsina B, que é universalmente presente em lisossomos humanos, incluindo os das células justaglomerulares<sup>37</sup>. Quando há extrusão do conteúdo dos grânulos para o meio extracelular, ocorre secreção tanto do hormônio ativo (renina) quanto do inativo (pró-renina). O pró-hormônio, que corresponde aproximadamente a 80% do total de renina circulante, ao atingir a circulação, jamais se converte em renina<sup>38</sup>. Foi demonstrada a presença de renina, além de Ang I e Ang II, em células justaglomerulares, apontando para uma possível geração intracelular de Ang II<sup>13</sup>.

### PRODUÇÃO DE Ang II NO TÚBULO PROXIMAL

A produção intracelular, intralisossômica de Ang II pode também ocorrer na célula tubular proximal. O interstício cortical e a superfície basolateral do TCP são banhados por uma alta concentração de renina. Além disso, a renina filtrada no glomérulo está presente no fluido tubular proximal e, dessa forma, banha a superfície luminal de suas células. Nas duas superfícies do TCP já foi detectada a presença de receptor de manose-6-fosfato (ou manose-6-P)<sup>39,40</sup>. Portanto, a pró-renina/renina circulante pode ser internalizada, atingindo assim os lisossomos dessas células. Os lisossomos da célula tubular proximal têm catepsina B<sup>41</sup>, que é capaz de ativar renina a partir da pró-renina internalizada. Além disso, as células do túbulo proximal produzem angiotensinogênio e contêm enzima conversora na borda "em escova". Dessa forma, as células do TCP são totalmente capazes de produzir Ang II (Fig. 7.3).

Interessantemente, a catepsina B lisossômica do TCP está aumentada em doenças que cursam com proteinúria<sup>42</sup>. Também, é importante salientar que em modelos experimentais que cursam com hipertensão ou proteinúria ocorre aumento da expressão de angiotensinogênio<sup>9</sup> e ECA<sup>43</sup> no TCP. Portanto, é razoável admitir uma maior produção de Ang II por essas células em doenças renais.



**Figura 7.3** – Produção local de angiotensina II no túbulo proximal.

### PRODUÇÃO DE Ang II NO TÚBULO COLETOR CORTICAL (TCC)

As células principais do néfron distal (TCC) não expressam receptores manose-6-P/IGFII em sua superfície<sup>40</sup>, sendo incapazes de internalizar renina. Entretanto, nessas células existe, em abundância, uma protease aspártica, a catepsina D<sup>26</sup>. A catepsina D guarda 50% de homologia com a renina e é capaz de produzir Ang I a partir de angiotensinogênio. Assim, existe no TCC a maquinaria necessária para produzir pelo menos Ang I.

A caliceína também é capaz de catalisar a formação de renina a partir de pró-renina, e algumas células do néfron distal (túbulo de conexão) têm grande quantidade de caliceína<sup>44</sup> e são capazes de produzir renina<sup>7</sup>.

### PRODUÇÃO DE Ang II EM CÉLULAS INTERSTICIAIS RENAIS

Noronha et al. e seu grupo demonstraram que em doenças renais progressivas há grande infiltração de células que contêm Ang II no interstício renal, indicando produção intracelular de Ang II<sup>14,15</sup>. Já foi mostrado que fibroblastos são capazes de captar renina/pró-renina manossiladas por meio de receptores manose-6-P/IGFII e ativar a pró-renina após captação<sup>45</sup>. Além disso, também já foi detectado angiotensinogênio em fibroblastos extraídos de rim de rato<sup>19</sup> e angiotensinogênio, ECA e catepsina D em fibroblastos extraídos de coração de rato<sup>46</sup>. Dessa forma, é plausível que os fibroblastos, que estão presentes em grande quantidade no interstício renal em processo de reparo tecidual, possam produzir ou cooperar para a produção de Ang II.

Em situações patológicas, é possível que outras células presentes no interstício renal atuem em conjunto determinando a produção local de Ang II. Um dos candidatos seriam os mastócitos, já detectados em rim humano normal e doente<sup>47</sup>. Essas células produzem cimases em grande quantidade, podendo constituir uma via alternativa na produção de Ang II.

### PRODUÇÃO INTRACELULAR DE Ang II OU INTERNALIZAÇÃO DE Ang II?

As evidências de que as células do TCP, as células intersticiais renais e as células justaglomerulares contêm Ang II e concomitantemente expressam receptores AT1 podem indicar a internalização de Ang II nessas células em vez de produção intracelular.

Entretanto, mesmo que haja internalização de Ang II, tal internalização não é um fenômeno meramente catabólico ou de reciclagem de recep-

tores. Em um modelo de hipertensão arterial induzido por infusão constante de Ang II, a internalização da Ang II, no TCP, parece ser sinalizadora para um aumento da produção local de Ang II (*feedback* positivo)<sup>48</sup>.

Entretanto, tanto em coração<sup>49</sup> quanto em rim<sup>24,50</sup>, a co-localização de Ang II e do receptor AT1 na mesma célula parece dever-se à produção intracelular de ambos. Analogamente, é o que ocorre com o linfócito T ativado, que produz tanto IL-2 quanto o receptor de IL-2.

De qualquer forma, a captação/internalização de Ang II não invalida a hipótese de haver produção intracelular de Ang II. Os fenômenos podem ser, simplesmente, complementares.

### FUNÇÕES DO SRA INTRA-RENAL

Além do SRA sistêmico, endócrino, descrevemos a localização e a possível gênese de vários componentes do SRA, localmente, no rim. Quais seriam os possíveis papéis dessa produção autóctone de Ang II? Citaremos três exemplos, didaticamente, organizados de forma anatômica, para melhor compreensão das funções da gênese local de Ang II: 1. SRA tubular, possivelmente envolvido na gênese de alguns tipos de hipertensão; 2. SRA intersticial, provavelmente envolvido na progressão da doença renal para fibrose; e 3. SRA medular, que é muito pouco conhecido e que parece estar envolvido na regulação do metabolismo da água.

#### SRA TUBULAR E HIPERTENSÃO

Conforme descrito anteriormente, há indícios tanto anatômicos como fisiológicos que sugerem uma produção tubular de Ang II. Além disso, pode haver produção tubular de Ang II em modelos de hipertensão arterial dependente de Ang II. Por exemplo, na hipertensão renovascular unilateral há evidências de que a Ang II sistêmica incrementa a produção renal da própria Ang II. Nesse conhecido modelo de dois-rins e um-clipe (2K1C), o rim “não-clipado” (normal), que tem conteúdo renal de renina muito baixo, uma vez que a produção de renina é inibida pelos altos níveis séricos de Ang II, deveria ter concentração intra-renal de Ang II baixa, ou pelo menos da mesma magnitude da concentração plasmática. Curiosamente, as concentrações de Ang II intra-renais no rim “não-clipado” são maiores do que as plasmáticas e da mesma magnitude do rim isquêmico (“clipado”). Além disso, o uso de um inibidor AT1 reduz drasticamente a produção renal de Ang II no rim “não-clipado”. Esses dados sugerem que a Ang II promova uma retroalimentação positiva na produção local (renal) de Ang II. Um outro modelo experi-

mental é a uninefrectomia acompanhada da infusão constante de Ang II. Esse modelo reproduz os achados do modelo tradicional 2K1C<sup>48</sup>.

A maior produção intra-renal de Ang II conduz a uma série de efeitos, tais como aumento do número de transportadores (Na/H, Na/HCO<sub>3</sub>, Na/K-ATPase), aumento da atividade do canal de sódio sensível à amilorida e incremento do *feed-back* tubuloglomerular. Todas essas ações revelam que uma maior produção local de Ang II nos túbulos renais pode ter um papel importante nas doenças hipertensivas.

#### SRA INTERSTICIAL E PROGRESSÃO DA DOENÇA RENAL

Conforme citado anteriormente, apenas recentemente foram descritos alguns dados que sugerem haver uma produção local de Ang II no interstício cortical e que as possíveis células implicadas na produção dos componentes do SRA são infiltrantes do córtex renal. Quanto às possíveis funções da Ang II produzida localmente no córtex renal, as principais evidências apontam para um papel de ativação da proliferação celular e da fibrose que ocorrem nesse sítio na doença renal crônica.

Nas doenças renais crônicas, independentemente da lesão inicial, há perda progressiva de massa renal funcionante. Histologicamente, tal quadro se apresenta como glomerulosclerose, atrofia tubular e fibrose intersticial. Em algumas situações, apesar da lesão inicial não estar mais presente, a perda da função renal é contínua, sugerindo a existência de mecanismos renais intrínsecos de progressão da lesão renal. Alguns mecanismos são os prováveis mediadores dessa progressão, tais como fenômenos hemodinâmicos e efeitos lesivos da proteinúria *per se*.

Mais recentemente, a inflamação do interstício cortical renal tem sido descrita como outro fator fisiopatogênico que pode desempenhar um papel importante na progressão da doença renal. Dados ainda esparsos na literatura sugerem a participação da inflamação intersticial na progressão da doença renal, mesmo quando a etiologia primária é não-imunológica. Esta pode ser a explicação da eficácia de imunossuppressores na prevenção da progressão da doença renal em doenças primariamente não-imunológicas<sup>51,52</sup>.

A inflamação renal na doença crônica do rim pode contribuir para a fibrose do órgão. Assim, após a lesão renal inicial, ocorre liberação de quimiocinas, infiltração de células mononucleares, liberação de citocinas pró-fibróticas e ativação e proliferação de fibroblastos residentes. Posteriormente, há aumento da síntese e do depósito de



matriz extracelular. Após cessar o estímulo inicial, entretanto, a fibrogênese continua ocorrendo de forma autônoma.

Existem várias evidências de que o uso de inibidores da ECA (iECA) ou iAT1 diminuem a inflamação e a fibrose renal, o que é um dado indireto da participação do SRA na inflamação. Corroborando o papel do SRA na inflamação renal, foi demonstrado que a infusão de Ang II pode induzir diretamente inflamação e fibrose<sup>53</sup>. Em um outro trabalho, a adição de Ang II em cultura de células mesangiais leva a uma maior produção de RNAm de MCP-1 (proteína quimioatratadora de monócitos), via ativação do fator de transcrição NF- $\kappa$ B, que é uma mensageiro intracelular intimamente relacionado a uma maior transcrição de proteínas com função pró-inflamatória<sup>54</sup>. Além disso, em cultura de células mesangiais humanas, a Ang II promove a expressão de moléculas de adesão<sup>55</sup>. Também foi demonstrado que a Ang II ativa a produção de matriz extracelular por células medulares intersticiais em cultura, e que esse efeito é mediado via receptor AT1<sup>56</sup>.

Foi demonstrado que a infusão de Ang II em ratos leva à lesão glomerular e causa fibrose tubulointersticial e glomerular<sup>53</sup>. O mecanismo pelo qual a Ang II pode causar fibrose renal parece envolver citocinas fibrogênicas, como o fator de crescimento transformador- $\beta$  (TGF- $\beta$ ). A Ang II é capaz de aumentar a produção de TGF- $\beta$  em cultura de células musculares lisas<sup>57</sup> e de fibroblastos<sup>19</sup>. A Ang II também induz a síntese de colágeno em cultura de fibroblastos<sup>19</sup>.

Além do estímulo à síntese de matriz extracelular, a Ang II também pode reduzir sua degradação, agindo de forma sinérgica na formação de tecido fibroso. O PAI-1 (inibidor da ativação do plasminogênio-1) é uma substância reguladora com capacidade de diminuir a geração de plasmina e a degradação de matriz extracelular. Um estudo com cultura de células mostrou que a Ang II pode aumentar a expressão de PAI-1, tanto diretamente quanto via TGF- $\beta$ <sup>58</sup>.

#### SRA MEDULAR E TONICIDADE PLASMÁTICA

A medula renal tem abundância de Ang II e receptor AT1 (Noronha, dados não publicados) e, além disso, camundongos *knock-out* para receptores AT1 têm déficit da regulação da tonicidade do plasma.

Um outro ponto importante a ser considerado é o de que o túbulo coletor medular é responsável pela regulação fina da excreção de sódio, e a Ang II pode participar desde importante processo que tem sede na medula. Entretanto, essas possibilidades não têm sido consistentemente estudadas.

## OBSERVAÇÕES FINAIS

Neste capítulo vimos que, em um único órgão, o rim, o SRA pode ter nichos anatômicos e funcionais diversos. Três genes são responsáveis, diretamente, pela produção de Ang II, a saber, os genes da renina, angiotensinogênio e da ECA e pelo menos dois genes são responsáveis pela sua mediação de ação (genes dos receptores AT1 e AT2). Entretanto, mesmo em um único órgão, a disposição anatômica particular de uma célula e o microambiente funcional no qual ela está inserida conduzem a comportamentos distintos da molécula final produzida, a Ang II.

Nesta breve revisão foi visto que a Ang II pode estar implicada na regulação de pressão arterial e volemia, na gênese de hipertensão arterial, na formação de tecido fibroso, além de participar da regulação da tonicidade do meio extracelular. Portanto, tanto a determinação genética quanto a disposição anatômica e o microambiente funcional podem ser determinantes da ação de algumas proteínas (ou peptídeos). Nesse sentido, o SRA pode ser considerado um caso particular da complexidade mais geral que cerca os fenômenos biológicos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SEALEY JE, LARAGH JH: The renin-angiotensin-aldosterone system for normal regulation of blood pressure and sodium and potassium homeostasis, in: *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management* (2<sup>nd</sup> ed), edited by Loragh JH, Brenner BM, New York, Raven Press, 1995, pp 1763-1797.
2. PRICE DA, PORTER LE, GORDON M, et al: The paradox of the low-renin state in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 10:2382-2391, 1999.
3. FUJIHARA CK, PADILHA RM, ZATZ R: Glomerular abnormalities in long term experimental diabetes. Role of hemodynamic and nonhemodynamic factors and effects of anti-hypertensive therapy. *Diabetes* 41:286-293, 1992.
4. DÄNSER AH, SARIS JJ, SCHUIJT MP, et al: Is there a local renin-angiotensin system in the heart? *Cardiovasc Res* 44:252-265, 1999.
5. Von LUTTEROTTI N, CATANZARO DE, SEALEY JE, et al: Renin is not synthesized by cardiac and extrarenal vascular tissue. A review of experimental evidence. *Circulation* 89:458-470, 1994.
6. HILGERS KI, VEELKEN R, MÜLLER DN, et al: Renin uptake by the endothelium mediates vascular angiotensin formation. *Hypertension* 38:243-248, 2001.
7. ROHRWASSER A, MORGAN T, DILLON HF, et al: Elements of a paracrine tubular rennin-angiotensin system along the entire nephron. *Hypertension* 34:1265-1274, 1999.
8. CHANSEL D, DUSSAULE J, ARDAILLOU N, et al: Identification and regulation of renin in human cultured mesangial cells. *Am J Physiol* 252:F32-F38, 1987.
9. KOBORI H, HARRISON-BERNARD LM, GABRIEL NAVAR L: Expression of angiotensinogen mRNA and protein in angiotensin II-dependent hypertension. *J Am Soc Nephrol* 12:431-439, 2001.

10. MENTZEL S, Van SON JPHF, DE JONG AS, et al: Mouse glomerular epithelial cells in culture with features of podocytes in vivo express aminopeptidase A and angiotensinogen but not other components of the rennin-angiotensin system. *J Am Soc Nephrol* 8:706-719, 1997.
11. METZGER R, BOHLE RM, KATHARINA P, et al: Angiotensin-converting enzyme in non-neoplastic kidney diseases. *Kidney Int* 56:1442-1454, 1999.
12. ANDRADE MCC, QUINTO BMR, CARMONA AK, et al: Purification of angiotensin I-converting enzyme from mesangial cells in culture. *J Hypertens* 16:2063-2074, 1998.
13. INAGAMI T, MIZUNO K, NARUSE K, et al: Intracellular formation and release of angiotensins from juxtaglomerular cells. *Kidney Int* 38(Suppl 30):S33-S37, 1990.
14. NORONHA IL, FUJIHARA CK, OLIVEIRA IB, et al: Enhanced interstitial expression of angiotensin II and TGF- $\beta$  in the renal ablation model: effect of mycophenolate mofetil (abstract). *J Am Soc Nephrol* 9: 618A, 1988.
15. OLIVEIRA SG, FUJIHARA CK, OLIVEIRA IB, et al: Renal inflammation, but not angiotensin II expression regresses partially after discontinuation of chronic NO inhibition and salt overload (abstract). *J Am Soc Nephrol* 9:482A, 1988.
16. TANK JE, MOE OW, STAR RA, et al: Differential regulation of rat glomerular and proximal tubular renin mRNA following uninephrectomy. *Am J Physiol* 270:F776-F783, 1996.
17. GILBERT RE, WU LL, KELLY DJ, et al: Pathological expression of renin and angiotensin II in the renal tubule after subtotal nephrectomy. Implications for the pathogenesis of tubulointerstitial fibrosis. *Am J Pathol* 155:429-440, 1999.
18. NORONHA IL, FUJIHARA CK, OLIVEIRA IB, et al: Interstitial myofibroblasts produce angiotensin II in the rat remnant kidney model (abstract). *J Am Soc Nephrol* 11:626A, 2000.
19. RUIZ-ORTEGA M, EGIDO J: Angiotensin II modulates cell growth-related events and synthesis of matrix proteins in renal interstitial fibroblasts. *Kidney Int* 52:1497-1510, 1997.
20. KASHIWAGI M, SHINOZAKI M, HIRATAKA H, et al: Locally activated rennin-angiotensin system associated with TGF-beta1 as a major factor for renal injury induced by chronic inhibition of nitric oxide synthase in rats. *J Am Soc Nephrol* 11:616-624, 2000.
21. MATTAR AL, FUJIHARA CK, ANDREOLI N, et al: Renal interstitial expression of angiotensin II and the AT1 receptor parallels renal injury in the chronic nitric oxide inhibition model (abstract). *J Am Soc Nephrol* 12:820A, 2001.
22. GONÇALVES ARR, FUJIHARA CK, MALHEIROS CK, et al: Concomitant treatment with losartan and an anti-inflammatory arrests renal injury in rats with 5/6 renal ablation (abstract). *J Am Soc Nephrol* 12:813A, 2001.
23. SEIKALY MG, ARANT BS, SENEY FD, et al: Endogenous angiotensin concentrations in specific intrarenal fluid compartment of the rat. *J Clin Invest* 86:1352-1357, 1990.
24. BRAAM B, MITCHELL KD, FOX J, et al: Proximal tubular secretion of angiotensin II in rats. *Am J Physiol* 264:F891-F898, 1993.
25. SIRAGY HM, HOWELL NI, RAGSDALE NV, et al: Renal interstitial fluid angiotensin. Modulation by anesthesia, epinephrine, sodium depletion and renin inhibition. *Hypertension* 25:1021-1024, 1995.
26. YOKOTA S, TSUJI H, KATO K: Immunohistochemical localization of cathepsin D in lysosomes of cortical collecting tubule cells of the rat kidney. *J Histochem Cytochem* 33:191-200, 1985.
27. WELLE M: Development, significance, and heterogeneity of mast cells with particular regard to the mast cell-specific proteases chymase and tryptase. *J Leukoc Biol* 61:233-245, 1997.
28. AKASU M, URATA H, KINOSHITA A, et al: Differences in tissue angiotensin II-forming pathways by species and organs in vitro. *Hypertension* 32:514-520, 1998.
29. HOLLENBERG NK, FISHER NDL, PRICE DA: Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue: evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system. *Hypertension* 32:387-392, 1998.
30. ARAKAWA K: Serine protease angiotensin II systems. *J Hypertens* 14(Suppl 5):S3-S7, 1996.
31. HOSIE KF, BROWN JJ, HARPER AM, et al: The release of renin into the renal circulation of the anaesthetized dog. *Clin Sci* 38:157-174, 1970.
32. MORGAN T, GILLIES A: Factors controlling the release of renin. A micropuncture study in the cat. *Pflügers Arch* 368:13-18, 1977.
33. LINDOP GBM: Morphological aspects of rennin synthesis, processing, storage, and secretion. *Kidney Int* 31(Suppl 20):S18-S24, 1987.
34. FAUST PL, CHIRGWIN JM, KORNFELD S: Renin, a secretory glycoprotein, acquires phosphomannosyl residues. *J Cell Biol* 105:1947-1955, 1987.
35. KATZ SA, MALVIN RL: Isoelectric heterogeneity of secreted renin differs after  $\beta$ -adrenergic stimulation. *Endocrinology* 111:814-819, 1982.
36. FISHER ER: Lysosomal nature of juxtaglomerular granules. *Science* 152:1752-1753, 1966.
37. WANG PH, DO YS, MACAULAY L, et al: Identification of renal cathepsin B as a human prorenin-processing enzyme. *J Biol Chem* 266:12633-12638, 1991.
38. KIM S, HOSOI M, NAKAJIMA K, et al: Immunological evidence that kidney is primary source of circulating inactive prorenin in rats. *Am J Physiol* 260:E526-E536, 1991.
39. ROGERS SA, PURCHIO AF, HAMMERMAN MR: Mannose 6-Phosphate-containing peptides activate phospholipase C in proximal tubular basolateral membranes from canine kidney. *J Biol Chem* 265:9722-9727, 1990.
40. CUI S, FLYVBJERG A, NIELSEN S, et al: IGF-II/Man-6-P receptors in rat kidney: apical localization in proximal tubule cells. *Kidney Int* 43:796-807, 1993.
41. YOKOTA S, TSUJI H, KATO K: Immunohistochemical localization of cathepsin B in rat kidney. I. Light microscopic study using the indirect immunoenzyme technique. *J Histochem Cytochem* 34:191-200, 1986.
42. EISENBERGER U, FELS LM, OLBRIGHT CJ, et al: Cathepsin B and L in isolated proximal tubular segments during acute and chronic proteinuria. *Renal Physiol Biochem* 18:89-96, 1995.
43. LARGO R, GÓMEZ-GARRE D, SOTO K, et al: Angiotensin-converting enzyme is upregulated in the proximal tubules of rats with intense proteinuria. *Hypertension* 33:732-739, 1999.
44. BARAJAS L, POWERS K, CARRTETERO O, et al: Immunocytochemical localization of renin and kallikrein in the rat renal cortex. *Kidney Int* 29:965-970, 1986.
45. SARIS JJ, DERKX FHM, de BRUIN RJA, et al: High-affinity prorenin binding to cardiac man-6-P/IGF-II receptors precedes proteolytic activation to renin. *Am J Physiol* 280:H1706-H1715, 2001.
46. KATWA LC, CAMPBELL SE, TYAGI S, et al: Cultured myofibroblasts generate angiotensin peptides de novo. *J Moll Cell Cardiol* 29:1375-1386, 1997.
47. OLIVEIRA SG, OLIVEIRA IB, COSTA-NETO AP, et al: Mast cells and myofibroblasts are important components of chronic allograft rejection (abstract). *J Am Soc Nephrol* 12:863A, 2001.
48. NAVAR LG, HARRISON-BERNARD LM, NISHIYAMA A, et al: Regulation of intrarenal angiotensin II in hypertension. *Hypertension* 39(2 Pt2):316-322, 2002.
49. de MELLO WC, JAN DANSER AH: Angiotensin II and the heart. On the intracrine renin-angiotensin system. *Hypertension* 35:1183-1188, 2000.

50. HARRISON-BERNARD LM, NAVAR LG, HO MM, et al: Immunohistochemical localization of ANG II AT1 receptor in adult rat using a monoclonal antibody. *Am J Physiol* 273:F170-F177, 1997.
51. FUJIHARA CK, NORONHA IL, MALHEIROS DMAC, et al: Combined mycophenolate mofetil and losartan therapy arrests established injury in the remnant kidney. *J Am Soc Nephrol* 11:283-290, 2000.
52. HAMAR P, PETI-PETERDI J, RÁZGA Z, et al: Coinhibition of immune and renin-angiotensin systems reduces the pace of glomerulosclerosis in the rat remnant kidney. *J Am Soc Nephrol* 10(Suppl 11):S234-S238, 1999.
53. MARUYAMA K, YAMASAKI Y, SATOH M, et al: Chronic angiotensin II infusion promotes tubulointerstitial inflammation through NF-kB activation in tubular epithelial cells (abstract). *J Am Soc Nephrol* 10:531A, 1999.
54. RUIZ-ORTEGA M, BUSTUS C, HERNANDEZ-PRESA MA, et al: Angiotensin II participates in mononuclear cell recruitment in experimental immune complex nephritis through nuclear factor-kappa B activation and monocyte chemoattractant protein-1 synthesis. *J Immunol* 161:430-439, 1999.
55. MENE R, FAIS S, CINOTTI GA, et al: Regulation of U-937 monocyte adhesion to cultured human mesangial cells by cytokines and vasoactive agents. *Nephrol Dial Transplant* 10:481-489, 1995.
56. ZHUO J, DEAN R, MARIC C, et al: Localization and interactions of vasoactive peptide receptors in renomedullary interstitial cells of the kidney. *Kidney Int* 54(Suppl 67):S22-S28, 1998.
57. GIBBONS GH, PRATT RE, DZAU VJ: Vascular smooth muscle cell hypertrophy vs hyperplasia. *J Clin Invest* 90:456-461, 1992.
58. FEENER EP, NORTHUP JM, AIELLO LP, et al: Angiotensin II induces plasminogen activator inhibitor 1 and 2 expression in vascular endothelial and smooth muscle cells. *J Clin Invest* 95:1353-1362, 1995.



## SEÇÃO 2

### Glomerulopatias



# ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DAS GLOMERULOPATIAS NO BRASIL

Marília Bahiense Oliveira

Patrícia Malafronte

Rui Toledo Barros



## INTRODUÇÃO

Em consonância com o empenho dos pesquisadores na compreensão da fisiopatologia e das relações anatomoclínicas das doenças glomerulares, é crescente o interesse em nefrologia no que diz respeito à epidemiologia das glomerulopatias, haja vista o surgimento de registros nacionais de biópsias renais em diversos países<sup>1-3</sup>. No Brasil, são escassos os estudos epidemiológicos nesse particular, mas o tema tem sido cada vez mais abordado em nosso meio.

Epidemiologia é o estudo da distribuição, dos determinantes e da ocorrência das doenças e das condições relacionadas à saúde nas populações<sup>4</sup>. Uma das funções da epidemiologia é evidenciar grupos de indivíduos com taxas de doenças diferentes (mais elevadas ou menores) do que as esperadas. Muitas pistas sobre etiologia e diagnóstico de diversas doenças e processos patológicos, incluindo glomerulopatias, evidenciaram-se a partir de estudos comparativos de morbidade e mortalidade específicas entre localidades ou entre diferentes momentos, em um mesmo local. É conhecida em nosso país, por exemplo, a associação de glomerulopatias com esquistossomose mansônica<sup>5</sup> nas zonas endêmicas para essa parasitose.

Recentemente, foi descrito em Nova Serrana, MG, um surto de glomerulonefrite (GN)<sup>6</sup>. De dezembro de 1997 a julho de 1998, 253 casos de GN foram registrados em Minas Gerais. A maior parte dos pacientes residia em Nova Serrana (27.500 habitantes) e tinha mais de 20 anos de idade, condições que chamaram a atenção dos nefrologistas

locais. No ano anterior, eles não tinham diagnosticado nefrite em adultos. Seguiu-se então uma minuciosa pesquisa epidemiológica, com foco inicial na definição etiológica para atividades de prevenção.

O agente infeccioso *Streptococcus zooepidemicus*, presente em queijo não-pasteurizado consumido pela população local, foi implicado como deflagrador do surto<sup>6</sup>. O número de casos de GN caiu com as medidas de prevenção obtidas após a definição da associação etiológica. Os efeitos dessa GN nos pacientes e o impacto para os serviços de saúde a longo prazo ainda não foram definidos. Sabe-se, entretanto, que, após dois anos de seguimento, 5,7% dos 134 casos iniciais estudados evoluíram para insuficiência renal dialítica; 42%, para hipertensos; e aproximadamente 30%, com perda de função renal e/ou albuminúria<sup>7</sup>.

As investigações epidemiológicas sobre as glomerulopatias, ainda que sejam de difícil realização, geram dados capazes de melhorar a compreensão fisiopatológica dessas doenças, de estimular investigações e desenvolvimento de novos paradigmas para o problema e de proporcionar novos tratamentos, bem como formas eficazes de prevenção. Entretanto, algumas dificuldades para a realização desses estudos precisam ser consideradas:

- os **sintomas** e os **sinais** iniciais de glomerulopatias tendem a ser discretos ou ausentes. Muitas vezes, indício desse tipo de afecção só é encontrado em exames complementares de rotina, sem correspondente clínico que possa alertar o paciente para o problema;

- o **diagnóstico etiológico** das glomerulopatias requer biópsia renal, procedimento invasivo e com complexidade tecnológica, não disponível em todos os centros de atendimento de saúde. O exame histológico completo é de alto custo e ausente em grande parte dos serviços brasileiros;
- o **acesso** aos serviços de saúde e, portanto, às possibilidades diagnósticas não é uniforme em todas as regiões do País;
- pacientes com **diagnóstico clínico** de insuficiência renal secundária à hipertensão arterial sistêmica e suposta **nefroesclerose hipertensiva** podem ser, em parte, portadores de outras doenças, entre essas, glomerulopatias<sup>8,9</sup>;
- o **diagnóstico etiológico** raramente é conhecido naqueles pacientes com insuficiência renal descoberta tardiamente, pois os riscos da biópsia são contrabalançados por resultados terapêuticos desanimadores na fase avançada da doença;
- o **treinamento** de nefrologistas e nefropatologistas em diferentes serviços de nefrologia não é uniforme.

O momento do diagnóstico no curso da doença, as políticas de triagem para doenças renais, as recomendações e as indicações de biópsias renais, variações geográficas e étnicas afetam sobremaneira os registros de ocorrência dessas doenças em nossa população.

### FREQÜÊNCIA DAS DOENÇAS GLOMERULARES NO BRASIL

Mesmo sendo reconhecida como a principal causa de insuficiência renal terminal no País<sup>10</sup>, há poucas investigações epidemiológicas sobre as doenças glomerulares no Brasil<sup>11</sup>. Não há estudos de incidência e prevalência de glomerulopatias na população brasileira. A maior parte dos dados epidemiológicos refere-se à morbidade hospitalar e está registrada em anais de Congressos Brasileiros de Nefrologia.

Estudo de triagem para doenças renais em um bairro da cidade de Recife mostrou que, em 1.417 amostras de urina submetidas à avaliação por fita, 505 apresentaram resultado anormal. Dessas, 224 tinham proteinúria, havia hematúria em 185 casos e hematúria com proteinúria em 96. Apenas 183 pacientes compareceram para avaliação ambulatorial posterior e 55 mantiveram as alterações no exame de urina: 14 apresentavam proteinúria (7 com hipertensão arterial grave, 4 com nefropatia diabética); 27 tinham hematúria (6 com infecção urinária, 6 com litíase urinária); 14 mantinham proteinúria e hematúria (5 com infecção urinária, 4 com litíase). Não há referência a glomerulonefrites nesse estudo<sup>12</sup>.

Avaliação dos registros do Sistema de Informações Hospitalares – SIH/DATASUS – dentre residentes do município de Salvador, BA, em 1998, revela que foram internados 2.722 pacientes com afecções do aparelho urinário (excluindo tumores e transplante). Dentre esses, 688 casos (25%) correspondiam à doença glomerular. De acordo com a mesma base de dados, em Recife, PE, e Fortaleza, CE, houve 2.940 e 4.149 internações de nefrouropatias, respectivamente. Em Recife, 318 (11%) casos foram registrados como glomerulopatias e, em Fortaleza, 419 (10%) casos tiveram o mesmo diagnóstico<sup>13</sup>. Os dados foram obtidos a partir do CID-10 registrado na internação e estão sujeitos a vieses (*bias*) de registro, limitando sua perfeição.

Estudos de morbidade hospitalar em diversas regiões do País confirmam a heterogeneidade de diagnósticos das glomerulopatias. Por conta das dificuldades já aventadas, não é possível uma avaliação comparativa entre os diversos relatos. Contudo, as freqüências elevadas de glomerulosclerose segmentar e focal (GESF) e nefrite lúpica apontam para a predominância dessas duas formas de acometimento entre as glomerulopatias biopsiadas no Brasil.

Em 239 biópsias renais em Manaus, AM, 159 casos corresponderam a glomerulopatias. Entre as formas primárias (n = 91), a GESF foi diagnosticada em 30 pacientes, seguida de GN membranosa em 19 casos. Dentre as formas secundárias, foram encontrados 50 casos de nefrite lúpica<sup>14</sup>.

Em 85 biópsias renais realizadas em Recife, PE, entre 1997 e 1999, a GN membranoproliferativa tipo I (GNMP) foi a glomerulopatia mais freqüentemente diagnosticada (n = 20), seguida de GESF (n = 15), doença de lesões mínimas (n = 10), nefrite lúpica (n = 10) e GN membranosa (n = 8)<sup>15</sup>.

Dados de 343 registros de biópsias do Rio Grande do Sul e Santa Catarina, de 1993 a 1996, mostram que, em nefróticos (n = 137), a GESF (n = 65) e a GN membranosa (n = 20) foram as formas mais comumente diagnosticadas, seguidas de doença de lesões mínimas (n = 19) e nefrite lúpica (n = 13). Em pacientes com proteinúria isolada (n = 33), a GESF (n = 17) foi a mais freqüente. Entre aqueles com hematúria isolada (n = 11), o principal diagnóstico foi nefropatia por IgA (n = 8). Nos casos com hematúria e proteinúria (n = 85), a GESF (n = 41) foi predominante<sup>16</sup>. Mais recentemente, estudo realizado em Curitiba, PR, entre 2000 e 2001, revelou que, das 75 biópsias renais analisadas, a GESF apresentou-se como a principal lesão (n = 10), seguida da GN membranosa (n = 9). A nefrite lúpica foi diagnosticada em 16 casos<sup>17</sup>.

Em Uberlândia, MG, de 209 biópsias renais realizadas entre 1981 e 1995, 160 foram glomerulopatias primárias, sendo a GESF a mais freqüente, com 38 casos, seguida de GN mesangial (n = 32) e GN membranosa (n = 28). Entre as formas secundárias, a nefrite lúpica foi encontrada em 42 casos<sup>18</sup>.

Na Escola Paulista de Medicina – UNIFESP –, entre 1999 e 2000, de 354 biópsias renais com diagnóstico de glomerulopatia, a GESF foi a causa mais comum dentre as primárias (n = 77), seguida da GN crônica (n = 54) e GN membranosa (n = 47). A nefropatia lúpica foi a causa mais comum dentre as glomerulopatias secundárias (n = 56)<sup>19</sup>. Ainda na cidade de São Paulo, em dois estudos consecutivos realizados no Hospital das Clínicas da USP (HC-FMUSP), a GESF foi o padrão histológico mais encontrado entre as glomerulopatias primárias (com mais de 40% dos casos nos períodos 1985-1987 e 1990 e 1993), seguida de GN membranosa (aproximadamente 20% dos casos nos dois períodos)<sup>20,21</sup>.

Revisados todos os registros de biópsias renais em adultos realizadas em pacientes do HC-FMUSP, de 1979 a 1999, foram encontrados 943 casos de glomerulopatias primárias, com diagnóstico por, no mínimo, microscopia óptica e de imunofluorescência. A média de idade foi 33,4 anos, e a razão entre os sexos masculino e feminino, de 1,4:1. A síndrome nefrótica foi diagnosticada em 65% dos casos, hipertensão arterial em 45% e insuficiência renal (creatinina >1,4mg/dL) em 46%. A GESF foi a lesão mais comum (n = 279), presente em 32% (197/613) dos pacientes com síndrome nefrótica e 21% (53/255) daqueles não-nefróticos. A GN membranosa foi diagnosticada em 20% (120/613) dos pacientes nefróticos, sendo rara (7/255) em pacientes não-nefróticos. A GNMP foi comum em nefróticos (92/613), presente em 15% dos casos, e também rara nos não-nefróticos (12/255). Predominou a nefropatia por IgA, presente em 29% (75/255) dos casos, naqueles pacientes com proteinúria menor do que 3,5g/24h e normoalbuminêmicos. Nos nefróticos, a NIgA foi de ocorrência incomum (25/613)<sup>22</sup>.

Entre 1975 e 2000, ainda no HC-FMUSP, foram registrados 878 casos de glomerulopatias secundárias. A média de idade foi de 33,5 anos, e a razão entre os sexos feminino e masculino, de 2,1:1. Apresentaram quadro de síndrome nefrótica 45% dos pacientes. Hipertensão arterial sistêmica e insuficiência renal (creatinina >1,4mg/dL) foram diagnosticadas em 50% e 46% dos casos, respectivamente. De acordo com a etiologia ou mecanismos envolvidos, observou-se que a causa mais comum foi a glomerulopatia auto-imune

em 62,8% (n = 552) dos casos, seguida de doenças infecciosas (n = 87), glomerulopatia metabólica (n = 83), vasculites (n = 69) e paraproteinemias (n = 58). Foram mais raras as doenças hereditárias (n = 17), aquelas associadas a alterações hemodinâmicas (n = 9), neoplasias (n = 2) e drogas (n = 1). No que diz respeito aos pacientes com glomerulopatias primária e secundária, os registros sobre raça estavam ausentes em mais de um terço dos casos. Além do mais, a miscigenação étnica e os critérios subjetivos utilizados para a caracterização de padrão racial no HC-FMUSP implicam baixa confiabilidade dos dados sobre esse tema. Por essas razões, a análise de correlação de diagnósticos e raça não foi realizada.

### REGISTRO PAULISTA DE GLOMERULOPATIAS

O Registro Paulista de Glomerulopatias (RPG) é um estudo multicêntrico de prevalência que foi iniciado em maio de 1999 e atualmente cursa com a participação de dez instituições do Estado de São Paulo\*. Tem por finalidade atualizar, de forma ininterrupta, os dados sobre a ocorrência de glomerulopatias biopsiadas em rim nativo e, como conseqüência, traçar um perfil de prevalência no Estado de São Paulo. O RPG tem ainda o objetivo de servir como base de dados para futuros estudos colaborativos. De maio de 1999 até dezembro de 2001 foram registradas 728 biópsias renais em pacientes adultos com idade média de 35,8 anos. Dessas 728 biópsias renais, 635 correspondiam a doenças glomerulares. Quanto às glomerulopatias, 371 foram diagnosticadas em indivíduos do sexo feminino e 264 do sexo masculino. Quanto à raça/cor, 423 foram classificados como de raça branca, 82 de raça negra, 122 de raça parda e 8 de raça amarela. A indicação mais comum de biópsia renal foi a síndrome nefrótica, com 323 casos. Outras indicações foram: hematúria/proteinúria assintomáticas, síndrome mista (nefrítica-nefrótica), insuficiência renal crônica, GN rapidamente progressiva, hematúria macroscópica, síndrome nefrítica e insuficiência renal aguda. Do total das doenças glomerulares (n = 635), 360 responderam a glomerulopatia primária e 275 a

\* Registro Paulista de Glomerulopatias: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, Faculdade de Medicina do ABC, Hospital da Beneficência Portuguesa de São Paulo, Pontifícia Universidade Católica de São Paulo – Sorocaba, Universidade Estadual Paulista – Botucatu, Universidade Estadual de Campinas, Universidade Federal de São Paulo, Universidade de São Paulo – São Paulo, Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – Hospital Universitário.



glomerulopatia secundária. Dentre as primárias, a GESF (n = 101) foi a lesão histológica mais encontrada, seguida da GN membranosa (n = 78), nefropatia por IgA (n = 61), GNMP tipo I (n = 30). A doença de lesões mínimas, a nefropatia mesangial não-IgA, a GN pós-estreptocócica e a GN focal/segmentar foram menos frequentes. No que diz respeito às glomerulopatias secundárias, predominou a nefrite lúpica (n = 179). Outras causas foram as GN infecciosas, metabólicas, vasculares, secundárias a alterações hemodinâmicas, paraproteinêmicas, hereditárias, e as associadas a neoplasias e doenças hepáticas<sup>23</sup>.

### MUDANÇA DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS GLOMERULOPATIAS PRIMÁRIAS NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA USP – SÃO PAULO

Modificações dos padrões de diagnóstico de glomerulopatias vêm sendo descritas em diversas localidades. A mais citada é a diminuição da ocorrência de GNMP tipo I em países europeus nas duas últimas décadas<sup>24</sup>, decorrente de melhor controle das doenças infecciosas naquela região. No HC-FMUSP, a frequência de GNMP tipo 1 foi menor na última década (13% entre 1979 e 1988 versus 10,4% entre 1989 e 1999), mas essa diferença não alcançou significância estatística (p = 0,07). Como mostra a tabela 8.1, a GN pós-estreptocócica e a glomerulonefrite mesangial não-IgA, tiveram menor porcentagem de diagnóstico na última década (p < 0,05 em ambas as comparações). A GESF foi a lesão mais encontrada nos dois períodos estudados, mas houve aumento significativo de diagnósticos de 23,4% entre 1979 e 1988 para 34,6% entre 1989 e 1999. Chama a atenção o fato de esse aumento de diagnósticos ser mais expressivo nos pacientes sem a síndrome nefrótica, nos quais a frequência foi de 11% (14/127) em 1980 e 30,4% (39/128) em 1990 (p = 0,003). Entre nefróticos, a porcentagem de diagnósticos subiu de 28,2% (79/280) entre 1979 e 1988 para 35,4% (118/333) entre 1989 e 1999 (p = 0,197)<sup>22</sup>.

**Tabela 8.1** – Frequência de glomerulopatias primárias no HC-FMUSP de acordo com período de tempo.

	1979-1988		1989-1999	
	N	%	N	%
GESF	96	23,4	183	34,6
GnMes	27	6,5	18	3,4
GnPS	24	5,8	5	0,9
Total	415	44	528	56

GESF = glomerulosclerose segmentar e focal; GnMes = glomerulonefrite mesangial; GnPS = glomerulonefrite pós-estreptocócica.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

A escassez de estudos e a heterogeneidade da população brasileira em suas características étnicas, socioeconômicas e geográficas reforçam a necessidade de se implementar estudos epidemiológicos sobre doenças glomerulares no Brasil. Há enorme limitação à comparação entre os dados epidemiológicos apresentados em diferentes regiões até o momento. Não obstante, a ocorrência elevada de GESF e nefrite lúpica sugerem que essas sejam as principais lesões encontradas naqueles pacientes biopsiados. A síndrome nefrótica foi relatada como a mais importante indicação para a biópsia renal na maioria dos estudos e a média de idade dos pacientes tende a ser mais baixa do que em estudos de países mais desenvolvidos. É provável que a frequência de GESF esteja sendo influenciada por essa seleção de pacientes nefróticos e jovens. Por conta da miscigenação étnica e pelos critérios subjetivos de caracterização de raça, a influência racial na ocorrência das glomerulopatias não pôde ser explorada na maioria dos relatos. Por razões ainda não esclarecidas, houve aumento de frequência de diagnósticos de GESF na última década, no maior estudo realizado. Esses dados corroboram a experiência nos Estados Unidos, onde a GESF passou a ser a lesão mais comum entre os nefróticos biopsiados com glomerulopatias primárias<sup>25</sup>. Relatos como os de São Paulo e do Nordeste<sup>26</sup> sugerem que houve diminuição de casos registrados como GN pós-estreptocócica e associados à esquistossomose. Pode-se especular que melhoras nas condições sociais e sanitárias, além do acesso aos serviços de saúde da população na última década, tenham influência nesses resultados, mas não há estudos sobre esse tema em particular.

Novos estudos epidemiológicos sobre as glomerulopatias no Brasil devem ser estimulados para que se possa conhecer a extensão do problema, propor estratégias de detecção precoce, diagnóstico acurado e tratamento mais eficaz, além de explorar novas possibilidades etiológicas e fisiopatológicas para esse grupo de doenças de alto custo individual e social, por ter como consequência a insuficiência renal crônica terminal.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SCHENA FP: Italian group of renal immunopathology. Survey of the Italian Registry of renal biopsies. Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. *Nephrol Dial Transplant* 12:418-426, 1997.
2. HEAF J, LOKKEGAARD H, LARSEN S: The epidemiology and prognosis of glomerulonephritis in Denmark 1985-1997. *Nephrol Dial Transplant* 14:1889-1897, 1999.
3. MAZZUCHI N, di MARTINO LA: Epidemiología de las glomerulopatias primárias en el Uruguay. *Arch Med Int (Montevideo)* 19:21-26, 1997.

4. ROUQUAYROL MZ, GOLDBAUM M: Epidemiologia, história natural e prevenção de doenças, em *Epidemiologia e Saúde* (5ª ed), editado por Rouquayrol MZ, Almeida Filho N, Rio de Janeiro, MEDSI, 1999, pp 15-30.
5. NUSSENZVEIG I, de BRITO T, CRANEIRO CRW, et al: Human Schistosoma mansoni-associated glomerulopathy in Brazil. *Nephrol Dial Transplant* 17:4-7, 2002.
6. BALTER S, BENIN A, PINTO SWL, et al: Epidemic nephritis in Nova Serrana, Brazil. *Lancet* 355:1776-1780, 2000.
7. PINTO SWL, SESSO R, VASCONCELOS E, et al: Follow-up of patients with epidemic poststreptococcal glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 38:249-255, 2001.
8. SCHLESSINGER SD, TANKERSLEY MR, CURTIS JJ: Clinical documentation of end-stage renal disease due to hypertension. *Am J Kidney Dis* 23:655-660, 1994.
9. CAETANO EP, ZÁTZ R, PRAXEDES JN: The clinical diagnosis of hypertensive nephrosclerosis – how reliable is it? *Nephrol Dial Transplant* 14:288-290, 1999.
10. NORONHA IL, SCHOR N, COELHO SN, et al: Nephrology, dialysis and transplantation in Brazil. *Nephrol Dial Transplant* 12:2234-2243, 1997.
11. LESSA I: Outras doenças crônicas não-transmissíveis, em *O Adulto Brasileiro e as Doenças da Modernidade*, editado por Lessa I, São Paulo, Hucitec, 1998, pp 181-201.
12. LOPES LMV, PEREIRA AB, LESSA F, et al: Programa epidemiológico de doenças renais: avaliação de alterações urinárias em moradores do bairro de Ibura, Recife-PE (abstract). *J Bras Nefrol* 22(Supl 3):12, 2000.
13. BAHIENSE OLIVEIRA M, MOTA ELA: Afecções do aparelho urinário como principal causa de internação nos hospitais cadastrados no SUS, Salvador, Recife e Fortaleza, 1998. (abstract). *J Bras Nefrol* 22(Supl 3):48, 2000.
14. Cardoso AO (comunicação pessoal).
15. MELO SM, LOPES LV, CAVALCANTE A, et al: Glomerular disease in adults in the Northeast of Brazil: a clinical and pathological study (abstract). *J Am Soc Nephrol* 10:110A, 1999.
16. FENSTERSEIFER D, MORALES JV, EDELWEISS MI, et al: Estudo colaborativo gaúcho de glomerulopatias – resultados iniciais (abstract). *J Bras Nefrol* 19(Supl 3):138, 1996.
17. PERGONA LS, WAHYS C, ZUNINO D, et al: Biópsia renal percutânea: experiência do Serviço de Nefrologia de um Hospital Universitário de Curitiba (abstract). *J Bras Nefrol* 23(Supl 4):32, 2001.
18. SOUZA CQ, VASCONCELOS RR, VINHAL FAS, et al: Estudo retrospectivo da incidência de glomerulopatias primárias em 15 anos, na Universidade Federal de Uberlândia (abstract). *J Bras Nefrol* 18(Supl 3):138, 1996.
19. ALBUQUERQUE PMP, KIRSZTAJN GM, FRANCOM: Estudo transversal da freqüência de glomerulopatias em biópsias registradas no serviço de Patologia/Nefrologia da Escola Paulista de Medicina – UNIFESP (abstract). *J Bras Nefrol* 23(Supl 4):34, 2001.
20. CRUZ HMM, PENNA DO, SALDANHA LB, et al: Estudo histopatológico das glomerulopatias primárias: análise retrospectiva de 197 biópsias renais (1985-1987). *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 44:94-99, 1989.
21. CRUZ HMM, CRUZ J, SILVA Jr AL, et al: Prevalence of adult primary glomerular diseases: retrospective analysis of 206 kidney biopsies (1990-1993). *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 51:3-6, 1996.
22. BAHIENSE-OLIVEIRA M, ROMÃO-JR JE, MOTA E, et al: Increasing frequency of focal and segmental glomerulosclerosis. Data from primary glomerular diseases in Brazil, 1979-1999 (abstract). *J Am Soc Nephrol* 12:189A, 2001.
23. MALAFRONTA P, BARROS RT, WORONICK V, et al: Registro Paulista de Glomerulopatias: análise de 593 biópsias renais (1999-2001) (abstract). *J Bras Nefrol* 23(Supl 4):34, 2001.
24. SIMON P, RAMÉE MP, AUTULY V, et al: Epidemiology of primary glomerular diseases in a French Region. Variations according to period and age. *Kidney Int* 46:1192-1198, 1994.
25. HAAS M, MEEHAN SM, KATTISON TG, et al: Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis* 30:621-631, 1997.
26. CORREIA EIS, MARTINELLI RP, ROCHA H: Está desaparecendo a glomerulopatia da esquistossomose mansônica? *Rev Soc Bras Med Trop* 30:341-343, 1997.

# GLOMERULOPATIAS FAMILIARES

Patrícia Ferreira Abreu  
Gianna Mastroianni Kirsztajn  
Aparecido Bernardo Pereira



## INTRODUÇÃO

Os avanços que vêm ocorrendo na Genética Médica têm permitido, de forma espetacular, o entendimento das bases moleculares de várias doenças, dentre as quais as glomerulopatias. Embora as aplicações desses conhecimentos sejam possivelmente extensivas a todas as doenças glomerulares, é no campo das glomerulopatias familiares que as atenções atualmente se concentram<sup>1</sup>.

Deve-se ter em mente que o primeiro a ter condições de fazer o diagnóstico de glomerulopatia familiar é o clínico, por meio do histórico familiar, no qual um interrogatório completo deve ser feito, questionando a ocorrência de doença semelhante, inclusive em parentes mais afastados. Considera-se doença familiar a presença do **Caso Origem** e, de no mínimo, um **Caso Afetado**. O “caso origem” será um indivíduo com glomerulopatia diagnosticada por biópsia renal representativa e investigação negativa para etiologia secundária. O “caso afetado” será um membro da família com a doença confirmada por biópsia renal ou presença de proteinúria idiopática acima de 300mg/24 horas, hematúria dismórfica (esta em glomerulopatias específicas) ou insuficiência renal crônica ou transplante renal. O segundo passo é a confirmação diagnóstica por meio do mapeamento genético<sup>2-5</sup>.

Descreveremos a seguir as principais glomerulopatias familiares que vêm sendo caracterizadas do ponto de vista genético (Quadro 9.1).

## SÍNDROME DE ALPORT

Em 1927, Alport publicou seu clássico trabalho descrevendo a associação de surdez, nefrite congênita e evolução para insuficiência renal crônica

Quadro 9.1 – Glomerulopatias familiares.

Síndrome de Alport
Doença de membrana fina
Síndrome nefrótica congênita do tipo finlandês
Glomerulosclerose segmentar e focal
Doença de lesões mínimas
Nefropatia da IgA
Glomerulopatia membranosa
Glomerulonefrite membranoproliferativa

(IRC), predominantemente no sexo masculino<sup>6</sup>. Essa desordem acomete um em cada 5.000 indivíduos, sendo diagnosticada em crianças ou adultos jovens. Caracteriza-se por hematúria micro ou macroscópica familiar, proteinúria, alterações oculares em 30 a 50% dos casos (*lenticonus*, esferofaquia, miopia, retinite pigmentosa), diminuição da acuidade auditiva, evolução para IRC e ausência de resposta a tratamento com imunossupressor. A biópsia renal, por meio de microscopia eletrônica, revela uma membrana basal glomerular (MBG) fina, irregular e lamelada. Entretanto, nos casos iniciais, podemos observar apenas o afilamento dessa membrana<sup>7</sup>.

Em 85% dos casos, o padrão de herança é ligado ao cromossomo X. Já foram descritas mais de 300 mutações no gene COL4A5 localizado no braço longo do cromossomo Xq21-22, que codifica a cadeia alfa-5 do colágeno 4 (um dos constituintes da MBG). Nas mulheres, ela se expressa parcialmente, ao contrário dos homens, nos quais a expressão é intensa, ocasionando doença grave. Assim, os filhos homens de pai afetado não herdarão a doença. No restante, a herança é autossômica recessiva, sendo rara a forma dominan-

te, apresentando mais de 30 mutações nos genes COL4A3 e COL4A4, ambos localizados no cromossomo 2q26-37. O tratamento limita-se às medidas gerais visando à lentificação da progressão da IRC e ao aconselhamento genético. Após transplante renal, cerca de 33% dos pacientes desenvolvem glomerulonefrite por anticorpo anti-MBG; entretanto, a função renal não é necessariamente afetada<sup>4,8</sup>.

### DOENÇA DE MEMBRANA FINA

A doença de membrana fina glomerular (DMF) é a denominação utilizada para designar pacientes com hematúria microscópica persistente, isolada, e afilamento da membrana basal glomerular à custa de lâmina densa (< 200nm). É o achado mais freqüente em biópsias de indivíduos com hematúria dismórfica persistente e função renal normal<sup>9</sup>. Proteinúria pode ser vista em até 50% dos casos, mas normalmente não ultrapassa 500mg/24 horas e não se observa nenhuma lesão neurosensorial. Clinicamente, é caracterizada pelo excelente prognóstico renal, sem necessidade de tratamento específico. Como membros de uma mesma família são freqüentemente afetados e, usualmente, a doença não progride para IRC, ela é também conhecida como hematúria familiar benigna. Entretanto, essa definição não é totalmente satisfatória, já que existem casos não-familiares, casos em que ocorre evolução para IRC e casos em que o achado histopatológico pode representar a lesão inicial da síndrome de Alport<sup>7,8</sup>. Assim, um acurado diagnóstico histológico e imuno-histoquímico com investigação genética é necessário para a identificação dos portadores dessa forma benigna de hematúria.

A DMF é transmitida na maioria dos casos como herança autossômica dominante, diferenciando-a da síndrome de Alport, em que 85% dos casos se associam ao cromossomo X. Entretanto, a demonstração de afilamento da MBG, em heterozigotos de famílias com síndrome de Alport recessiva, sugeriu que a DMF pudesse representar o estado de portador ou ser consequência de uma mutação diferente no mesmo gene responsável por essa herança na síndrome de Alport. Em 1996, Lemmink et al. relataram uma família com síndrome de Alport recessiva e com mutação no gene COL4A4<sup>10</sup>. Posteriormente, Buzza et al. (2001) descreveram uma família com DMF caracterizada por mutação no cromossomo 2q26-37, na região do gene COL4A4, que codifica a cadeia alfa-4 do colágeno 4. Como essa mutação também esteve presente na forma recessiva da síndrome de Alport, acredita-se que alguns indivíduos que são

heterozigotos para a mutação no gene COL4A4 possam ter DMF, enquanto outros são portadores assintomáticos da síndrome de Alport<sup>4</sup>.

### SÍNDROME NEFRÓTICA CONGÊNITA DO TIPO FINLANDÊS

Em crianças, a presença de proteinúria pode estar associada a diferentes doenças, como infecções neonatais, doença de lesões mínimas (DLM), glomerulosclerose segmentar e focal (GESF), síndrome hemolítico-urêmica e lúpus eritematoso sistêmico. Quando se evidencia uma história familiar, a síndrome nefrótica congênita tem sido a doença mais bem caracterizada. Esse termo é utilizado para descrever recém-nascidos que apresentam proteinúria, hipoalbuminemia e edema nos primeiros meses de vida. A principal representante dessa síndrome é a síndrome nefrótica congênita do tipo finlandês: uma doença autossômica recessiva rara, descrita não somente na Finlândia, mas também em outros países. A função renal é usualmente normal nos primeiros 6 meses de vida, mas as crianças que sobrevivem às complicações, como infecção e tromboembolismo, progridem para IRC<sup>11</sup>. O diagnóstico é confirmado por biópsia renal, que mostra dilatação irregular do túbulo proximal e esclerose de alguns glomérulos. A imunofluorescência é geralmente negativa e, à microscopia eletrônica, observam-se anormalidades difusas dos processos podais<sup>12</sup>.

Historicamente, todas as crianças morriam ao redor do sexto mês de vida. Entretanto, a introdução de tratamento agressivo reduziu a mortalidade. Esse tratamento se baseia em suporte nutricional para que a criança possa tolerar a nefrectomia bilateral e a diálise peritoneal e adquirir peso suficiente para o transplante renal<sup>13</sup>.

Kestila et al. localizaram (1994) e identificaram (1998) o gene responsável por essa síndrome<sup>14,15</sup>. Esse gene, conhecido como NPHS1, está localizado no cromossomo 19q13 e é o responsável pela produção da nefrina. Essa proteína é a principal constituinte do diafragma da fenda localizado entre os processos podocitários e acredita-se que ela seja um receptor de adesão e de sinalização<sup>16</sup>.

Mais de 30 mutações já foram descritas para o NPHS1; aquelas que acarretam ausência de nefrina e perda do diafragma da fenda são responsáveis pela forma grave da doença, que é resistente à corticoterapia; o transplante renal parece ser a única opção. Já os pacientes portadores de mutações que causam defeito parcial, tanto na nefrina como no diafragma, parecem responder a inibidores da enzima conversora de angiotensina e a anti-inflamatórios não-hormonais<sup>17-19</sup>.

## GLOMERULOSCLEROSE SEGMENTAR E FOCAL

A ocorrência familiar de GESF também vem sendo documentada nos últimos anos e atualmente é a lesão histopatológica mais comum entre pacientes com síndrome nefrótica familiar<sup>20,21</sup>. Tanto a herança autossômica dominante quanto a herança recessiva são descritas e os genes responsáveis por esses fenótipos, bem como seus produtos gênicos, vêm sendo descobertos<sup>22</sup>. Por apresentarem diferenças entre si do ponto de vista epidemiológico e clínico, esses dois tipos de herança serão descritos em separado.

### HERANÇA AUTOSSÔMICA RECESSIVA

Fuchshuber et al. (1995) investigaram um subgrupo de crianças com síndrome nefrótica caracterizada pelo início precoce da doença (antes dos 6 anos de idade), resistência a corticóide, rápida progressão para IRC e ausência de recorrência no transplante renal. A doença apresentava um padrão de penetrância recessiva e a mutação genética foi localizada no cromossomo<sup>23</sup> 1q25-31. O gene, expresso exclusivamente no podócito tanto de rim fetal como de rim adulto, recebeu o nome de NPHS2. Ele é responsável pela codificação da podocina, uma proteína de membrana que está relacionada com outras moléculas do diafragma da fenda, como a nefrina e a proteína associada ao CD2 (CD2AP)<sup>24</sup>. Até o momento, 10 diferentes mutações para o gene NPHS2 foram identificadas, e a mutação R138Q foi encontrada em 30% dos pacientes estudados<sup>25</sup>.

Recentemente, por meio de um estudo multicêntrico do qual fizemos parte, foram investigadas seis famílias portadoras de GESF com características fenotípicas de padrão autossômico recessivo. Diferente dos achados de Fuchshuber, a idade média de apresentação da doença foi de 21 anos (variação entre 9 e 31 anos) e a síndrome nefrótica grave nem sempre esteve presente. Setenta por cento dos indivíduos afetados evoluíram para IRC terminal na idade média de 26 anos e não houve recorrência de GESF nos indivíduos submetidos a transplante renal. O gene responsável também foi o NPHS2, e em uma família foram caracterizadas duas mutações: R229Q e R291W<sup>26,27</sup>.

### HERANÇA AUTOSSÔMICA DOMINANTE

Mathis et al. (1998) identificaram uma família em Oklahoma constituída de 100 indivíduos brancos com 29 afetados. Os pacientes apresentaram síndrome nefrótica ao redor dos 50 anos de idade e houve progressão para IRC terminal em nove anos. Na biópsia renal, GESF foi o achado mais frequen-

te. O estudo genético localizou a região associada com a doença no cromossomo 19q13, com um caráter autossômico dominante<sup>3</sup>. Vale a pena ressaltar que alguns indivíduos portadores desse distúrbio genético evoluíram para IRC terminal e outros mostravam apenas microalbuminúria ou nenhuma alteração da função renal. Interessante é o fato de que o gene da nefrina, cuja mutação tem sido associada com a síndrome nefrótica congênita do tipo finlandês, está localizado nessa mesma região.

Recentemente, Kaplan et al. (2000) identificaram mutações no gene ACTN4, consideradas como responsáveis por esse tipo de GESF familiar. Esse gene se localiza no cromossomo 19q13, sendo o responsável pela produção da alfa-actinina-4, proteína importante na adesão entre podócito e MBG. Esse gene é amplamente expresso nos tecidos, porém estudos de imuno-histoquímica em cortes renais verificaram que a alfa-actinina-4 se localiza apenas nos podócitos. Suspeita-se que sua mutação aumente a afinidade da ligação da alfa-actinina-4 com os filamentos de actina. O efeito dessa mutação na estrutura e na função renal ainda não é conhecido, mas, como há outras proteínas que interagem com a alfa-actinina-4, pode ser que alterações em uma ou mais dessas interações sejam críticas para a patogênese dessa doença<sup>28</sup>.

Posteriormente, Vats et al. (2000) confirmaram os achados de Mathis. Entretanto, houve diferenças na apresentação clínica e nos achados histopatológicos entre os indivíduos afetados. Foram estudados 17 membros de uma família americana, sendo identificados 10 indivíduos afetados. A idade de apresentação da doença variou de três meses a quatro anos (média de 18,4 meses), com proteinúria média de 2,32g e creatinina normal. Nenhum paciente foi responsivo ao tratamento com corticóide ou agentes citotóxicos, mas mantiveram a função renal normal, ou próxima do normal, por várias décadas. Apenas dois membros dessa família evoluíram com perda de função renal, iniciando hemodiálise, um aos 50 e outro aos 15 anos de idade<sup>21</sup>.

Winn et al. (1999) analisaram cinco famílias portadoras de GESF com padrão autossômico dominante. Do total de 151 indivíduos, 16 foram considerados afetados. Na apresentação da doença, a idade média foi de 33 anos (variando de 17 a 80 anos); a proteinúria mostrou-se nefrótica na maioria dos casos e a creatinina esteve ao redor de 3mg/dL. Vários pacientes foram diagnosticados como portadores de GESF familiar por volta dos 60 anos de idade. Nesse estudo, o elo foi feito com o cromossomo 11q21-22. O gene afetado não é conhecido; entretanto, genes que codificam componentes da matriz extracelular e da

membrana basal, bem como fatores que regulam sua biossíntese e sua degradação, são potenciais candidatos<sup>29,30</sup>.

No que se refere ao transplante renal, Conlon et al. (1999) estudaram 41 portadores de GESF familiar que haviam sido submetidos ao transplante. Em 10 anos, 62% dos enxertos estavam funcionando e somente um paciente evoluiu com recorrência da doença, diferente do que ocorre com a forma não-familiar, em que a recorrência está presente em 30 a 50% dos casos. Entretanto, dois indivíduos que inicialmente foram rotulados como não-afetados doaram os rins para dois familiares e posteriormente desenvolveram GESF e IRC<sup>31</sup>. Outros trabalhos alertam para a necessidade de cautela com transplante renal entre parentes<sup>32</sup>.

Baseados apenas em dados clínicos, detectamos em nosso ambulatório de glomerulopatias oito indivíduos com história familiar entre os 78 portadores de GESF (10% de nossa casuística). Isso não afasta a presença de outros casos, pois não realizamos, sistematicamente, pesquisa laboratorial nos parentes dos pacientes sabidamente com GESF e que não referiram história familiar. Independente do tipo de herança genética, realizamos uma comparação entre os oito pacientes com GESF familiar e os 70 pacientes restantes. Apesar do número pequeno no grupo com a forma familiar, não observamos diferença do ponto de vista clínico, laboratorial e histopatológico entre os dois grupos. Entretanto, dos oito indivíduos, cinco foram submetidos a tratamento com corticóide e apenas um apresentou remissão parcial<sup>5</sup>.

Esses trabalhos mostram que, do ponto de vista das alterações clínico-laboratoriais, não é possível caracterizar um caso de GESF familiar. A doença pode ocorrer em qualquer idade, em qualquer raça e pode acometer ambos os sexos. Assim, o histórico familiar é de fundamental importância, no qual um interrogatório completo deve ser feito. Embora a GESF familiar pareça ser menos comum do que as formas clássica e secundária, a real frequência de distúrbios genéticos causadores de GESF não está determinada. Até o momento, o tratamento da síndrome nefrótica nesses pacientes é insatisfatório, com poucos casos de remissão, e o mapeamento dos genes responsáveis por essa desordem pode, precocemente, identificar aqueles indivíduos que possivelmente não se beneficiarão com corticosteróides<sup>20,31</sup>.

### DOENÇA DE LESÕES MÍNIMAS

Pouco se sabe sobre o acometimento familiar na doença de lesões mínimas (DLM). Tem sido relatada uma frequência de 3% entre os indivíduos portadores dessa doença. Clinicamente, a forma

familiar parece ser semelhante à forma não-familiar, isto é, na apresentação observa-se síndrome nefrótica e função renal normal.

Recentemente, Fuchshuber et al. (2001) descreveram 15 famílias com 32 afetados, com início da doença entre 7 meses e 14 anos. Apenas 12 crianças foram submetidas à biópsia renal, cujo diagnóstico foi de DLM. Interessante foi observar que todas elas responderam ao tratamento com corticóide. Nesse grupo, foi caracterizado um padrão de herança autossômica recessiva e foi afastado o gene NPHS2 como eventual responsável pela desordem. Até o momento não se conhece o distúrbio genético envolvido<sup>33</sup>.

### NEFROPATIA DA IgA

Apesar de ser a glomerulonefrite mais freqüente entre pacientes submetidos a biópsia renal, pouco progresso tem sido alcançado para definir os mecanismos moleculares envolvidos nessa doença. Por apresentar uma grande heterogeneidade do ponto de vista clínico e fisiopatológico, espera-se também uma grande dificuldade na sua caracterização genética<sup>34</sup>. Observam-se diferenças raciais, demográficas, aumento na frequência de certos componentes do sistema HLA (antígeno leucocitário humano), anormalidades estruturais da IgA nos indivíduos afetados e em parentes saudáveis, e por fim o acometimento de membros de uma mesma família<sup>35-37</sup>. Por essas razões, vários estudos investigam a predisposição genética na NIgA. Julian et al. (1985), primeiramente, descreveram uma família americana composta de oito gerações portadoras de herança autossômica dominante, que afetou 37 dos 176 indivíduos investigados, sem diferença entre os sexos. Nenhum haplótipo HLA esteve associado<sup>38</sup>.

Tem sido descrita incidência familiar da ordem de 3,9% na Inglaterra, 9,6% na Alemanha e 14% na Itália<sup>39-41</sup>. Atualmente, ela está sendo considerada como a segunda causa de nefrite familiar. Associações entre essa doença e alelos HLA têm sido descritas, particularmente nas classes II e III, como DR, DQ e Bf<sup>42</sup>. Acredita-se que múltiplos genes estejam envolvidos na patogênese da NIgA e que a exposição a antígenos ambientais também possa ser importante na expressão clínica da doença. Vem sendo descrito na literatura o acometimento familiar tanto em uma como em múltiplas gerações em diferentes países<sup>43,44</sup>. Do ponto de vista clínico, Scolari et al. (1999) estudaram 39 pacientes de 10 famílias com as seguintes características: idade de diagnóstico variando de 5 a 76 anos (média de 33 anos), predominância do sexo masculino (77%), creatinina inicial entre 0,8mg/dL e 2,5mg/dL (média de 1,1mg/dL) e evolução para diálise ou transplante renal em 8 casos (20%)<sup>45</sup>.

Recentemente, Gharavi et al. (2000) analisaram 30 famílias com membros portadores de NIgA e demonstraram um elo entre a doença e o cromossomo 6q22-23 sob a forma de uma herança autossômica dominante<sup>46</sup>.

### GLOMERULOPATIA MEMBRANOSA

Doença caracterizada na sua forma idiopática por proteinúria, é rara em crianças, mas é a segunda causa de síndrome nefrótica no adulto. Do ponto de vista de história familiar, poucos casos têm sido descritos. O primeiro relato de GN membranosa familiar apareceu em 1982, quando Dumas et al. descreveram a presença da doença em dois irmãos<sup>47</sup>. Desde então, novas famílias vêm sendo descritas, buscando-se uma associação com HLA. Nelas, o estudo do HLA mostrou-se variável, entretanto, em nove indivíduos (60%) houve correlação com o HLA-DR3, sugerindo que o DR ou genes relacionados a ele possam ter um papel na patogênese da GN membranosa familiar<sup>48-50</sup>. Scolari et al. (1998) investigaram sete pacientes portadores de GN membranosa de três famílias italianas para definir aspectos clínicos e genéticos nessa doença. A idade de diagnóstico variou entre 25 e 62 anos, a proteinúria de 24 horas esteve entre 1,5g e 20g. Três indivíduos foram submetidos a tratamento com imunossuppressores, observando-se dois episódios de remissão completa e um de remissão parcial. Esse estudo não foi capaz de definir o tipo de herança envolvida<sup>51</sup>.

### GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA

A forma familiar é rara com 10 famílias descritas até o momento. Bakkaloglu et al. (1995) observaram a presença da doença em três famílias de 116 casos de GNMP tipo I (2,6%). Todos os seis indivíduos afetados eram crianças do sexo masculino, apresentavam função renal e complemento normais, e em cerca de 90% dos casos foi detectada hipertensão arterial sistêmica<sup>52</sup>. O sistema HLA pode ter papel na patogênese, especialmente o HLA A<sub>2</sub>, mas os fatores genéticos relacionados a essa doença ainda não estão definidos<sup>53</sup>.

Após essas considerações, observamos que a Genética Médica tem impulsionado fortemente a compreensão dos mecanismos das doenças em nível molecular. Vários fatores têm contribuído para essas descobertas. Antes de mais nada, a identificação da natureza familiar da doença pelo clínico é o passo fundamental e inicial dessa cascata de eventos. Somente a partir daí a localização da região cromossômica afetada, a identificação da mutação genética e, por fim, a caracterização do produto genético poderão ser realizadas<sup>54</sup>. Graças a essa interação entre o clínico e o geneticista

tem-se demonstrado que várias doenças, inclusive as renais, são secundárias a distúrbios genéticos, possibilitando uma melhor abordagem em relação a tratamento e prognóstico (Quadro 9.2).

**Quadro 9.2** – Características genéticas das glomerulopatias familiares.

Doença	Cromossomo	Gene	Proteína
Alport <sub>X</sub>	Xq22	COL4A5	Colágeno 4, $\alpha 5$
Alport <sub>D,R</sub>	2q26-37	COL4A3 e A4	Colágeno 4, $\alpha 3$ e $\alpha 4$
DMF	2q26-37	COL4A4	Colágeno 4, $\alpha 4$
SNC tipo finlandês	19q13	NPHS1	Nefrina
GESF <sub>R</sub>	1q25-31	NPHS2	Podocina
GESF <sub>D</sub>	19q13	ACTN4	Alfa-actinina-4
GESF <sub>D</sub>	11q21-22	?	?
NIgA	6q22-23	?	?

X = herança ligada ao cromossomo X; D = herança autossômica dominante; R = herança autossômica recessiva; DMF = doença de membrana fina; SNC = síndrome nefrótica congênita; GESF = glomerulosclerose segmentar e focal; NIgA = nefropatia da IgA.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- MARSICK R, LIMWONGSE C, KODISH E: Genetic testing for renal disease: medical and ethical considerations. *Am J Kidney Dis* 32:934-945, 1998.
- CONLON PJ, BUTTERLY D, ALBERS F, et al: Clinical and pathologic features of familial focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 26:34-40, 1995.
- MATHIS BJ, KIM SH, CALABRESE K, et al: A locus for inherited focal segmental glomerulosclerosis maps to chromosome 19q13. *Kidney Int* 53:282-286, 1998.
- BUZZA M, WANG YY, DAGHER H, et al: COL4A4 mutation in thin basement membrane disease previously described in Alport syndrome. *Kidney Int* 60:480-483, 2001.
- ABREU PF: Estudo clínico de glomerulosclerose segmentar e focal primária. São Paulo, 2001. (Tese de Doutorado, UNIFESP).
- ALPORT AC: Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. *BMJ* 1:504-506, 1927.
- BODZIAK KA, HAMMOND WS, MOLTORIS BA: Inherited diseases of the glomerular basement membrane. *Am J Kidney Dis* 23:605-618, 1994.
- FRASCÁ GM, ONETTI-MUDA A, RENIERI A: Thin glomerular basement membrane disease. *J Nephrol* 13:15-19, 2000.
- KINCAID-SMITH PS: Thin basement membrane disease, in *Textbook of Nephrology*, edited by Massry S, Glassock RJ, Baltimore, Lippincott, Williams and Wilkins, 1995, pp 760-64.
- LEMMINK HH, NILLESEN WN, MOCHIZUKI T, et al: Benign familial hematuria due to mutation of the type IV collagen 4 gene. *J Clin Invest* 98:1114-1118, 1996.
- SAVAGE JM, JEFFERSON JA, MAXWELL AP, et al: Improved prognosis for congenital nephrotic syndrome of the Finnish type in Irish families. *Arch Dis Child* 80:466-469, 1999.
- GLASSOCK RJ, COHEN AH, ADLER SG: Primary glomerular disease, in Brenner & Rector's *The Kidney* (5<sup>th</sup> ed), edited by Brenner BM, Philadelphia, Saunders, 1996, pp 1392-1397.

13. HOLMBERG C, ANTIKAINEM M, RONNHOLM K, et al: Management of congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Pediatr Nephrol* 9:87-93, 1995.
14. KESTILA M, MANNIKKO M, HOLMBERG C: Congenital nephrotic syndrome of the Finnish type maps to the long arm of chromosome 19. *Am J Hum Genet* 54:757-764, 1994.
15. KESTILA M, LENKKERI U, MANNIKKO M, et al: Positionally cloned gene for a novel glomerular protein-nephrin is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1:575-582, 1998.
16. REISER J, KRIZ W, KRETZLER M, et al: The glomerular slit diaphragm is a modified adherens junction. *J Am Soc Nephrol* 11:1-8, 2000.
17. LENKKERI U, MANNIKKO M, McCREADY P, et al: Structure of the gene for congenital nephrotic syndrome of the Finnish type (NPHS1) and characterization of mutations. *Am J Hum Genet* 64:51-61, 1999.
18. AYA K, TANAKA H, SEINO Y: Novel mutation in the nephrin gene of a Japanese patient with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Kidney Int* 57:401-04, 2000.
19. PATRAKKA J, KESTILA M, WARTIOVAARA J, et al: Congenital nephrotic syndrome (NPHS1): features resulting from different mutations in Finnish patients. *Kidney Int* 58:972-980, 2000.
20. FAUBERT PF, PORUSH JG: Familial focal segmental glomerulosclerosis: nine cases in four families and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 30:265-270, 1997.
21. VATS A, NAYAK A, ELLIS D, et al: Familial nephrotic syndrome: clinical spectrum and linkage to chromosome 19q13. *Kidney Int* 57:875-881, 2000.
22. FUCHSHUBER A, MEHLS O: Familial steroid-resistant nephrotic syndromes: recent advances. *Nephrol Dial Transplant* 15:1897-1900, 2000.
23. FUCHSHUBER A, JEAN G, GRIBOUVAL O, et al: Mapping a gene (SNR1) to chromosome 1q25-q31 in idiopathic nephrotic syndrome confirms a distinct entity of autosomal recessive nephrosis. *Hum Mol Genet* 4:231-234, 1995.
24. SCHWARZ K, SIMONS M, REISER J, et al: Podocin, a raft-associated component of the glomerular slit diaphragm, interacts with CD2AP and nephrin. *J Clin Invest* 108:1621-1629, 2001.
25. BOUTE N, GRIBOUVAL O, ROSELI S, et al: NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 24:349-354, 2000.
26. TSUKAGUCHI H, YAGER H, DAWBORN J, et al: A locus for adolescent and adult onset familial focal segmental glomerulosclerosis on chromosome 1q25-31. *J Am Soc Nephrol* 11:1674-1680, 2000.
27. TSUKAGUCHI H, ABREU PF, PEREIRA AB: Missense mutations in podocin in a family with adult onset FSGS (abstract). *J Am Soc Nephrol* 11:415A, 2000.
28. KAPLAN JM, KIM H, NORTH KN, et al: Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 24:251-256, 2000.
29. WINN MP, CONLON PJ, LYNN KL: Linkage of a gene causing familial focal segmental glomerulosclerosis to chromosome 11 and further evidence of genetic heterogeneity. *Genomics* 58:113-120, 1999.
30. WINN MP, CONLON PJ, LYNN KL, et al: Clinical and genetic heterogeneity in familial focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 55:1241-1246, 1999.
31. CONLON PJ, LYNN K, WINN MP, et al: Spectrum of disease in familial focal and segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 56:1863-1871, 1999.
32. WINN MP, ALKHUNAIZI AM, BENNETT WM, et al: Focal segmental glomerulosclerosis: a need for caution in live-related renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 33:970-974, 1999.
33. FUCHSHUBER A, GRIBOUVAL O, RONNER V, et al: Clinical and genetic evaluation of familial steroid-responsive nephrotic syndrome in childhood. *J Am Soc Nephrol* 12:374-378, 2001.
34. HSU SI, RAMIREZ SB, WINN MP, et al: Evidence for genetic factors in the development and progression of IgA nephropathy. *Kidney Int* 57:1818-1835, 2000.
35. EGIDO G, JULIAN BA, WYATT RJ: Genetic factors in primary IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2:134-142, 1987.
36. LEVY M: Multiplex families in IgA nephropathy. *Contrib Nephrol* 104:46-53, 1993.
37. TANAKA R, IJIMA K, NAKAMURA H, et al: Genetics of immunoglobulin A nephropathy. *Ann Acad Med Singapore* 29:364-369, 2000.
38. JULIAN BA, QUGGINS PA, THOMPSON JS, et al: Familial IgA nephropathy: evidence of an inherited mechanism of disease. *N Engl J Med* 312:202-208, 1985.
39. DAVISON A: Idiopathic IgA nephropathy in the United Kingdom: findings from the UK medical Research Council's glomerulonephritis registry. Proceedings, IXth International Congress of Nephrology, Los Angeles, 81A (abstract), June 1984.
40. RAMBAUSEK M: Immunogenetik und Prognose der Mesangialen IgA-Glomerulonephritis (Habilitationsschrift), Heidelberg, Ruprecht-Karls-Universität, 1989.
41. SCOLARI F: Familial IgA nephropathy. *J Nephrol* 12:213-219, 1999.
42. PIRULLI D, BONIOTTO M, VATTA L, et al: Polymorphisms in the promoter region and at codon 54 of the MBL2 gene are not associated with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 16:759-764, 2001.
43. GRCEVSKA L, POLENAKOVI M, KOLEVSKI P, et al: IgA nephropathy in two HLA-identical brothers and acute, diffuse proliferative glomerulonephritis in the third, HLA-different brother. *Nephron* 61:479-480, 1992.
44. FENNESSY M, HIMAM GA, MOORE RH, et al: HLA-DQ gene polymorphism in primary IgA nephropathy in three European population. *Kidney Int* 49:477-480, 1996.
45. SCOLARI F, AMOROSO A, SAVOLDI S, et al: Familial clustering of IgA nephropathy: further evidence in an Italian population. *Am J Kidney Dis* 33:857-865, 1999.
46. GHARAVI AG, YAN Y, SCOLARI F, et al: IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22-23. *Nat Genet* 26:354-357, 2000.
47. DUMAS R, DUMAS ML, BALDET P, et al: Glomérulonéphrite extramembraneuse chez deux frères associée dans un cas à un néphropathie tubulointerstielle avec syndrome de anconi et anticorps antimembrane basale tubulaire. *Arch Fr Pédiatr* 39:75-78, 1982.
48. SATO K, OGUCHI H, HORA K, et al: Idiopathic membranous nephropathy in two brothers. *Nephron* 46:174-178, 1987.
49. MEZZANO S, ROJAS G, ARDILES L, et al: Idiopathic membranous nephropathy associated with HLA-DRW3 and not related to monocyte-phagocyte system Fc receptor dysfunction, in father and son. *Nephron* 51:320-324, 1991.
50. MACCARIO M, SEGAGNI S, EFFICACE E, et al: Idiopathic membranous nephropathy in two siblings. *Nephrol Dial Transplant* 10:108-110, 1995.
51. SCOLARI F, AMOROSO A, SAVOLDI S, et al: Familial membranous nephropathy. *J Nephrol* 11:35-39, 1998.
52. BAKKALOGLU A, SÖYLEMEZOGLU O, TINAZTEPE K, et al: Familial membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 10:21-24, 1995.
53. ROBLES NR, BARQUILLA JF, ARROBAS M, et al: Glomerulonephritis membranoproliferativa familiar. *An Med Intern* 15:373-375, 1998.
54. GEORGE AL, NEILSON EG: Genetics of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 35:160-169, 2000.



## MICOFENOLATO MOFETIL EM GLOMERULOPATIAS PRIMÁRIAS

Viktoria Woronik



### INTRODUÇÃO

O ácido micofenólico é uma droga citostática cuja ação se faz por inibição não-competitiva da enzima inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH), que é a chave da "via de novo" da biossíntese das purinas. Essa inibição leva ao bloqueio da síntese de nucleotídeos de guanosina (GTP e dGTP), que são substratos para a síntese de ácido desoxirribonucléico (DNA) e ácido ribonucléico (RNA) e, em consequência, inibição da proliferação celular<sup>1</sup>. Por sua vez, os linfócitos B e T, que também dependem predominantemente da "via de novo" da síntese de purinas, terão sua proliferação bloqueada<sup>2</sup>. Assim, em doenças com ativação imunológica, o uso do micofenolato mofetil (MMF) resulta em potente inibição da proliferação linfocitária, tanto de linfócitos B como T. É por essa sua ação que o MMF tem sido usado com muito sucesso na prevenção da rejeição aguda e crônica do enxerto renal<sup>3</sup>. No entanto, sua ação no tratamento das glomerulopatias primárias ainda tem sido questionada.

O MMF também apresenta importante ação antiproliferativa em células musculares lisas de vasos, e isso pode ser responsável, ao menos em parte, pelas suas ações benéficas na disfunção crônica do enxerto<sup>4,5</sup>.

Outra ação importante do MMF é a depleção de deoxiguanosina dos linfócitos levando a distúrbios da expressão de moléculas de adesão, particularmente selectinas, comprometendo assim as fases iniciais da resposta imune<sup>6</sup>.

O MMF é rapidamente absorvido por via oral. Sua biodisponibilidade é de 94%, sendo seu  $T_{máx}$  (tempo máximo) de 0,8h. O MMF, que é um éster,

é convertido no ácido micofenólico, que é fortemente ligado a proteínas do plasma (97%) e vai sofrer uma conjugação hepática, sendo transformado em um produto inativo. Esse produto é eliminado em 90% por excreção renal e, acumulando-se em pacientes com insuficiência renal crônica (IRC), pode ser o responsável pelos intensos efeitos gastrintestinais neles constatados<sup>7</sup>.

### MMF E MODELOS EXPERIMENTAIS DE GLOMERULOPATIAS

Nefropatias experimentais imunológicas, como nefrite de Heymann, que reproduzem a glomerulopatia membranosa humana, geralmente são responsivas à ação do MMF. Assim, o uso da medicação no início da doença induzida em ratos pode prevenir a proteinúria com bloqueio da resposta Th 2 e diminuição das células inflamatórias intersticiais<sup>8</sup>. Resultados semelhantes foram obtidos por outro grupo no mesmo modelo experimental, demonstrando, em adição, redução significativa da produção de auto-anticorpos contra gp 330 nesses animais<sup>9</sup>. Outro modelo animal de glomerulopatia imunológica é o da nefrite anti-Thy 1. O tratamento dessa nefrite com MMF resultou em melhora significativa da histologia glomerular medida pela celularidade glomerular, síntese de alfa-1-actina, depósito de matriz extracelular e hipertrofia glomerular, assim como tendência à queda da proteinúria<sup>10</sup>. No modelo de síndrome nefrótica causada pela adriamicina em ratos, o MMF mostrou-se capaz de reduzir a proteinúria e as lesões histológicas, em monoterapia ou associado aos corticóides, de forma mais eficaz do que a corticoterapia isolada<sup>11</sup>. Estudos em culturas de

células mesangiais mostram que o MMF inibe sua proliferação mesmo quando no meio de cultura se adiciona fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), sendo essa inibição reversível pela adição de guanosina<sup>12</sup>.

Modelos animais de glomerulopatias não-imunológicas, particularmente redução de massa renal, foram estudados por diversos grupos. Assim, o MMF administrado por 30 dias a ratos submetidos à ablação 5/6 atenuou a pressão arterial, a hipertrofia e a hiperfiltração, assim como a esclerose glomerular e a infiltração intersticial de linfócitos<sup>13</sup>. Resultados muito semelhantes foram obtidos por outro grupo, quase ao mesmo tempo, administrando MMF por oito semanas e constatando também uma estabilidade da função renal<sup>14</sup>.

Melhores resultados terapêuticos são obtidos nesse modelo experimental quando ao MMF é adicionado um inibidor da enzima conversora ou bloqueador do receptor AT1 de angiotensina II (AII), como demonstraram Fujihara et al.<sup>15</sup> e Remuzzi et al.<sup>16</sup>, obtendo queda de proteinúria mais intensa e pressão arterial, além de estabilização da função renal usando a associação MMF e inibidor do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SAA). Ainda no modelo de ablação renal 5/6, foi demonstrado que o MMF reduz a infiltração de miofibroblastos, resultando, portanto, em atenuação de lesão renal<sup>17</sup>.

### MMF E GLOMERULOPATIAS PRIMÁRIAS: ESTUDOS EM PACIENTES

O uso de MMF no tratamento de nefrite lúpica e de algumas vasculites com comprometimento renal está apoiado em alguns estudos clínicos, inclusive prospectivos randomizados e controlados, que mostram seu benefício terapêutico. No entanto, o mesmo não pode ser dito do seu uso em nefropatias primárias, nas quais faltam ensaios clínicos consistentes. A glomerulopatia mais bem estudada foi a membranosa, com o relato não-randomizado de Miller et al.<sup>18</sup> que trataram 16 pacientes resistentes com MMF na dose de 0,5 a 2g/dia, por tempo médio de oito meses. Dos 16 tratados, apenas 14 completaram o tratamento, sendo que somente seis mostraram alguma resposta com 50% de redução da proteinúria e manutenção da função renal.

Outros autores, relatando casuísticas menores, ainda em glomerulopatia membranosa, mostraram resultados semelhantes<sup>19</sup>. Se na glomerulopatia membranosa o uso de MMF é contraditório, mais inconsistente ainda é seu uso em glomerulosclerose segmentar e focal (GESF), com casuística ainda pequena e seguimento curto<sup>20,21</sup>. Com relação às glomerulopatias de lesão mínima e membranoproliferativas, não há informações pela

total falta de ensaios. Por outro lado, o uso de MMF em IgA mostra alguns resultados promissores. Assim, Chen et al.<sup>22</sup> usaram MMF ou prednisona em 62 pacientes com nefropatia da IgA em dose de 1 a 1,5g/dia durante 48 a 72 semanas, constatando que o grupo MMF apresentou maior queda de proteinúria do que o com corticóide. Por outro lado, Maes et al.<sup>23</sup>, em estudo de MMF na dose de 2g/dia por dois anos contra placebo em 33 pacientes com nefropatia da IgA, não notaram nenhum benefício no grupo MMF. Esses resultados vêm de encontro a um ensaio feito no grupo de glomerulopatias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em pacientes com nefropatia da IgA que receberam inibidor de enzima de conversão associado ao MMF na dose de 1 a 2g/dia durante seis meses. Ao final do estudo, não houve benefício da introdução do MMF, em relação ao período, somente com o inibidor de enzima conversora<sup>24</sup>.

Em resumo, com relação ao uso do MMF em glomerulopatias primárias atualmente podemos sugerir:

- Lesão mínima e membranoproliferativa: poucos dados.
- GESF corticorresistentes: resultados conflitantes. Tentativa de uso é aceitável.
- Membranosa: opção razoável; metade dos pacientes responde.
- Nefropatia da IgA: resultados promissores, porém não confirmados. Estudo prospectivo controlado em andamento.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SINTCHAK M, FLEMING MA, FUTER O, et al: Structure and mechanisms of inosine monophosphate dehydrogenase in complex with the immunosuppressant mycophenolic acid. *Cell* 85:921-930, 1996.
2. ALLISON AC, ENGUI EM: Preferential suppression of lymphocytes proliferation by mycophenolic acid and predicted long term effects of mycophenolate mofetil in transplantation. *Transplant Proc* 26:3205-3210, 1994.
3. European Mycophenolate Mofetil cooperative study group: placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporine and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 345:1321-1325, 1995.
4. GREGORY CR, PRATT RE, HUIE P, et al: Effects of treatment with cyclosporine, FK 506, rapamycin, mycophenolic acid or desoxyspergualin on vascular muscle proliferation in vitro and in vivo. *Transplant Proc* 25:770-771, 1993.
5. OGO AO, MEIER-KRIESCHE HU, HANSON JA, et al: Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation* 69:2405-2409, 2000.
6. ALLISON AC, KOWALSKI WJ, MULLER CJ, et al: Mycophenolic acid and brequinar, inhibitors of purine and pyrimidine synthesis, block the glycosylation of adhesion molecules. *Transplant Proc* 25:67-70, 1993.
7. Mac PHEE IAM, SPREAFICO S, BEWICK M, et al: Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in patients with end stage renal failure. *Kidney Int* 57:1164-1168, 2000.

8. PENNY MJ, BOYD RA, HALL BM: Mycophenolate mofetil prevents the induction of active Heymann nephritis: association with Th 2 cytokine inhibition. *J Am Soc Nephrol* 9:2272-2282, 1998.
9. LUCA ME, PAUL LC, Van Den WAL AM, et al: Treatment with mycophenolate mofetil attenuates the development of Heymann nephritis. *Exp Nephrol* 8:77-83, 2000.
10. ZISWILER R, STEINMANN-NIGGLI K, KAPPELER A, et al: Mycophenolic acid: a new approach to the therapy of experimental mesangial proliferative glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 9:2055-2066, 1998.
11. BI L, ZHANG Y, LIN X, et al: Role of mycophenolate mofetil in nephrotic syndrome induced by adriamycin in rats (abstract). *J Am Soc Nephrol* 10:644A, 1999.
12. HAUSER IA, RENDERS L, RADEKE HH, et al: Mycophenolate mofetil inhibits rat and human mesangial cell proliferation by guanosine depletion. *Nephrol Dial Transplant* 14:58-63, 1999.
13. FUJIHARA CK, MALHEIROS DMAC, ZATZ R, et al: Mycophenolate mofetil attenuates renal injury in the rat remnant kidney. *Kidney Int* 54:1510-1519, 1998.
14. ROMERO F, RODRIGUEZ-ITURBE B, PANA G, et al: Mycophenolate mofetil prevents the progressive renal failure induced by 5/6 renal ablation in rats. *Kidney Int* 55:945-955, 1999.
15. FUJIHARA CK, NORONHA IL, MALHEIROS DMAC, et al: Combined mycophenolate mofetil and losartan therapy arrests established injury in the remnant kidney. *J Am Soc Nephrol* 11:283-290, 2000.
16. REMUZZI G, ZOJA C, GAGLIARDINI E, et al: Combining an antiproteinuric approach with mycophenolate mofetil fully suppresses progressive nephropathy of experimental animals. *J Am Soc Nephrol* 10:1542-1549, 1999.
17. BADID C, VINCENT M, MCGREGOR B, et al: Mycophenolate mofetil reduces myofibroblast infiltration and collagen III deposition in rat remnant kidney. *Kidney Int* 58:51-61, 2000.
18. MILLER G, ZIMMERMANN R, RADHAKRISHNAN J, et al: Use of mycophenolate mofetil in resistant membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 36:250-256, 2000.
19. CHEN Y, LU F, LI A, et al: Treatment of mycophenolate mofetil combined with corticosteroid for membranous nephropathy stage II. *J Am Soc Nephrol* 10:98A, 1999.
20. ALLEHBI AM, SHOAIL G, ALFURAYH O, et al: Mycophenolate mofetil (MMF) in patients with focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) resistant to steroid and cyclosporine (abstract). *J Am Soc Nephrol* 12:90A, 2001.
21. CHOI MJ, EUSTACE JÁ, GIMENEZ LF, et al: Mycophenolate mofetil (MMF) treatment for primary glomerulopathies (abstract). *J Am Soc Nephrol* 11:83A, 2000.
22. CHEN X, WU J, ZHANG Y, et al: 72 weeks follow-up study of effects of mycophenolate mofetil on IgA nephropathy (abstract). *J Am Soc Nephrol* 12:66A, 2001.
23. MAES BD, EVENEPOEL P, KUYPERS D, et al: A prospective placebo-controlled randomized single centre study of MMF treatment for IgA nephropathy: lack of clinical efficacy after two years (abstract). *J Am Soc Nephrol* 12:114A, 2001.
24. MALAFRONTÉ P (comunicação pessoal).

# GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA LÚPICA: CONSIDERAÇÕES ATUAIS

Irina Antunes  
Rui Toledo Barros



## INTRODUÇÃO

A glomerulonefrite (GN) membranosa é um dos tipos de lesões histológicas renais encontradas no lúpus eritematoso sistêmico (LES), de apresentação relativamente freqüente, da ordem de 16% dos diagnósticos das biópsias realizadas nesse grupo de pacientes. Essa forma de envolvimento glomerular no LES tem sido foco de muitas discussões e controvérsias nos últimos tempos, pelo fato de, aparentemente, comportar-se de maneira diversa daquela observada nas lesões histológicas de caráter proliferativo difuso e endocapilar. Na classificação anterior da nefropatia lúpica, proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS), em 1982, a GN membranosa foi rotulada como classe V e comportava quatro subdivisões<sup>1</sup>:

1. lesões puramente membranosas (Va);
2. lesões membranosas com hiper celularidade mesangial (Vb);
3. lesões membranosas associadas à proliferação endocapilar focal/segmentar (Vc);
4. lesões membranosas associadas à proliferação difusa (Vd).

Atualmente, essa forma de subdividir a classe V da nefropatia do LES não está sendo mais utilizada, uma vez que portadores de lesões proliferativas difusas (anteriormente chamadas de classe Vd) foram incluídos na classe IV. A nova classificação da nefropatia lúpica, modificada pela OMS, descreve apenas duas subdivisões da GN membranosa lúpica:

1. GN membranosa pura (Va);
2. GN membranosa associada à proliferação mesangial (Vb).

Esse novo enfoque teve por objetivo separar lesões histológicas que comportavam diferentes prognósticos e diferentes abordagens terapêuticas, permitindo a análise de casuísticas mais homogêneas. Séries históricas de GN membranosa lúpica apresentam dados muito controversos e conflitantes, provavelmente pela diferença nos critérios adotados para inclusão de pacientes nos estudos. Tomando-se como exemplo as curvas de sobrevivência atuarial, teremos resultados completamente diferentes em um estudo em que a GN membranosa lúpica foi considerada na sua forma "pura" e/ou mesangial, quando contrastado com outro relato, no qual foram incluídos pacientes com GN membranosa associada a lesões proliferativas endocapilares.

Existem poucos estudos em relação à melhor conduta terapêutica nessa lesão, uma vez que o comportamento da GN membranosa lúpica é muito variável, podendo-se afirmar que existe grande semelhança nesse aspecto com o que ocorre na GN membranosa idiopática. Nessa nefropatia, as intervenções terapêuticas agressivas são muito discutíveis, em vista do modo relativamente estável de sua evolução ao longo dos anos, marcada por freqüentes episódios de remissão espontânea. Se considerarmos que na GN membranosa do LES possa ocorrer superposição de lesões proliferativas, ou mesmo a transformação da lesão para diferentes classes, poderemos então entender sua complexidade. Para evitar interpretações dúbias, neste texto iremos abordar apenas as lesões membranosas puras (Va) e as lesões associadas à hiper celularidade mesangial (Vb), adotando-se, portanto, a classificação vigente do envolvimento glomerular na nefropatia lúpica.

## PATOGÊNESE

A nefropatia membranosa lúpica é representada por um espessamento difuso do capilar glomerular, podendo também ocorrer discreto aumento de matriz mesangial e proliferação de células desse compartimento. No exame por imunofluorescência, habitualmente são observados depósitos de imunoglobulinas e complemento ao longo da parede capilar glomerular e, à microscopia eletrônica, depósitos eletrodensos subepiteliais ou intramembranosos, de modo semelhante ao observado na GN membranosa idiopática<sup>2</sup>.

Os mecanismos imunológicos envolvidos na patogênese da GN membranosa do LES são pouco conhecidos, mas existem algumas evidências que apontam para um tipo de agressão diverso daquele envolvido na GN proliferativa difusa. Tais diferenças ocorrem por diferentes respostas dos anticorpos, pela sua avidéz, pelo local da formação dos imunocomplexos e pela sua capacidade na fixação e na ativação do complemento. Nos pacientes com GN membranosa lúpica, os anticorpos anti-DNA nativos são produzidos em títulos baixos e, habitualmente, comportam-se como anticorpos não-precipitantes, ao contrário do observado em pacientes com as classes de GN proliferativas<sup>3,4</sup>. Na GN membranosa, os imunocomplexos formados por anticorpos não-precipitantes são menos ávidos pelo DNA, são clareados mais rapidamente pelo sistema reticuloendotelial e, adicionalmente, contêm anticorpos da subclasse IgG<sub>4</sub>, que são menos eficazes na fixação do complemento e na deflagração do processo inflamatório tecidual.

## APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A GN membranosa do LES, como já foi afirmado anteriormente, é uma lesão histológica relativa-

mente freqüente como causa de envolvimento renal nessa doença. Sua prevalência em várias séries da literatura ocorre, em média, em 16% das biópsias renais, variando entre 8 e 24%<sup>5-13</sup>. De modo geral, o intervalo entre o início do LES e o aparecimento da doença renal é maior que em outros tipos histológicos, sendo em média de 30 meses. Isso poderia ser explicado pelo quadro clínico oligossintomático que habitualmente ocorre nessa lesão, já que as manifestações extra-renais do LES são incomuns, a hipertensão arterial pode estar ausente e a proteinúria não estar persistentemente elevada ao ponto de provocar a anasarca típica do estado nefrótico.

A tabela 11.1 contém nove séries da literatura com relatos de GN membranosa associada ao LES, na qual o sexo feminino continua sendo o mais acometido, contribuindo com 80% da casuística total (dado não mostrado nesta tabela). Pode-se observar que a idade média dos pacientes se situa ao redor de 30 a 35 anos, a hematúria microscópica é um achado relativamente freqüente, presente em 50% dos pacientes, assim como a síndrome nefrótica, presente em 70% da casuística. Já a hipertensão arterial e a disfunção renal são menos comuns, estando presentes em 40% e 20% dos pacientes, respectivamente. De modo geral, o quadro clínico pouco exuberante no que se refere à atividade extra-renal coincide com alterações sorológicas pouco expressivas: os níveis de complemento sérico (C3) são freqüentemente normais, ou discretamente reduzidos, e o anticorpo anti-DNA de dupla hélice encontra-se negativo, ou com baixos títulos. Pode-se constatar, pela observação de algumas séries de GN membranosa lúpica, que a hipocomplementemia grave e o anti-DNA elevado se correlacionam com uma maior intensidade da atividade extra-renal<sup>5-13</sup>.

Tabela 11.1 – Apresentação clínica inicial da GN membranosa do LES.

	Classe Vb (%)	Idade média (anos)	Hematúria micro (%)	Síndrome nefrótica (%)	Hipertensão (%)	IRC (%)
Pollak et al. <sup>5</sup>	8	33	—	0	—	0
Striker et al. <sup>6</sup>	16	30	—	25	50	50
Baldwin et al. <sup>7</sup>	24	20-40	42	67	33	25
Donadio et al. <sup>8</sup>	8	35	52	64	50	0
Appel et al. <sup>9</sup>	18	33	40	90	50	10
Banfi et al. <sup>10</sup>	16	—	55	48	—	—
Pasquali et al. <sup>11</sup>	14	14	50	50	19	0
Moroni et al. <sup>12</sup>	100	32	—	100	20	10
Dominguez et al. <sup>13</sup>	100	42	—	81	43	37

## EVOLUÇÃO E TRATAMENTO

A história natural da GN membranosa associada ao LES guarda muitas semelhanças com a GN membranosa idiopática. Nesta última, a evolução a longo prazo costuma ser favorável, o percentual de pacientes que apresenta insuficiência renal crônica é relativamente baixo e está concentrado no grupo que se apresenta com fatores de risco para a progressão. Tais fatores de risco incluem o sexo masculino, a disfunção renal no momento do diagnóstico da nefropatia, a intensidade e a persistência da síndrome nefrótica, com proteinúrias acima de 8 a 10g em 24 horas. Nos demais pacientes portadores de GN membranosa idiopática, que constituem 50% da casuística, a evolução da função renal é relativamente estável, com importante tendência para a remissão espontânea. Infelizmente, essa análise de fatores prognósticos não tem sido realizada de modo sistemático na GN membranosa lúpica, mas tudo indica que tal comportamento também ocorre, pelo menos nas casuísticas que incluem apenas os pacientes que tiveram suas biópsias renais classificadas como Va e Vb, ou seja, com lesões membranosas puras, ou associadas à proliferação mesangial leve<sup>12,13</sup>.

Os estudos iniciais com abordagem terapêutica e prognóstica da nefropatia lúpica classe V, realizados na década de 1970, mostravam elevada taxa de óbito devido a causas não-renais, possivelmente atribuída ao tratamento agressivo com agentes imunossupressores. Donadio et al.<sup>8</sup> mostraram que, em 22 pacientes seguidos por um período de até cinco anos, apenas um apresentava progressão para insuficiência renal crônica moderada. Em relação ao tipo de resposta observado após o tratamento, não ocorriam diferenças significantes quanto à remissão da proteinúria entre os grupos tratados com corticosteróides em altas ou baixas doses. Com base nessas observações, os autores recomendavam que deveria ser evitado o uso de prednisona em doses superiores a 0,5mg/kg/dia, com o objetivo de reduzir a morbimortalidade por causas não-renais, especialmente as complicações infecciosas e cardiovasculares<sup>8</sup>.

Estudos mais recentes têm demonstrado que, no seguimento a longo prazo, o prognóstico pode não ser tão favorável, principalmente se estiver associado a um estado nefrótico persistente. Moroni et al.<sup>12</sup> estudaram 19 pacientes com lesões das subclasses Va e Vb, por  $114 \pm 63$  meses, e randomizaram dois grupos de tratamento: com corticosteróides isoladamente ou corticosteróides associados ao clorambucil. Todos os pacientes

apresentavam síndrome nefrótica, e os dois grupos eram semelhantes no início do estudo, exceto pelo fato de os pacientes com proteinúrias maiores que 5g/dia terem sido direcionados para o grupo que recebeu corticosteróides e clorambucil. Os resultados desse estudo revelaram que, dos 11 pacientes do grupo que associou drogas, 7 apresentaram remissão total e 4 remissão parcial. Somente um deles apresentou surto de atividade com transformação da lesão para classe proliferativa difusa e evolução para insuficiência renal crônica terminal. Os oito pacientes do grupo corticosteróides evoluíram pior: somente três tiveram remissão parcial ou completa, e cinco evoluíram com insuficiência renal. Esses dados, apesar da pequena casuística, nos levam a considerar que os pacientes mais proteinúricos devem ser tratados de modo mais agressivo. Aqueles portadores de estado nefrótico persistente, assim como na lesão membranosa idiopática, estão associados com pior prognóstico e evolução para insuficiência renal. Pacientes que evoluem em remissão têm um excelente prognóstico renal, com 100% e 92% de sobrevivência em 10 e 15 anos, respectivamente<sup>11</sup>.

Dentre as diversas séries da literatura internacional, a intensidade e a duração do tratamento mostram-se muito variáveis, uma vez que a maioria dos estudos tem caráter retrospectivo e não é controlada. De modo geral, a prednisona foi utilizada por via oral na dose de 1mg/kg/dia durante seis a oito semanas, seguindo-se doses progressivamente reduzidas, em um período bastante variável, de até seis meses<sup>9,11</sup>. Alguns pacientes com resposta ineficaz ao corticosteróide podem necessitar da associação de agentes citotóxicos, como ciclofosfamida (1-2mg/kg/dia), azatioprina (1-2mg/kg/dia) ou clorambucil (0,1mg/kg/dia)<sup>9,11</sup>.

No Serviço de Nefrologia do HC-FMUSP, temos utilizado a prednisona na dose de 1mg/kg/dia por oito semanas, associando-se a um agente inibidor da enzima conversora de angiotensina, como o enalapril, na dose de 20mg/dia. A prednisona deve ser reduzida de modo progressivo (20mg a cada dois meses), até atingir 10mg ao dia, e a seguir retirada, conforme o controle adequado das manifestações extra-renais. A osteoporose induzida pela corticoterapia deve ser insistentemente prevenida com orientação nutricional, exercícios físicos, reposição com sais de cálcio, vitamina D e, eventualmente, o uso de inibidores da reabsorção óssea (difosfonatos). Nos pacientes com resposta irregular ao corticosteróide e manutenção do estado nefrótico após dois a três meses do início do tratamento, associamos ciclofosfami-

da na forma de pulsos intravenosos mensais, na dose de 1g/m<sup>2</sup> de superfície corpórea, por três a seis meses.

Outra possibilidade de abordagem terapêutica na GN membranosa lúpica refratária à corticoterapia seria o uso da ciclosporina. Radhakrishnan et al.<sup>14</sup> acompanharam 10 pacientes nessa situação, usando ciclosporina e corticosteróides em doses baixas por dois anos, tendo obtido estabilização da função renal e queda significativa da proteinúria. Ao final do estudo, os pacientes foram rebiopsiados e não apresentavam lesões sugestivas de nefrotoxicidade pela ciclosporina, tais como fibrose intersticial e/ou arteriopatía.

Estudo recente de Austin et al.<sup>15</sup> comparou três grupos de pacientes tratados durante um ano com prednisona isoladamente, associada à ciclosporina ou à ciclofosfamida. Ao final do seguimento, 60% dos pacientes que haviam recebido prednisona isoladamente ainda estavam nefróticos, contra 19% do grupo com drogas imunossupressoras, sem uma nítida diferença entre ciclofosfamida e ciclosporina, exceto pela maior tendência à recidiva da proteinúria, no período de retirada da ciclosporina.

Como conclusão final desta revisão, poderíamos ressaltar que o tratamento da nefrite lúpica deve ser individualizado e sua intensidade determinada pela avaliação criteriosa do quadro clínico renal e extra-renal de cada paciente, pelo estudo histológico e pela resposta terapêutica aos corticosteróides. Pacientes com GN membranosa do LES, com componente de lesões proliferativas, deverão receber tratamento semelhante à GN lúpica classe IV. Pacientes com GN membranosa "pura" ou com alterações mesangiais deverão ser avaliados em relação à resposta aos corticosteróides e, caso o estado nefrótico permaneça refratário a esses agentes, deverá ser considerado o uso de citostáticos ou ciclosporina.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. TAN EM, COHEN AS, FRIES JF, et al: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25:1271-1277, 1982.
2. SLOAN RP, SCHWARTZ MM, KORBET SM, et al: Long-term outcome in systemic lupus erythematosus membranous glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 7:299-305, 1996.
3. ROBERTS JL, WYATT RJ, SCHWARTZ MM, et al: Differential characteristics of immune-bound antibodies in diffuse proliferative and membranous forms of lupus glomerulonephritis. *Clin Immunol Immunopathol* 29:223-241, 1983.
4. FRIEND PS, KIM Y, MICHAEL AF, et al: Pathogenesis of membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: possible role of non-precipitating DNA antibody. *Br Med J* 1:25-27, 1977.
5. POLLAK VE, PIRANI CL, SCHWARTZ FD: The natural history of renal manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Lab Clin Med* 63:537-550, 1964.
6. STRIKER GE, KELLY MR, QUADRACCI LJ, et al: The course of lupus nephritis: a clinical-pathological correlation of fifty patients, in *Glomerulonephritis* (12<sup>nd</sup> ed), edited by Kincaid-Smith P, Mathew TH, Becker EL, New York, Wiley, 1973, pp 1141-1166.
7. BALDWIN DS, GLUCK MC, LOWENSTEIN J, et al: Lupus nephritis: clinical course as related to morphologic forms and their transitions. *Am J Med* 62:12-30, 1977.
8. DONADIO JR JV, BURGESS JH, HOLLEY KE: Membranous lupus nephropathy: a clinicopathological study. *Medicine* (Baltimore) 56:527-536, 1977.
9. APPEL GB, SILVA FG, PIRANI CL, et al: Renal involvement in systemic lupus erythematosus: a study of fifty-six patients emphasizing histological classification. *Medicine* (Baltimore) 57:371-410, 1978.
10. BANFI G, MAZZUCCO G, BARBIANO G, et al: Morphological parameters in lupus nephritis: their relevance for classification and relationship with clinical and histological findings and outcome. *Q J Med* 55:153-168, 1985.
11. PASQUALI S, BANFI G, ZUCHELLI A, et al: Lupus membranous nephropathy: long term outcome. *Clin Nephrol* 39:175-182, 1993.
12. MORONI G, MACCARIO M, BANFI G, et al: Treatment of membranous lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 31:681-686, 1998.
13. DOMINGUEZ-GIL B, HERNANDEZ E, CARREÑO A, et al: Peculiaridades diagnósticas y evolutivas de la glomerulonefritis membranosa lúpica. *Nefrología* 20:523-531, 2000.
14. RADHAKRISHNAN J, KUNIS CL, D'AGATTI V, et al: Cyclosporine treatment of lupus membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 42:147-154, 1994.
15. AUSTIN HA, VAUGHAN EM, BALOW JE: Cyclosporine for membranous lupus: randomized trial (abstract). *J Am Soc Nephrol* 11:439A, 2000.

## GLOMERULOPATIA ESQUISTOSSOMÓTICA

Israel Nussenzeig

Thales De Brito



### INTRODUÇÃO

A esquistossomose é conhecida há vários milênios, tendo sido mencionada em papíros egípcios. Entretanto, a noção de que o *Schistosoma mansoni* (*S. mansoni*) pode ocasionar glomerulopatia foi introduzida há menos de 40 anos.

O primeiro a chamar a atenção para essa possibilidade foi Lopez<sup>1</sup>, que, em 1964, relatou que 26,7% dos pacientes parasitados pelo *S. mansoni* apresentavam proteinúria e hematúria. Machado<sup>2</sup>, em 1965, também descreveu a ocorrência de proteinúria freqüente nessa doença, e, fazendo a eletroforese da urina, encontrou proporções elevadas de beta e gamaglobulinas e de lipoproteínas.

Em 1968, Andrade e Queiroz<sup>3</sup>, utilizando material de necropsia de pacientes com esquistossomose hepatoesplênica descompensada, descreveram lesões glomerulares com espessamento focal da membrana basal e expansão e proliferação do mesângio. No ano seguinte, De Brito et al.<sup>4</sup> praticaram biópsias renais em cinco doentes com esquistossomose hepatoesplênica sem sinais clínicos ou laboratoriais de doença renal. Os glomérulos mostraram-se normais à microscopia óptica e a eletrônica evidenciou leve hipertrofia e hiperplasia das células mesangiais e depósitos eletrondensos na membrana basal glomerular. Ambas as publicações<sup>3,4</sup> assimilaram as alterações glomerulares encontradas à "glomerulosclerose cirrótica". Em 1970, De Brito et al.<sup>5</sup> realizaram biópsia em 11 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica que apresentavam síndrome nefrótica, hipertensão arterial e evidências de comprometimento da função renal. A microscopia óptica mostrou proliferação acentuada de células mesangiais, expansão da matriz mesangial e espessamentos focais

da membrana basal glomerular. A eletrônica, além de confirmar as alterações da óptica, encontrou depósitos eletrodensos subpiteliais, subendoteliais e na espessura da membrana basal glomerular. A imunofluorescência evidenciou depósitos de imunoglobulina e complemento no mesângio e ao longo dos capilares glomerulares. De Brito et al.<sup>5</sup> discutiram a possibilidade de as lesões serem ocasionadas pelo depósito nos glomérulos de imunocomplexos.

Ainda em 1970, Caetano da Silva et al.<sup>6</sup> relataram as biópsias renais realizadas em oito pacientes com esquistossomose hepatoesplênica sem evidências clínicas ou laboratoriais de doença renal. A microscopia eletrônica mostrou a presença de depósitos eletrondensos na membrana basal glomerular e a imunofluorescência comprovou que esses depósitos correspondiam à IgG e à IgM. Documentou-se, assim, a possibilidade de existirem lesões glomerulares clinicamente silentes na infecção esquistossomótica.

Em 1971, Andrade et al.<sup>7</sup> publicaram a revisão de 80 necropsias realizadas em cadáveres com esquistossomose hepatoesplênica, encontrando 46,3% dos casos com leve espessamento do mesângio e proliferação de células mesangiais, 36,3% com nítida expansão mesangial e 10% com glomerulonefrite difusa, em geral lobular.

Queiroz et al.<sup>8</sup> estudaram 15 pacientes com síndrome nefrótica e esquistossomose hepatoesplênica. Em 11 deles, encontraram glomerulonefrite membranoproliferativa, glomerulosclerose segmentar e focal (GESF) em 3 e glomerulopatia membranosa em 1 caso.

O antígeno esquistossomótico foi demonstrado pela primeira vez nos glomérulos de rim trans-



plantado de um paciente com GESF<sup>9</sup>, em 1975. Em 1976, Hoshino-Shimizu et al.<sup>10</sup> detectaram o antígeno nos rins de dois doentes esquistossomóticos com glomerulonefrite membranoproliferativa. A eluição ácida das imunoglobulinas dos rins permitiu a demonstração de sua fixação específica na região do tubo digestivo do verme adulto.

Em 1976, Rocha et al.<sup>11</sup> biopsiaram os rins de 10 doentes com esquistossomose hepatoesplênica com sinais clínicos de nefropatia e outros 15 sem evidências de doença renal. No primeiro grupo, o achado dominante foi de glomerulonefrite membranoproliferativa e, no segundo, encontraram-se quatro casos de glomerulonefrite proliferativa focal, um de glomerulonefrite membranoproliferativa e um de GESF.

Moriearty e Brito<sup>12</sup> identificaram anticorpos antiesquistossomose em pacientes com a parasitose. A partir de rins obtidos em necropsia, fizeram eluição das imunoglobulinas e verificaram que a IgG produzia reações específicas no tubo digestivo e no tegumento de vermes adultos.

Em sua revisão, em 1979, Andrade e Rocha<sup>13</sup> atribuíram à glomerulopatia esquistossomótica grande variedade de formas histológicas: glomerulonefrite proliferativa mesangial, glomerulonefrite membranoproliferativa, glomerulonefrite proliferativa aguda difusa, glomerulonefrite rapidamente progressiva, GESF, glomerulopatia membranosa e doença renal terminal. Essas alternativas tão amplas deixam de levar em conta a possibilidade de concomitâncias de doenças: nada impede um indivíduo parasitado pelo *S. mansoni* de desenvolver glomerulopatia idiopática ou quaisquer outras nefropatias.

Na revisão de 1984, repetindo as publicações anteriores, Andrade e van Marck<sup>14</sup> limitaram a ocorrência da glomerulopatia esquistossomótica aos pacientes com a forma hepatoesplênica da parasitose: presença de fibrose hepática periportal, esplenomegalia e hipertensão portal. As formas histológicas admitidas para a glomerulopatia esquistossomótica foram a glomerulonefrite proliferativa mesangial, a glomerulonefrite membranoproliferativa e a GESF.

Em revisão editorial de 1993, Barsoum<sup>15</sup> propôs classificar a glomerulopatia esquistossomótica em cinco categorias histológicas:

- Classe I – glomerulonefrite proliferativa mesangial, subdividida em “lesões mínimas”, focal e difusa.
- Classe II – glomerulonefrite exsudativa.
- Classe III – glomerulonefrite membranoproliferativa dos tipos I e III.
- Classe IV – glomerulosclerose segmentar e focal (GESF).
- Classe V – amiloidose.

A glomerulonefrite exsudativa está presente quando a esquistossomose se associa à salmonelose crônica ou infecção urinária persistente por *Escherichia coli*.

Em 1999, com o objetivo de detectar os antígenos esquistossomóticos no tecido renal por método mais sensível e preciso, De Brito et al.<sup>16</sup> usaram um anticorpo monoclonal anti-*S. mansoni*. Esse anticorpo é capaz de precipitar o antígeno circulante catódico (CCA) e o principal epítopo reconhecido é um carboidrato expresso principalmente pelo tubo digestivo do verme adulto. Como marcador, foram utilizadas partículas de ouro coloidal. Desse modo, com imunomicroscopia eletrônica, é possível visualizar as partículas de ouro ligadas ao antígeno esquistossomótico. Assim, depósitos de antígeno marcados pelo ouro foram localizados nos glomérulos, principalmente na matriz e nas células mesangiais, mas também ao longo da membrana basal glomerular e, ocasionalmente, no citoplasma das células epiteliais. Nove doentes foram examinados por esse método, todos com esquistossomose hepatointestinal e síndrome nefrótica, distribuídos em várias formas histológicas. Nos nove casos, a sorologia foi negativa para as hepatites B e C.

## ESTUDOS EXPERIMENTAIS

A esquistossomose experimental vinha sendo praticada desde a década de 1960 mediante a infecção por cercárias de *S. mansoni* em vários animais de laboratório, sem a devida atenção às alterações renais.

De Brito et al.<sup>17</sup> foram os primeiros a descrever lesões glomerulares em macacos expostos à infecção com cercárias de *S. mansoni*. A microscopia óptica mostrou hipertrofia leve de células endoteliais glomerulares. A microscopia eletrônica evidenciou pequenos depósitos eletrondensos subepiteliais, subendoteliais e na espessura da membrana basal glomerular. A imunofluorescência identificou depósitos de imunoglobulinas na maioria dos glomérulos.

Nos anos subseqüentes, os trabalhos se multiplicaram, em várias espécies de animais, como camundongos, ovelhas, cobaias, “hamsters” e alguns tipos de macacos, conforme relatado na revisão de Houba<sup>18</sup>. A lesão glomerular em geral obtida consistia em glomerulonefrite proliferativa mesangial. Apenas Houba<sup>18</sup> descreveu a ocorrência de glomerulonefrite membranoproliferativa em babuínos infectados.

Natali e Cioli<sup>19,20</sup> foram os primeiros a demonstrar a presença de antígenos esquistossomóticos em glomérulos na doença experimental, infectando camundongos.

Van Marck et al.<sup>21</sup> induziram a circulação colateral portossistêmica em camundongos infectados pelo *S. mansoni* por meio da ligadura parcial da veia porta. Comparando esse grupo de animais com outro grupo infectado sem ligadura portal, constataram que os animais do primeiro grupo apresentavam depósitos mesangiais de IgM, IgA, IgG e C<sub>3</sub> com frequência muito maior que os camundongos sem ligadura da veia porta. Concluíram que a circulação colateral portossistêmica seria fator importante na gênese da glomerulopatia esquistossomótica, permitindo a diversão de antígenos ou de imunocomplexos das células de Kupffer do fígado. Os antígenos assim desviados do fígado cairiam na circulação sistêmica e seriam ofertados em maior quantidade aos rins.

Em 1998, De Brito et al.<sup>22</sup> aplicaram a imunomicroscopia eletrônica ao estudo do tecido renal de "hamsters" infectados por cercárias de *S. mansoni*, utilizando dois anticorpos monoclonais, um dirigido a antígeno do verme adulto, e outro, a antígeno solúvel dos ovos do parasita. O antígeno do verme adulto foi detectado no citoplasma das células mesangiais, na matriz mesangial, na membrana basal glomerular e nos podócitos das pedicelas. Ovos do verme foram injetados na veia jugular de "hamsters" não-infectados. O antígeno dos ovos foi encontrado nas mesmas localizações glomerulares, em quantidades menores. Esses achados sugerem que os antígenos dos ovos de *S. mansoni* podem contribuir para a patogênese da glomerulopatia no "hamster".

## QUADRO CLÍNICO E FORMAS HISTOPATOLÓGICAS

### GLOMERULONEFRITE PROLIFERATIVA MESANGIAL (Fig. 12.1A)

Pode ser difusa ou focal, com expansão da matriz mesangial e proliferação de células mesangiais de grau variável. A microscopia eletrônica evidencia depósitos densos no mesângio. A prevalência dessa lesão é de 27,6 a 60% dos pacientes assintomáticos e de 10 a 41,2% daqueles com doença renal manifesta<sup>15</sup>.

De Brito et al.<sup>4</sup> biopsiaram os rins de cinco doentes com esquistossomose hepatoesplênica sem sinais clínico-laboratoriais de nefropatia. Embora a microscopia óptica fosse normal, a eletrônica mostrou alterações discretas de glomerulonefrite proliferativa mesangial, com presença de depósitos eletrondensos na espessura da membrana basal glomerular. Rocha et al.<sup>11</sup> obtiveram biópsias renais cirúrgicas no decorrer de esplenectomias em 15 pacientes esquistossomóticos

hepatoesplênicos sem evidências clínico-laboratoriais de doença renal e encontraram lesões renais em 6 deles, predominando a glomerulonefrite proliferativa segmentar e focal. Sobh et al.<sup>23</sup> efetuaram biópsia renal em 15 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica cuja única manifestação de nefropatia era a presença de proteinúria. Encontraram 6 casos com glomerulonefrite proliferativa mesangial focal e depósitos granulosos de IgM e C<sub>3</sub> à imunofluorescência. Em 1992, Abensur et al.<sup>24</sup> relataram 24 pacientes com esquistossomose hepatointestinal e síndrome nefrótica, dos quais 8 (33,3%) apresentavam glomerulonefrite proliferativa mesangial. Nos 6 casos em que foi realizada a imunofluorescência, encontraram-se depósitos granulosos globais e difusos de IgM e C<sub>3</sub> no mesângio e, às vezes, ao longo das alças capilares. Barsoum<sup>15</sup> detectou microalbuminúria em 15 pacientes assintomáticos, tendo a biópsia renal evidenciado lesões glomerulares em 3 deles. Dos 9 casos examinados por De Brito et al.<sup>16</sup>, pela imunomicroscopia eletrônica, apenas um apresentava glomerulonefrite proliferativa mesangial, com IgM (++) e C<sub>3</sub> (+) granulosos à imunofluorescência. Tratava-se de paciente com esquistossomose hepatointestinal, síndrome nefrótica, pressão arterial normal e função renal reduzida.

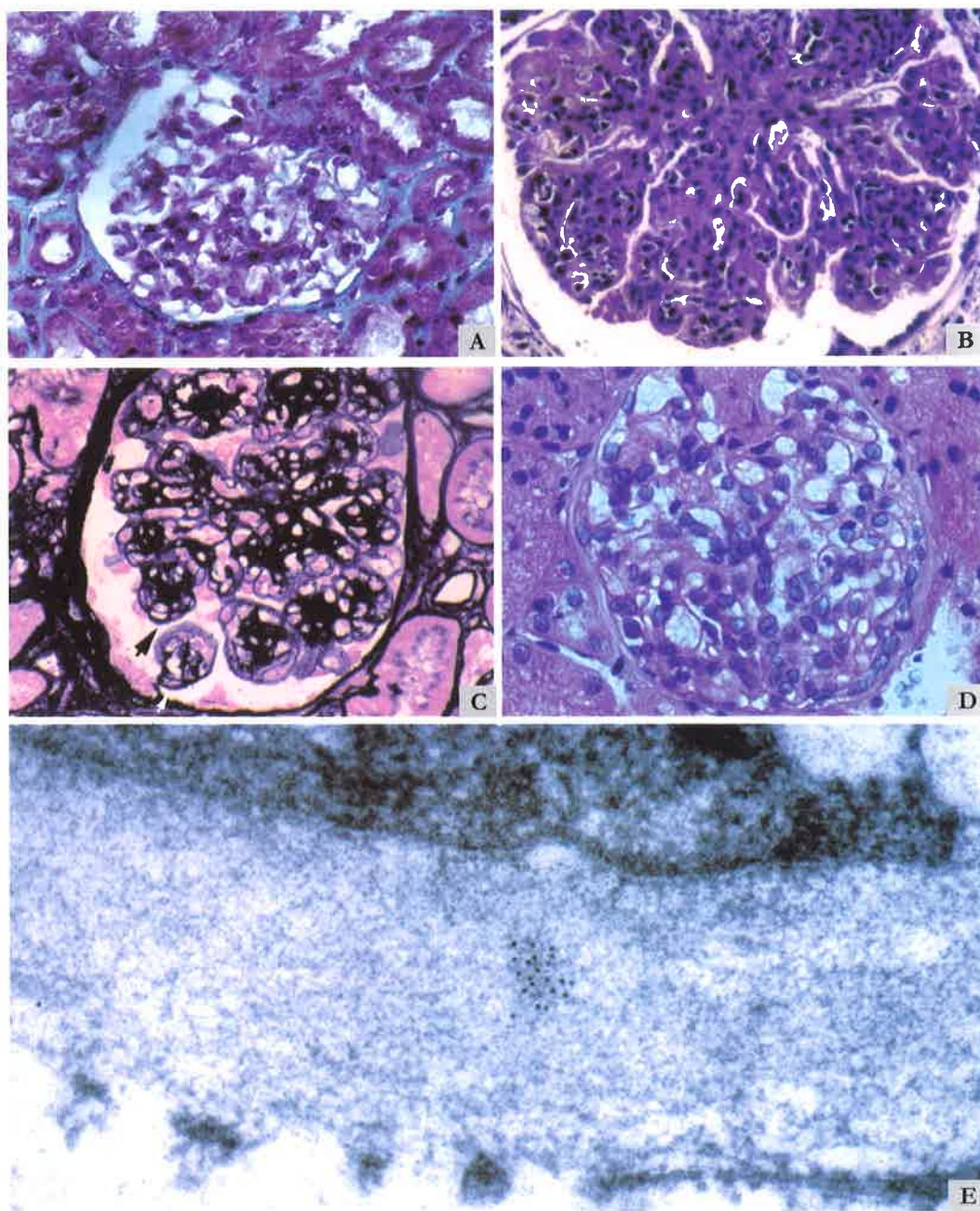
Admite-se que a lesão glomerular inicial na esquistossomose humana é a glomerulonefrite proliferativa mesangial, com depósitos glomerulares granulosos de IgM e C<sub>3</sub>. Essa forma histológica em geral se apresenta com síndrome nefrótica, pressão arterial normal e poucas vezes evolui para insuficiência renal.

De Brito et al.<sup>5</sup> documentaram a *transformação da glomerulonefrite proliferativa mesangial em membranoproliferativa* em paciente rebiopsiado após intervalo de sete anos. Os fatores que induzem essa transformação são desconhecidos.

### GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA (Fig. 12-1B e C)

Em geral do tipo I, com proliferação e expansão mesangial, desdobramentos da membrana basal glomerular (*tram track*) à coloração pelo PAMS (periodic acid-methenamine silver) e tendência à lobulação. A imunofluorescência evidencia depósitos mesangiais predominantes de IgG e C<sub>3</sub>, ao passo que IgM é menos freqüente. A glomerulonefrite membranoproliferativa do tipo III, mais rara, foi associada por Barsoum<sup>15</sup> à infecção concomitante pelo vírus da hepatite B.

Clinicamente, poucos pacientes se apresentam com proteinúria e hematúria assintomáticas, ao passo que a prevalência pode alcançar 80% nos indivíduos com doença renal manifesta<sup>15</sup>.



**Figura 12.1** – **A)** Glomerulonefrite (GN) mesangioproliferativa, mostrando lobulação bem definida do glomérulo e proliferação mesangial. Luzes de alças capilares patentes na periferia. HE 400x. **B)** GN membranoproliferativa tipo 1. Lobulação glomerular bem definida, com acentuada proliferação mesangial e depósitos de matriz. Alças capilares de luzes pouco evidentes na periferia. Membrana basal espessada. HE 400x. **C)** GN membranoproliferativa tipo 1. Coloração de prata, mostrando alças capilares periféricas aparentemente duplicadas devido à interposição de citoplasma de células mesangiais e monocitárias (setas). Ácido periódico, prata-urotropina 400x. **D)** Doença de lesões mínimas. O glomérulo, à microscopia de luz, apresenta-se de aspecto normal, exceto por discreta proliferação mesangial. HE 400x. **E)** Doença de lesões mínimas em paciente esquistossomótico, mostrando por imunoeletronmicroscopia grânulos de ouro correspondentes a depósitos antigênicos na membrana basal glomerular.

Cerca de metade dos pacientes evidencia hipertensão arterial. A síndrome nefrótica é a regra, com tendência ao desenvolvimento de insuficiência renal terminal. Ela se acompanha freqüentemente de hipocomplementemia, com CH<sub>50</sub>, C<sub>3</sub> e C<sub>4</sub> baixos, caracterizando a ativação do complemento pela via clássica.

Dentre os 24 pacientes com esquistossomose hepatointestinal relatados por Abensur et al.<sup>24</sup>, 5 (20,8%) apresentavam síndrome nefrótica e glomerulonefrite membranoproliferativa do tipo I. A imunofluorescência, realizada em 4 deles, mostrou IgM e C<sub>3</sub> granulosos.

A imunomicroscopia eletrônica<sup>16</sup> encontrou 4 pacientes com glomerulonefrite membranoproliferativa do tipo I. À imunofluorescência, a IgM estava presente em todos os casos, IgG em três, C<sub>3</sub> em dois e C<sub>1q</sub> em um caso.

#### GLOMERULOSCLEROSE SEGMENTAR E FOCAL (GESF)

A prevalência dessa lesão varia entre 11,2 e 38% dos casos de glomerulopatia esquistossomótica<sup>15</sup>. Do ponto de vista anatomopatológico, as alterações são idênticas às de GESF idiopática. Os pacientes apresentam-se com síndrome nefrótica, em geral com hipertensão arterial, e evoluem para insuficiência renal crônica. A GESF foi descrita experimentalmente em "hamsters"<sup>25</sup> e babuínos<sup>18</sup> infectados pelo *S. mansoni*.

A imunomicroscopia eletrônica<sup>16</sup> encontrou dois doentes com GESF, um deles com IgM e C<sub>3</sub> e o outro com apenas C<sub>3</sub> granuloso à imunofluorescência.

#### GLOMERULOPATIA MEMBRANOSA

Essa forma histológica não pôde ser produzida em nenhum animal de laboratório infectado pelo parasita<sup>18</sup>. Ela é raramente mencionada na literatura referente a seres humanos e não figura na classificação de Barsoum<sup>15</sup>.

Andrade et al.<sup>26</sup> relataram o caso de um paciente de 13 anos com infecção maciça pelo *S. mansoni* e glomerulopatia membranosa. Na série de 15 casos de esquistossomose hepatoesplênica e síndrome nefrótica biopsiados por Queiroz et al.<sup>8</sup>, um dos doentes apresentava essa forma histológica. Sobh et al.<sup>27</sup> biopsiaram 17 pacientes esquistossomóticos com insuficiência renal terminal ou síndrome nefrótica e encontraram 4 com glomerulopatia membranosa. Na série examinada pela imunomicroscopia eletrônica<sup>16</sup>, um doente apresentava glomerulopatia membranosa, com depósitos granulosos de IgM e C<sub>3</sub>.

#### LESÕES MÍNIMAS (Fig. 12.1D e E)

Um dos pacientes cuja biópsia renal foi examinada pela imunomicroscopia eletrônica<sup>16</sup> apresentava glomérulos normais à microscopia óptica, exceto por discreta proliferação mesangial. A imunofluorescência foi reiteradamente negativa. Tratava-se de um jovem com 18 anos de idade, com esquistossomose hepatointestinal, síndrome nefrótica, pressão arterial e função renal normais. Submetido a tratamento com prednisona, comportou-se como doença de lesões mínimas, alcançando rapidamente remissão completa e assim permanecendo pelo menos por mais cinco anos.

Doença de lesões mínimas faz parte da classificação de Barsoum<sup>15</sup>. Sobh et al.<sup>27</sup> também descreveram um caso com glomérulos normais.

#### GLOMERULONEFRITE EXSUDATIVA

A associação de esquistossomose com salmoneloses crônicas ou prolongadas de várias espécies determina uma inflamação glomerular aguda, com proliferação e expansão mesangial e infiltração dos glomérulos por neutrófilos e monócitos<sup>15</sup>. A imunofluorescência mostra depósitos granulosos de IgM, IgG e C<sub>3</sub> e antígenos de *Salmonella* no mesângio e nas paredes capilares.

Os pacientes apresentam-se com febre, esplenomegalia, anemia e síndrome nefrótica de aparecimento brusco, em geral sem hipertensão arterial, com proteinúria maciça, hipoalbuminemia e elevação das globulinas séricas. A fração C<sub>3</sub> do complemento está rebaixada e a C<sub>4</sub> normal, denotando a ativação da via alternativa.

O tegumento do *Schistosoma* adulto possui receptores para *Salmonella*, e, uma vez fixado ao parasita, o germe escapa ao reconhecimento pelas células apresentadoras de antígenos do hospedeiro.

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como se depreende do exposto, nada de patognomônico, dos pontos de vista clínico, laboratorial e histopatológico, existe na glomerulopatia esquistossomótica. Assim sendo, todos os elementos anamnésticos, clínicos e laboratoriais disponíveis devem ser utilizados para tentar distingui-la das demais glomerulopatias idiopáticas e secundárias. Crucial nesse sentido é a exclusão das glomerulopatias produzidas por lúpus eritematoso sistêmico (LES) e pelas infecções por vírus das hepatites B e C, que podem causar lesões anatomopatológicas idênticas às da glomerulopatia esquistossomótica. Em conseqüência, é obrigatória a pesquisa das respectivas sorologias.

Na hepatite B, a complicação renal, acompanhada com freqüência de síndrome nefrótica, assume quase sempre a forma de glomerulopatia membranosa, mas também foram descritos casos de glomerulonefrite proliferativa mesangial e membranoproliferativa<sup>28</sup>. A imunofluorescência mostra IgG, IgM e C<sub>3</sub> nas estruturas glomerulares. Assim sendo, nenhuma das duas microscopias distingue a glomerulopatia esquistossomótica das lesões renais causadas pelo vírus B. A microscopia eletrônica pode eventualmente evidenciar estruturas vírus-*like* microtubulares nas células endoteliais glomerulares nas duas últimas formas histológicas. Além disso, é possível pesquisar a presença dos antígenos HBs, Hbe e HBc nas estruturas glomerulares por imunofluorescência. Em caso de positividade, o achado concomitante do antígeno esquistossomótico nos glomérulos pela imunomicroscopia eletrônica deve levar às hipóteses de dupla etiologia ou de impregnação passiva de um dos antígenos em glomérulos previamente lesados.

No caso de hepatite pelo vírus C, a lesão renal mais freqüente é a "glomerulopatia crioglobulinêmica", cuja forma histológica é a glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I, raramente tipo III. Também foram descritos alguns casos de glomerulonefrite proliferativa mesangial e de glomerulopatia membranosa. A glomerulopatia crioglobulinêmica apresenta-se, na maioria dos casos, com síndrome nefrótica e é acompanhada de crioglobulinemia mista do tipo II ou, por vezes, do tipo III. Em cerca da metade dos pacientes com crioglobulinemia mista existem sintomas sistêmicos, como púrpura, artrites e neuropatia periférica. A biópsia renal mostra os glomérulos invadidos por leucócitos, podendo chegar ao número de 80 em cada um, na grande maioria monócitos-macrófagos<sup>29,30</sup>. Facilitando ainda mais o diagnóstico diferencial com a glomerulopatia esquistossomótica, em mais de um terço dos casos de glomerulopatia crioglobulinêmica encontram-se trombos intraluminais constituídos por crioglobulinas depositadas na luz dos capilares glomerulares. A imunofluorescência revela IgG, IgM e C<sub>3</sub> no mesângio, nas paredes capilares e nos trombos. Johnson et al.<sup>29</sup> admitem que em 30 a 40% dos casos a glomerulopatia do vírus C pode manifestar-se sem crioglobulinemia. Entretanto, os autores europeus<sup>30,32</sup> excluem essa possibilidade.

De Brito et al.<sup>33</sup> encontraram em um doente com hepatite C, cuja epidemiologia, clínica e laboratório permitiram excluir com segurança o diagnóstico de esquistossomose, reação falsa-positiva para o antígeno esquistossomótico pela imunomicroscopia eletrônica. A hipótese foi levantada de

uma correlação entre testes sorológicos falso-positivos para hepatite C, concentração sérica elevada de IgG e imunocomplexos circulantes, condições presentes com freqüência em doentes esquistossomóticos<sup>34,35</sup>. Assim sendo, caso exista a glomerulopatia do vírus C sem crioglobulinemia, será impossível distingui-la da glomerulopatia esquistossomótica pela imunoeletrônica nos pacientes esquistossomóticos positivos para a hepatite C.

## IMUNOBIOLOGIA DA ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA

Penetrando na pele do hospedeiro humano, a cercária do *S. mansoni* transforma-se no esquistossômulo, que migra para os pulmões e o fígado, terminando por se alojar na veia porta e suas ramificações, onde dá origem ao verme adulto, iniciando a oviposição. Os ovos migram para o fígado e para os capilares da submucosa do cólon. Além de serem eliminados nas fezes, os ovos são responsáveis por granulomas no fígado e na parede intestinal.

A imunidade ao *S. mansoni* tem como alvo inicial os esquistossômulos invasores. Os elementos envolvidos na apresentação dos antígenos esquistossomóticos são inicialmente as células de Langerhans da pele, atuantes na fase de invasão das cercárias. A apresentação dos antígenos aos linfócitos T e B desencadeia a resposta imune que visa a destruição dos esquistossômulos. A imunoglobulina E, com a ajuda de mononucleares fagócitos, eosinófilos e plaquetas, é a principal responsável pela destruição das larvas esquistossomóticas. Os elementos básicos da defesa imune são os níveis elevados de IgE e de anticorpos IgE antiesquistossomóticos e a eosinofilia no sangue e nos tecidos. Ambos estão na dependência das células T<sup>36</sup>.

O alvo final da resposta celular é a quimiotaxia, ativação e desgranulação dos eosinófilos. Os eosinófilos são recrutados basicamente pelas citocinas derivadas de reação imune do tipo Th<sub>2</sub> (*T helper cells*), em particular pela interleucina-5 (IL-5). A maioria dos esquistossômulos é destruída na pele do hospedeiro. Os sobreviventes vão transformar-se nos vermes adultos.

O tegumento do parasita libera um conjunto de antígenos denominado Sm, de importância crucial para a imunidade à infecção e à reinfeção.

Os antígenos solúveis dos ovos são liberados por difusão através dos microporos da casca para os tecidos adjacentes e são importantes principalmente na patogênese dos granulomas locais, situados ao redor dos ovos, no fígado e no cólon. A resposta imune celular é essencial para a formação desses granulomas.

Os antígenos associados ao intestino do verme adulto são liberados pela regurgitação dos produtos da digestão, caindo na circulação do hospedeiro. Dentre os inúmeros antígenos intestinais, dois são importantes na patogênese da glomerulopatia esquistossomótica: o CCA (*circulating cathodic antigen*) e o CAA (*circulating anodic antigen*).

Os linfócitos B ativados pelas células T liberam as imunoglobulinas específicas para os antígenos esquistossomóticos, das classes E, M, G e A, que constituem o braço humoral da resposta imune<sup>37</sup>. Essas imunoglobulinas, entre outras atividades, causam a morte dos esquistossômulos por citotoxicidade mediada por células, particularmente eosinófilos, e dependente de anticorpos.

Ambas as vias do complemento são ativadas na resposta imune ao parasita: a via clássica é ativada pelos imunocomplexos circulantes e a via alternativa é diretamente ativada pelas toxinas do verme<sup>37</sup>.

### PATOGÊNESE

Conforme foi relatado na Introdução, os antígenos esquistossomóticos foram encontrados nos glomérulos de seres humanos e animais de laboratório infectados juntamente com imunoglobulinas (anticorpos) e frações do complemento. Por outro lado, os antígenos esquistossomóticos e anticorpos circulantes contra esses antígenos foram identificados no soro<sup>38</sup> e na urina<sup>39</sup> de pacientes e de animais parasitados<sup>40</sup>, juntamente com imunocomplexos circulantes<sup>20</sup>.

Esse conjunto de dados demonstra a implicação de imunocomplexos na patogênese das lesões glomerulares observadas na esquistossomose. Os antígenos circulantes derivam do intestino do verme adulto. Os imunocomplexos podem depositar-se nos capilares glomerulares a partir da circulação ou então formar-se *in situ*, após união dos anticorpos com os antígenos esquistossomóticos previamente "plantados" nos glomérulos.

Deelder et al.<sup>41,42</sup> identificaram dois antígenos esquistossomóticos na circulação: o CAA e o CCA. Ambos são polissacarídeos e foram encontrados em "hamsters" infectados. Anticorpos específicos contra CAA e CCA foram localizados por imunoeletrônica nos glomérulos de camundongos infectados, na matriz mesangial, membrana basal glomerular, fenestras das células endoteliais, fendas de filtração e membrana luminal das células epiteliais<sup>43</sup>. CAA tem carga negativa e CCA é carregado positivamente. O CAA é encontrado em quantidades muito menores que CCA, porque, por ser molécula aniônica, é repelido pelas cargas negativas das paredes capilares e membrana basal glo-

merular. O CAA e o CCA são imunogênicos e dão origem a anticorpos específicos e imunocomplexos circulantes<sup>44</sup>.

Até a década de 1980, a presença de lesões hepáticas com hipertensão portal e os conseqüentes *shunts* portossistêmicos eram considerados pré-requisitos para o desenvolvimento de glomerulopatia esquistossomótica. Desse modo, a complicação renal incidiria apenas na forma hepatoesplênica da esquistossomose mansônica. Entretanto, Sobh et al.<sup>23</sup>, biopsiando 15 pacientes assintomáticos que apresentavam apenas proteinúria, encontraram glomerulonefrite proliferativa mesangial em três casos com a forma hepatointestinal da esquistossomose. Abensur et al.<sup>24</sup> relataram 24 doentes com biópsia renal evidenciando várias formas de glomerulopatia manifestadas com síndrome nefrótica, todos com esquistossomose hepatointestinal. Demonstraram assim que a presença de hipertensão portal, embora importante, não é essencial para o desenvolvimento de glomerulopatia esquistossomótica e síndrome nefrótica.

Barsoum et al.<sup>45</sup>, estudando a função macrófaga do fígado por meio da depuração do <sup>99m</sup>Tc - enxofre coloidal em pacientes com glomerulopatia esquistossomótica -, encontraram correlação significativa entre essa depuração e a intensidade da proteinúria e da proliferação mesangial. Concluíram que o grau de disfunção dos macrófagos (células de Kupffer), conseqüência da fibrose hepática, influencia a forma e a gravidade das lesões renais.

Assim sendo, a fibrose hepática intervém na patogênese da glomerulopatia esquistossomótica por meio de dois mecanismos que permitem aos antígenos esquistossomóticos atingir, na circulação sistêmica, a concentração necessária para seu depósito glomerular: a) *shunt* do sangue portal; e b) função defeituosa dos macrófagos hepáticos, que removem do sangue os antígenos e os imunocomplexos circulantes.

De acordo com o exposto, as glomerulonefrites proliferativa mesangial e membranoproliferativa são consideradas as formas histológicas mais comuns da glomerulopatia esquistossomótica. Os estudos experimentais são compatíveis com os achados em pacientes, sugerindo fortemente que a área mesangial dos glomérulos é o primeiro e o principal alvo dos antígenos parasitários.

A terceira forma histológica admitida para a glomerulopatia esquistossomótica é a GESF. Existem duas explicações possíveis para a GESF na esquistossomose:

a) GESF "primária" - nessa circunstância, a esquistossomose deve ser incluída entre as etiologias da GESF, na mesma categoria que o HIV.

b) GESF “secundária” – as lesões seriam consideradas como decorrentes da cicatrização da glomerulonefrite proliferativa mesangial focal.

No presente momento, não há elementos que permitam distinguir entre essas duas hipóteses patogênicas.

A glomerulopatia membranosa poucas vezes foi descrita em associação com a esquistossomose mansônica e não pode ser reproduzida em animais de laboratório infectados. Entretanto, é sabido que esse tipo de lesão histológica se associa a várias doenças infecciosas. Exemplo dessa associação é a sífilis, em que a síndrome nefrótica que se manifesta pode ser curada com o tratamento antilético, o que sugere fortemente que o agente infeccioso é a causa da doença.

Um dos pacientes investigados por De Brito et al.<sup>16</sup> pela imunoeletrônica evidenciou características clínicas, patológicas e resposta ao tratamento compatíveis com doença de lesões mínimas. É sabido que os mecanismos clássicos de imunocomplexos estão excluídos na patogênese dessa doença, que parece resultar de uma disfunção das células T. Cabe ressaltar que no doente em questão os depósitos glomerulares dos antígenos esquistossomóticos estavam presentes na ausência total de imunoglobulinas e de complemento. Houba<sup>18</sup> descreveu achados similares em babuínos infectados pelo *S. mansoni* e sugeriu que os antígenos podem ser depositados diretamente (“plantados”) nos glomérulos.

Para muitos investigadores, doença de lesões mínimas e GESF seriam os dois extremos de um espectro, representando estágios diferentes da evolução de uma única doença<sup>46</sup>. Entretanto, pesquisas mais recentes sugerem que GESF e doença de lesões mínimas são entidades independentes<sup>47</sup>.

O conjunto dos dados anteriormente expostos pode sugerir que várias formas histológicas de glomerulopatia estariam associadas à esquistossomose mansônica. Embora múltiplas respostas glomerulares possam ser mediadas por um único agente infeccioso, como se admite para as hepatites por vírus B e C, uma hipótese alternativa deve ser considerada.

A esquistossomose é doença de antigenemia crônica e o verme pode sobreviver no hospedeiro humano por cerca de 15-20 anos. Por conseguinte, é possível que os antígenos do parasita possam impregnar passivamente (*non immunological trapping*) estruturas glomerulares previamente lesadas por outros agentes patogênicos. Assim sendo, glomerulopatias como a membranosa e a doença de lesões mínimas, embora já tenham sido descritas em associação com doenças infecciosas<sup>48-50</sup>, poderiam, na verdade, ser idio-

páticas, com depósitos passivos dos antígenos esquistossomóticos nos glomérulos. Sobh et al.<sup>27</sup> também sugeriram que uma nefropatia associada não-esquistossomótica poderia estar presente nos seus doentes cujas biópsias renais foram negativas para os antígenos CAA e CCA. A imunoeletrônica contribuiu para a compreensão de alguns mecanismos patogênicos, permitindo visualizar a localização precisa dos antígenos esquistossomóticos nos glomérulos e assegurando o diagnóstico da parasitose, exceto nos pacientes contaminados pelo vírus da hepatite C, mas não distingue doenças glomerulares coincidentes.

Algumas observações imunológicas, como a elevação no soro do fator reumatóide e da atividade IgM-anti-DNA<sup>51</sup>, sugerem que a auto-imunidade teria papel potencial na progressão da glomerulopatia esquistossomótica. No entanto, faltam evidências diretas dessa ação.

Fatores raciais e genéticos também poderiam modular o desenvolvimento das lesões renais<sup>52</sup>.

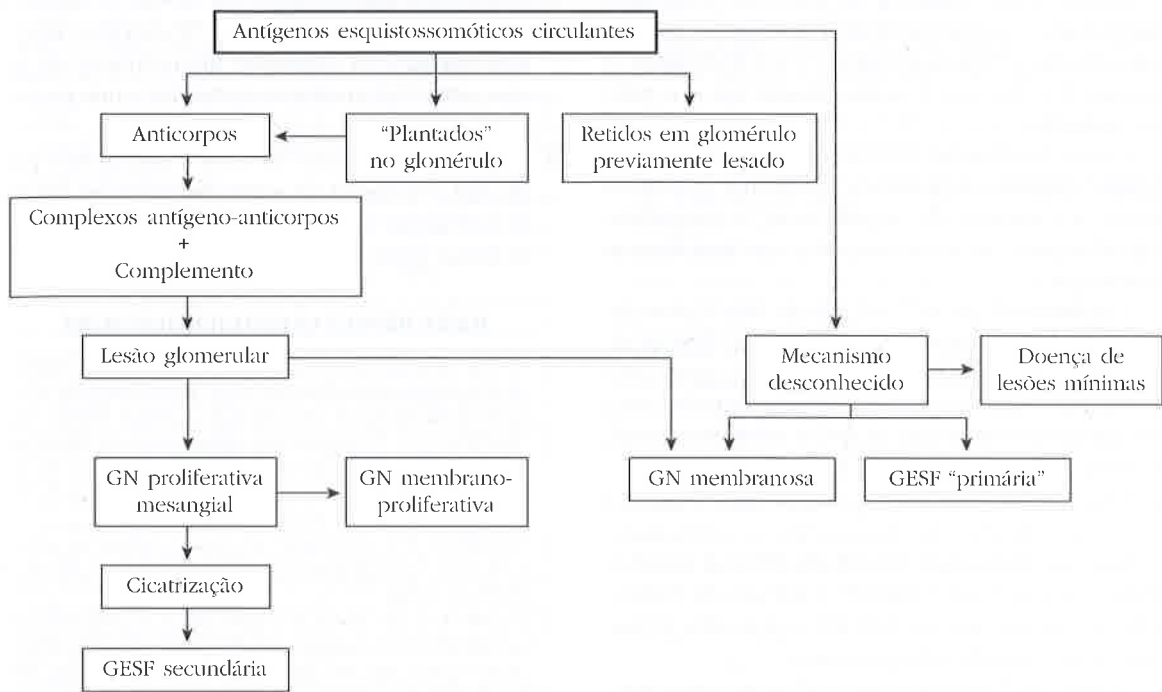
Chugh e Sakhujia<sup>52</sup> resumiram a evolução patogênica da glomerulopatia esquistossomótica em três fases.

1. O início se dá com o depósito dos antígenos intestinais do verme no mesângio e caracteriza-se pela glomerulonefrite proliferativa mesangial.
2. O envolvimento de múltiplos agentes e fatores do hospedeiro determina a evolução para a glomerulonefrite membranoproliferativa ou a GESF.
3. A evolução para a insuficiência renal terminal é determinada pelos mesmos fatores que a causam nas outras glomerulopatias primárias e secundárias.

A opinião sugerida por De Brito et al.<sup>33</sup> para a patogênese da glomerulopatia esquistossomótica está esquematicamente exposta na figura 12.2. Existem mais perguntas que respostas relacionadas à patogenia dessas lesões renais.

## AMILOIDOSE E DEPÓSITOS GLOMERULARES DE IgA

De acordo com Barsoum<sup>15</sup>, a prevalência de amiloidose nas diversas séries de glomerulopatia esquistossomótica varia entre 16,7 e 39%, não só no Egito, mas também em outros países africanos, como o Sudão. Na série de Barsoum, 20% dos amiloidóticos sofriram de salmonelose recorrente e 30% apresentavam infecção persistente do trato urinário por *Escherichia coli*. A associação entre a amiloidose e a esquistossomose mansônica encontra apoio experimental, tendo sido produzida em “hamsters” dourados<sup>53</sup>. Essa superposição de doenças poderia ser explicada pela estimulação persistente das células imunologicamente competentes



**Figura 12.2** – Possível patogênese das glomerulopatias associadas com a esquistossomose mansônica. GN = glomerulonefrite; GESF = glomerulosclerose segmentar e focal.

pela infecção esquistossomótica, que resultaria em vias mais primitivas ou alternativas de síntese de proteínas, levando à formação de amiloide<sup>53</sup>.

No Brasil, associação de amiloidose e glomerulopatia esquistossomótica foi abordada especificamente por Sadigursky e Andrade<sup>54</sup>, os quais analisaram 53 necropsias de pacientes com esquistossomose hepatoesplênica e não encontraram amiloidose renal em nenhum deles. Na sua revisão de glomerulopatia esquistossomótica, Andrade e Van Marck<sup>14</sup> não mencionam a associação entre esquistossomose e amiloidose. Além disso, na revisão das biópsias e necropsias de doentes esquistossomóticos do Departamento de Doença da FMUSP, essa associação foi mencionada apenas uma vez<sup>55</sup>. Por conseguinte, no Brasil a amiloidose não é um achado freqüente nos pacientes com esquistossomose mansônica.

Depósitos glomerulares de IgA foram descritos por Barsoum et al.<sup>51</sup> em pacientes com glomerulopatia esquistossomótica avançada e seu papel na evolução da doença foi discutido, sendo considerado mediador potencial importante da progressão das lesões renais. Nossa experiência no Brasil, porém, tem mostrado que os depósitos glomerulares de IgA são habitualmente escassos e raros. De Brito et al.<sup>5</sup> encontraram apenas depósitos de IgG, IgM e C<sub>3</sub> no seu estudo de 11 pacientes esquistossomóticos com lesões glome-

culares avançadas. Entre os 9 casos descritos por De Brito et al.<sup>16</sup>, apenas o doente com glomerulopatia membranosa mostrou IgA(+) e IgG(++), IgM(+) e C<sub>3</sub>(+) nos glomérulos. Estudo de El-Sherif e Befus<sup>56</sup>, usando cercárias de Porto Rico para infectar camundongos, demonstrou a predominância de IgA nos depósitos glomerulares, fornecendo assim suporte experimental às afirmações de Barsoum<sup>51</sup>.

Em conjunto, esses dados sobre amiloidose e IgA podem sugerir diferenças geográficas em alguns mecanismos patogênicos da glomerulopatia esquistossomótica. Diferenças entre variedades dentro da mesma espécie já foram descritas para o *Schistosoma haematobium*<sup>57</sup>.

## TRATAMENTO

A erradicação da parasitose não modifica a evolução da glomerulopatia esquistossomótica. Por outro lado, a oxamniquina e o praziquantel não são nefrotóxicos, podendo ser administrados sempre que indicado.

Sobh et al.<sup>58</sup> trataram 21 pacientes com glomerulopatia esquistossomótica submetidos a biópsia renal com oxamniquina e praziquantel. Fazendo nova biópsia renal após 12 meses de acompanhamento, não observaram nenhuma melhora histopatológica, clínica ou laboratorial.



Dutra et al.<sup>59</sup> trataram 20 pacientes com glomerulopatia esquistossomótica utilizando esquistosomicidas, corticosteróides e ciclofosfamida: a resposta foi boa em 5 casos, parcial em 4 e nula nos restantes.

Como regra geral, os pacientes com glomerulopatia esquistossomótica e síndrome nefrótica devem ser tratados de acordo com os esquemas utilizados para as respectivas formas histológicas idiopáticas.

Lambertucci et al.<sup>60</sup> relataram três casos de associação *S. mansoni*-*Salmonella* que desenvolveram glomerulonefrite exsudativa comprovada por biópsia renal. Os pacientes foram tratados com cloranfenicol e oxamniquina, e a rebiópsia renal, efetuada 6 a 14 meses após, comprovou a regressão total da glomerulopatia em dois casos e parcial no terceiro. Atualmente, recomenda-se o tratamento com ciprofloxacina ou sulfametoxazol-trimetoprima e oxamniquina. Devido à adesão da *Salmonella* ao verme, se este não for erradicado, existe tendência à recidiva do processo.

Sobh et al.<sup>61</sup> ministraram medicação antiesquistossomótica a pacientes transplantados, constatando que não havia influência sobre a evolução do transplante. Observaram ainda que a esquistossomose pode obrigar ao uso de doses mais elevadas de ciclosporina para obter os níveis sanguíneos desejados.

Azevedo et al.<sup>62</sup> relataram 11 pacientes esquistossomóticos transplantados, dos quais 4 com glomerulopatia esquistossomótica. Desses, 3 com glomerulonefrite membranoproliferativa tiveram recidiva no pós-transplante: 2 com a mesma forma histológica, e 1, com glomerulonefrite proliferativa mesangial. O quarto doente apresentava glomerulopatia membranosa e desenvolveu glomerulopatia de transplante.

## CONCLUSÕES

1. Dados clínicos, epidemiológicos, patológicos e experimentais sugerem que as glomerulonefrites proliferativa mesangial e membranoproliferativa são as formas histológicas mais comuns em associação com a esquistossomose mansônica. Elas também estão frequentemente associadas a outras infecções, como a hepatite, e provavelmente uma via patogênica comum está presente. Entretanto, o diagnóstico preciso da glomerulopatia esquistossomótica e também das glomerulopatias associadas à hepatite é complicado pela possibilidade de impregnação passiva de antígenos em glomérulos previamente lesados. No diagnóstico diferencial da glomerulopatia esquistossomótica, lúpus eritematoso sistêmico e doenças infecciosas, como as hepatites pelos vírus B e C, devem ser sempre excluídos.

2. É possível que existam diferenças geográficas entre as doenças brasileira e egípcia, pois a amiloidose e os depósitos glomerulares de IgA não estão habitualmente presentes nos pacientes brasileiros.

3. Até o presente, não há dados suficientes para decidir a respeito da especificidade das formas histológicas encontradas na glomerulopatia humana associada ao *Schistosoma mansoni*.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LOPEZ M: Aspectos renais da síndrome hépato-esplênica da esquistossomose mansoni. Tese. Belo Horizonte, Faculdade de Medicina da Universidade de Minas Gerais, 1964.
2. MACHADO E: Proteinúria na esquistossomose mansônica hepatoesplênica (Estudo electroforético da urina e do soro sanguíneo). Tese. Recife, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco, 1965.
3. ANDRADE ZA, QUEIROZ AC: Lesões renais na esquistossomose hepatoesplênica. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 10:36-40, 1968.
4. De BRITO T, De BONI D, LOPES JD, et al: Kidney biopsy in human schistosomiasis: an ultra-structural study (Preliminary report). *Rev Inst Med Trop São Paulo* 11:62-64, 1969.
5. De BRITO T, GUNJI J, CAMARGO ME, et al: Advanced kidney disease in patients with hepatoesplenic Mansonii's schistosomiasis. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 12:225-235, 1970.
6. SILVA LC, De BRITO T, CAMARGO ME, et al: Kidney biopsy in the hepatoesplenic form of infection with *Schistosoma mansoni* in man. *Bull World Health Organ* 42:907-910, 1970.
7. ANDRADE ZA, ANDRADE SG, SADIGURSKY M: Renal changes in patients with hepatoesplenic schistosomiasis. *Am J Trop Med Hyg* 20:77-83, 1971.
8. QUEIROZ FP, BRITO E, MARTINELLI R, et al: Nephrotic syndrome in patients with *Schistosoma mansoni* infection. *Am J Trop Med Hyg* 22:622-628, 1973.
9. FALCAO HA, GOULD DB: Immune complex nephropathy in schistosomiasis. *Ann Intern Med* 83:148-154, 1975.
10. HOSHINO-SHIMIZU S, De BRITO T, KANAMURA HY, et al: Human schistosomiasis: *Schistosoma mansoni* antigen detection in renal glomeruli. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 70:492-496, 1976.
11. ROCHA H, CRUZ T, BRITO E, et al: Renal involvement in patients with hepatoesplenic schistosomiasis mansoni. *Am J Trop Med Hyg* 25:108-115, 1976.
12. MORIEARTY PM, BRITO E: Elution of renal antischistosome antibodies in human schistosomiasis mansoni. *Am J Trop Med Hyg* 26:717-722, 1977.
13. ANDRADE ZA, ROCHA H: Schistosomal glomerulopathy. *Kidney Int* 16:23-29, 1979.
14. ANDRADE ZA, van MARCK E: Schistosomal glomerular disease (A review). *Mem Inst Oswaldo Cruz* 79:499-506, 1984.
15. BARSOUIM RS: Schistosomal glomerulopathies. *Kidney Int* 44:1-12, 1993.
16. De BRITO T, NUSSENZVEIG I, CARNEIRO CRW, et al: Glomerular detection of schistosomal antigen by immunoelectron microscopy in human mansonian schistosomiasis. *Int J Surg Path* 7:217-225, 1999.
17. De BRITO T, GUNJI J, CAMARGO ME: Glomerular lesions in experimental infections of *Schistosoma mansoni* in *Cebus apella* monkeys. *Bull World Health Organ* 45:419-422, 1971.
18. HOUBA V: Experimental renal disease due to schistosomiasis. *Kidney Int* 16:30-43, 1979.

19. NATALI PG, CIOLI D: Immune complex nephritis in mice infected with *S. mansoni* (abstract). *Fed Proc* 33:757, 1974.
20. NATALI PG, CIOLI D: Immune complex nephritis in *S. mansoni* infected mice. *Eur J Immunol* 6:359-364, 1976.
21. Van MARCK E, DEELDER AM, GIGASE PLJ: Effect of partial portal vein ligation on immune glomerular deposits in *Schistosoma mansoni* infected mice. *Br J Exp Pathol* 58:412-417, 1977.
22. De BRITO T, CARNEIRO CLW, NAKHLE MC, et al: Localization by immunoelectron microscopy of *Schistosoma mansoni* antigens in the glomerulus of the hamster (*Mesocricetus auratus*) kidney. *Exp Nephrol* 6:368-376, 1998.
23. SOBH M, MOUSTAFA F, EL-ARBAGY A, et al: Nephropathy in asymptomatic patients with active *Schistosoma mansoni* infection. *Int J Urol Nephrol* 22:37-43, 1990.
24. ABENSUR H, NUSSENZVEIG I, SALDANHA LB, et al: Nephrotic syndrome associated with hepatointestinal schistosomiasis. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 34:273-276, 1992.
25. HILLYER GV, LEWERT RM: Studies on renal pathology in hamsters infected with *S. mansoni* and *S. japonicum*. *Am J Trop Med Hyg* 23:404-411, 1974.
26. ANDRADE ZA, ANDRADE SG, SUSIN M: Pathological changes due to massive *Schistosoma mansoni* infection in man (a case presentation). *Rev Inst Med Trop São Paulo* 16:171-177, 1974.
27. SOBH MA, MOUSTAFA FE, EL-HOUSSEINI F, et al: Schistosomal specific nephropathy leading to end-stage renal failure. *Kidney Int* 31:1006-1011, 1987.
28. JOHNSON RJ, COUSER WG: Hepatitis B infection and renal disease: clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations. *Kidney Int* 37:663-676, 1990.
29. JOHNSON RJ, WILSON R, YAMABE H, et al: Renal manifestations of hepatitis C virus infection. *Kidney Int* 46:1255-1263, 1994.
30. FORNASIERI A, D'AMICO G: Type II mixed cryoglobulinemia, hepatitis C virus infection and glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 11(Suppl 4):25-30, 1996.
31. ROSTOKER G, PAWLOTSKY JM, BASTIE A, et al: Type I membranoproliferative glomerulonephritis and HCV infection. *Nephrol Dial Transplant* 11(Suppl 4):22-24, 1996.
32. FABRIZI F, POZZI C, FARINAM, et al: Hepatitis C virus infection and acute or chronic glomerulonephritis: an epidemiological and clinical appraisal. *Nephrol Dial Transplant* 13:1991-1997, 1998.
33. De BRITO T, NUSSENZVEIG I, CARNEIRO CRW, et al: *Schistosoma mansoni* associated glomerulopathy (editorial). *Rev Inst Med Trop São Paulo* 41:269-272, 1999.
34. ACETI A, TALIANI G, BRUNI R, et al: Hepatitis C virus infection in chronic liver disease in Somalia. *Am J Trop Med Hyg* 48:581-584, 1993.
35. HIBBS RG, CORWIN AL, HASSAN NF, et al: The epidemiology of antibody to hepatitis C in Egypt (letter). *J Infect Dis* 168:789-790, 1993.
36. CAPRON MD, DESSAINT J-P: Immunologic aspects of schistosomiasis. *Annu Rev Med* 43:209-218, 1992.
37. BARSOUM RS: Schistosomiasis, in *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* (2<sup>nd</sup> ed), edited by Davison AM, Cameron JS, Grünfeld J-P, et al, Oxford, Oxford University Press, 1998, pp 1287-1301.
38. NASH TE, PRESCOTT B, NEVA FA: The characteristics of a circulating antigen in schistosomiasis. *J Immunol* 112:1500-1507, 1974.
39. CARLIER Y, BOUT D, BINA JC, et al: Immunological studies in human schistosomiasis. I Parasitic antigen in urine. *Am J Trop Med Hyg* 24:949-954, 1975.
40. BERGGREN WL, WELLER TH: Immunoelectrophoretic demonstration of specific circulating antigen in animals infected with *Schistosoma mansoni*. *Am J Trop Med Hyg* 16:606-612, 1967.
41. DEELDER AM, KLAPPE HTM, van den AARDWEG GJM, et al: *Schistosoma mansoni*: Demonstration of two circulating antigens in infected hamsters. *Exp Parasit* 40:189-197, 1976.
42. DEELDER AM, KORNELIS D, van MARCK EAF, et al: *Schistosoma mansoni*. Characterization of two circulating polysaccharide antigens and the immunological response to these antigens in mouse, hamster and human infections. *Exp Parasit* 50:16-32, 1980.
43. De WATER R, van MARCK EAF, FRANSEN JAM, et al: *Schistosoma mansoni*: Ultrastructural localization of the circulating anodic antigen and the circulating cathodic antigen in the mouse kidney glomerulus. *Am J Trop Med Hyg* 38:118-124, 1988.
44. DEELDER AM, van DALEN DP, van EGMOND JG: *Schistosoma mansoni*: Microfluorometric determination of circulating anodic antigen and antigen-antibody complexes in infected hamster serum. *Exp Parasit* 44:216-224, 1978.
45. BARSOUM RS, SERSAWY G, HADDAD S, et al: Hepatic macrophage function in schistosomal glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 3:612-616, 1988.
46. HABIB R, KLEINKNECHT C: The primary nephrotic syndrome in childhood. Classification and clinico-pathologic study of 406 cases, in *Pathology Annual*, edited by Sommers SC, New York, Appleton Century Crofts, 1971, pp 417-474.
47. FOGO A, HAWKINS EP, BERRY PL, et al: Glomerular hypertrophy in minimal change disease predicts subsequent progression to focal glomerular sclerosis. *Kidney Int* 38:115-123, 1990.
48. HUNTE W, AL-GHAONI, F: Secondary syphilis and the nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 3:1351-1355, 1993.
49. HENDRICKS RG, ADENIYI A: Quartan malarial nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 16:64-74, 1979.
50. KEVIN KRANE NK, ESPENAM P, BERGMAN SM, et al: Renal disease and syphilis: a report of nephrotic syndrome with minimal change disease. *Am J Kidney Dis* 9:176-179, 1987.
51. BARSOUM R, NABIL M, SAADY G, et al: Immunoglobulin A and the pathogenesis of schistosomal glomerulopathy. *Kidney Int* 50:920-928, 1996.
52. CHUGH KS, SAKHUJA V: Glomerular disease in the tropics, in *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* (2<sup>nd</sup> ed), edited by Davison AM, Cameron JS, Grünfeld J-P, et al, Oxford, Oxford University Press, 1998, pp 703-719.
53. SOBH M, MOUSTAFA F, RAMZY R, et al: *Schistosoma mansoni* nephropathy in syrian golden hamsters: effect of dose and duration of infection. *Nephron* 59:121-130, 1991.
54. SADIGURSKY M, ANDRADE ZA: Esquistossomose e amiloidose renal. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 20:67-69, 1978.
55. LICHEWITZ B, CAVALLO T: Amiloidose secundária e esquistossomose mansônica. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo* 19:43-48, 1964.
56. EL-SHERIF AK, BEFUS D: Predominance of IgA deposits in glomeruli of *Schistosoma mansoni* infected mice. *Clin Exp Immunol* 71:39-44, 1988.
57. WEBBE G, JAMES C: A comparison of two geographical strains of *Schistosoma haematobium*. *J Helminthol* 45:271-284, 1971.
58. SOBH MA, MOUSTAFA FE, SALLY SM, et al: Effect of anti-schistosomal treatment on schistosomal-specific nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 3:744-751, 1988.
59. DUTRA M, CARVALHO FILHO EM, GUSMÃO EA, et al: Tratamento da glomerulopatia da esquistossomose mansônica. Efeito de corticosteróides, ciclofosfamida e esquistossomicidas. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 21:99-105, 1979.
60. LAMBERTUCCI JR, GODOY P, NEVES J, et al: Glomerulonephritis in *Salmonella-Schistosoma mansoni* association. *Am J Trop Med Hyg* 38:97-102, 1988.
61. SOBH MA, EL-AGROUDY AE, MOUSTAFA FE, et al: Impact of schistosomiasis on patient and graft outcome after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 7:858-864, 1992.
62. AZEVEDO LS, DE PAULA FJ, IANHEZ LE, et al: Renal transplantation in schistosomiasis mansoni. *Transplantation* 44:795-798, 1987.

## NEFROPATIA DO CALAZAR

Emir Mendonça Lima Verde  
 Frederico Araújo Lima Verde  
 Francisco Agenor Araújo Lima Verde



## INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral (kala-azar, kalazar ou calazar) é uma doença causada pela *Leishmania donovani*, um protozoário intracelular com parasitismo intenso das células do sistema reticuloendotelial, comprometendo medula óssea, fígado, baço e linfonodos. Pacientes com manifestações clínicas de leishmaniose visceral apresentam-se, usualmente, com perda de peso, febre, palidez, tendência hemorrágica, edema, aumento de fígado, baço, linfonodos e pancitopenia. Hipoalbuminemia e hipergamaglobulinemia são também achados constantes nesses pacientes<sup>1</sup>. Estudos prospectivos em material histopatológico proveniente de cães naturalmente infectados com espécies do gênero *Leishmania* têm mostrado o desenvolvimento de glomerulonefrites tipo mesangial e membranoproliferativa focal ou difusa, aumento de matriz mesangial e, à microscopia eletrônica, presença de depósitos de imunocomplexos contendo IgG, IgM e C3<sup>2,3</sup>. Depósitos mesangiais, hiperplasia de células mesangiais e tumefação das células endoteliais dos glomerúlos foram encontrados em estudos de pacientes com calazar, atribuindo-se a essas alterações a proteinúria encontrada nesses pacientes<sup>4-6</sup>. Alguns trabalhos têm mostrado em pacientes com calazar a ocorrência de proteinúria, alterações do sedimento urinário e queda de função renal<sup>7-9</sup>. Em estudo prospectivo de 50 portadores de calazar, foram encontradas alterações do sedimento urinário com hematúria e leucocitúria em 51% dos casos estudados<sup>10</sup>.

## ASPECTOS IMUNOLÓGICOS

Os pacientes com formas crônicas de calazar desenvolvem um quadro de desnutrição e emagrecimento progressivo. Hipoalbuminemia foi encontrada em 98% dos pacientes. A etiologia da hipoalbuminemia tem múltiplos aspectos, tais como disfunção hepática, estado hipercatabólico, presença de febre e infecção. Trabalhos recentes têm mostrado evidências de espoliação protéica ao nível do delgado, devido à presença de um quadro de parasitismo com edema de vilosidades do jejuno e alterações histológicas, caracterizadas por infiltrado inflamatório rico em linfócitos e monócitos, contendo também macrófagos densamente parasitados. Com o uso de albumina marcada com cromo<sup>51</sup> ficou comprovado que a espoliação de proteínas ao nível do delgado é um fator importante na gênese da hipoalbuminemia<sup>11,12</sup>. A hipergamaglobulinemia presente em todos os pacientes com calazar decorre da grande produção de anticorpos das classe IgG, IgM e IgA, resultantes da ativação policlonal dos linfócitos B. Como resultado temos uma formação excessiva de anticorpos específicos e inespecíficos<sup>13-15</sup>. Sinais de ativação da cascata do complemento são observados em 70% dos pacientes estudados. Em 43,4% dos casos, havia queda simultânea das frações C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> e de CH<sub>100</sub>, sugerindo ativação da via clássica do complemento. Evidências de consumo de C<sub>3</sub> e C<sub>4</sub> foram também observadas em um paciente com calazar que apresentou quadro de insuficiência renal aguda<sup>16</sup>. A presença de imunocomplexos circulantes tem sido também descrita em pacientes com leishmaniose visceral<sup>15,17</sup>.

## NATUREZA DA PROTEINÚRIA

Foi considerada fisiológica uma excreção urinária de proteínas menor que 125mg/24h<sup>18</sup> e com menos de 30mg de albumina/24h<sup>19</sup>. Uma excreção aumentada de proteínas urinárias nos pacientes com calazar tem sido relatada com freqüência. Os pacientes em estudo foram divididos em dois grupos: grupo I, com níveis fisiológicos de albumina urinária, e grupo II, com níveis acima de 30mg/dia. O grupo I, com 70% dos portadores de calazar, apresentou proteinúria média de 121,4 ± 89,7mg/24h, sendo que 23,8% tiveram proteinúria acima de 150mg/24h. A fração albumina compreendia 11% da proteinúria, enquanto 89% era constituída de proteínas, que migraram com as diversas frações globulínicas. O grupo II apresentou uma proteinúria média de 511,4 ± 346,7mg/24h, correspondendo à fração albumina a 20,1% da proteinúria total e 79,9% às diversas frações globulínicas. Nas proteinúrias de origem tubular, a fração urinária correspondente à albumina compreendia 5 a 25% da proteína urinária total, sendo a proteinúria restante constituída de frações protéicas de baixo peso molecular (lisosima, transferrina, beta-2-microglobulina, cadeias leves de imunoglobulinas etc.), que estão presentes no plasma e, após sofrerem ultrafiltração glomerular, são deficientemente reabsorvidas pelos túbulos proximais lesados<sup>20</sup>. Essas proteínas de baixo peso molecular compõem mais de 50% da proteína excretada nas proteinúrias de origem tubular<sup>21</sup>. As dosagens urinárias de IgG mostraram para o grupo I uma média de 3,1 ± 0,4mg/24h, taxa bem próxima da excreção fisiológica de 3mg de IgG/24h<sup>22</sup>. O grupo II apresentou um valor médio de 12 ± 0,4mg/24h. Em 26,6% dos pacientes, os testes para a pesquisa da proteína de Bence-Jones foram positivos e a imunoelctrorese mostrou presença de quantidades elevadas de cadeias leves kappa e lambda, indicando que parte da curva da eletroforese correspondente às gamaglobulinas é constituída por cadeias leves de imunoglobulinas que, após ultrafiltradas, não sofreram reabsorção tubular proximal completa<sup>23</sup>. Pacientes com proteinúria tubular excretam quantidades consideravelmente maiores de cadeias leves que de IgG, enquanto os pacientes com proteinúria glomerular excretam mais IgG que cadeias leves<sup>24,25</sup>. A beta-2-microglobulina é uma cadeia leve de peso molecular de 11.800, livremente ultrafiltrada, componente da parede das células e que pertence à classe dos antígenos HLA. Todos os pacientes com calazar apresentaram concentrações elevadas de beta-2-microglobulina no soro, em conseqüência da maior produção de moléculas de beta-2-microglobulinas pelo organismo, em resposta aos fenôme-

nos inflamatórios, como ocorre em outras doenças de origem B linfocítica<sup>26</sup>. Nenhum paciente apresentou queda apreciável do *clearance* de creatinina, não sendo a elevação dos níveis séricos de beta-2-microglobulina devido a uma menor filtração glomerular. Um aumento da excreção urinária de beta-2-microglobulina tem sido interpretado como uma diminuição da capacidade de reabsorção tubular proximal<sup>27</sup>. Quantidades elevadas de beta-2-microglobulina na urina foram encontradas em 80% dos pacientes, que também excretavam quantidades aumentadas das frações alfa-1, alfa-2, beta e gamaglobulinas. Devido aos elevados níveis séricos de beta-2-microglobulina, temos um aumento da carga ofertada ( $P_{b2} \times C_{Cr}$ ) para a reabsorção tubular proximal. A porcentagem de reabsorção tubular de beta-2-microglobulina foi maior no grupo I que no grupo II, mostrando haver no segundo grupo maior grau de lesão tubular. Ao contrário, a fração de excreção urinária de beta-2-microglobulina foi mais baixa no grupo I. O *clearance* de beta-2-microglobulina (normal < 60µL/min) foi elevado em 80% dos pacientes. Também uma relação  $U_{albumina}/U_{beta-2-microglobulina}$  menor que 14 foi encontrada em 39% dos pacientes pertencentes ao grupo I. Todos esses dados são característicos de proteinúrias de origem tubular<sup>25,28</sup>, nas quais encontramos altos *clearances* de beta-2-microglobulina e *clearances* de albumina normais ou ligeiramente elevados. Em 23,3% dos pacientes, foram encontradas taxas urinárias normais de albumina e de beta-2-microglobulina, mostrando haver, nesses casos, um menor grau de lesão tubular. Assim, temos nos pacientes com calazar uma excreção urinária aumentada de beta-2-microglobulina, bem como de outras proteínas de baixo peso molecular, acompanhadas de pequenas taxas urinárias de albumina, características das proteinúrias de origem tubular<sup>21,24</sup>.

## ALTERAÇÕES DO EQUILÍBRIO ÁCIDO-BÁSICO

Alcalose respiratória (grupo A) foi observada em 73% dos pacientes com calazar e acidose metabólica em 27%. Febre diária e oscilante, às vezes próxima a 39°C, e anemia foram fatores importantes no quadro de alcalose respiratória encontrada nos pacientes estudados. Um quadro histopatológico de pneumonite intersticial foi descrito em pacientes necropsiados e é achado freqüente durante a fase ativa da evolução da leishmaniose visceral<sup>1,29</sup>. Pneumonite intersticial foi observada em 76,9% dos casos de um grupo de pacientes estudados em material de necropsia. Nos pulmões, havia proeminência do interstício e espessamento dos septos interalveolares por infiltrado infla-

matório constituído por macrófagos, linfócitos e monócitos<sup>30</sup>. Estudos em cães naturalmente infectados provenientes de zonas endêmicas mostraram uma freqüência de pneumonia intersticial em 80,5% dos casos<sup>31</sup>. Disfunção hepática grave tem sido relatada como causa importante de alcalose respiratória, porém os pacientes estudados tinham comprometimento leve ou moderado da função hepática, com tempos de protrombina acima de 65%. Também não tem sido freqüente o achado de grau acentuado de comprometimento hepatocelular, sendo o citoplasma das células de Kupffer e os espaços perissinusoidais os locais de prevalência do parasitismo das leishmânias<sup>32</sup>. Em 68% dos pacientes estudados havia associado ao quadro primário de alcalose respiratória um componente de alcalose metabólica relacionado à depleção de volume extracelular, secundário a anemia, hiponatremia, hipoalbuminemia e perdas de fluidos digestivos, comuns nos pacientes com calazar. A favor da contração de volume, temos os níveis elevados de renina plasmática em 79% dos pacientes estudados. Hipoalbuminemia, diminuindo o volume efetivo circulante, bem como a hipotensão arterial constante nos pacientes com calazar atuam como elementos importantes de ativação do sistema renina-angiotensina e aumento da reabsorção tubular de sódio e água<sup>33</sup>. Por meio de biópsias de jejuno<sup>12</sup>, foi demonstrada a presença de edema e infiltrado inflamatório das vilosidades intestinais, contendo plasmócitos, linfócitos e macrófagos densamente parasitados, promovendo o aparecimento de uma enteropatia com diarreia, perda de proteínas e eletrólitos, que contribuem para a hipoalbuminemia e conseqüente contração de volume. O potássio sérico foi mais baixo nos pacientes com quadros de alcalose respiratória e metabólica. Hipocalcemia e potássio urinário elevado (> 20mmol/L) foram observados em 29,6% dos casos, evidenciando uma perda renal de potássio<sup>34</sup>. Pacientes com excreções baixas de potássio urinário (< 20mmol/dia) podem ter maior depleção de potássio corpórea ou a hipocalcemia decorrer de perdas extra-renais<sup>35</sup>. Níveis séricos de potássio abaixo de 4mmol/L têm mostrado correlação com depleção de potássio corpórea<sup>36</sup>. Depleção de potássio é fator importante para a manutenção do quadro de alcalose metabólica e, ao ativar a produção urinária de  $\text{NH}_4^+$ , intensifica a reabsorção tubular de bicarbonato, com conseqüente elevação do bicarbonato plasmático<sup>37</sup>. Acidose metabólica (grupo II) foi encontrada em 27% dos pacientes, tendo todos *clearances* de creatinina normais, não sendo, portanto, a acidose metabólica decorrente de uma queda da filtração glomerular. Em um estudo de 50

portadores de leishmaniose visceral<sup>10</sup>, foi encontrado defeito de acidificação urinária em 66% dos pacientes, indicando a existência, nesse grupo, de uma forma incompleta de acidose tubular renal distal. Acidose tubular proximal<sup>38</sup> e acidose tubular renal distal<sup>39</sup> têm sido descritas também em pacientes que excretam quantidades aumentadas de cadeias leves na urina. O teste para pesquisa de proteína de Bence-Jones em 12,7% dos casos foi positivo. Trabalhos mostram que o grau de positividade está relacionado à concentração de cadeias leves na urina<sup>40</sup>. O ânion *gap* do plasma permaneceu dentro da faixa de normalidade, tanto nos pacientes com alcalose respiratória como naqueles com acidose metabólica. Assim, a acidose metabólica nos pacientes com calazar pode ser devida à perda de bases por via digestiva e/ou a uma incapacidade de os túbulos renais secretarem  $\text{H}^+$  e reabsorverem bicarbonato. Valores baixos de ânion *gap* só foram encontrados em alguns pacientes com quadro de acidose metabólica. Os pacientes com quadros de alcalose respiratória apresentaram valores elevados de ânion *gap*, devido à maior freqüência de hipocloremia nesses pacientes. A alcalose respiratória, aumentando as cargas elétricas negativas da albumina, tende a elevar o ânion *gap*. Ao contrário, nos pacientes que apresentam queda do ânion *gap*, temos os mais baixos níveis de albumina e as mais elevadas taxas de gamaglobulinas séricas (IgG), ambos contribuindo para baixar o ânion *gap*<sup>34,41</sup>. Os pacientes com acidose metabólica apresentaram também fatores que influenciam antagonicamente sobre os níveis do ânion *gap*. Esses pacientes possuem os mais baixos níveis séricos de bicarbonato e de cálcio, favorecendo a elevação do ânion *gap*. A hiponatremia foi mais intensa nos pacientes com acidose metabólica, contribuindo em associação com a hipoalbuminemia e a hiper-gamaglobulinemia para a redução do ânion *gap*. Também, alguns pacientes com quadro de acidose metabólica apresentam valores baixos de ânion *gap* devido à hiponatremia e às concentrações plasmáticas normais de cloro e cálcio, além dos altos níveis de gamaglobulinas. Pacientes com diarreia crônica, devido à doença jejunal, mostram grandes perdas diárias de eletrólitos, que levam a quadros de acidose metabólica, depleção de potássio e contração de volume<sup>42</sup>. A excreção urinária de acidez titulável foi baixa nos dois grupos estudados. Baixa acidez titulável foi encontrada nos portadores de acidose metabólica, mostrando haver um déficit na capacidade de acidificação urinária. Os pacientes com calazar apresentaram excreção urinária de fósforo acima de 500mg/24h, cifra suficiente para uma boa forma-

ção de acidez titulável, mesmo em pacientes cronicamente espoliados<sup>33,43</sup>. Pacientes com acidose metabólica secundária a perdas gastrintestinais apresentam, como mecanismo de defesa, secreção elevada de amônia urinária, muitas vezes acima de 200mmol/24h, tornando-se, ao mesmo tempo, a urina intensamente ácida. A carga elétrica urinária  $[Na^+] + [K^+] - [Cl^-]$  dos pacientes com quadros de acidose metabólica mostra valores positivos, indicando haver, nesses pacientes, um defeito na produção tubular de amônia, caracterizando um quadro de acidose tubular renal distal<sup>34,37,44,45</sup>.

Os pacientes com acidose metabólica formaram urinas de pH médio em torno de 6,1, não mostrando diferença em relação àqueles com alcalose. A diminuição da capacidade de acidificação urinária atua como fator importante de perda de bases, depleção de volume extracelular e menor produção tubular de amônia.

### ACIDIFICAÇÃO URINÁRIA

Os pacientes com calazar foram submetidos ao clássico teste de acidificação urinária descrito por Wrong e Davies<sup>46</sup>. Após o teste, 53,8% dos pacientes desenvolveram acidose metabólica com valores de  $[H^+] > 42nmol/L$ . Antes do teste, 26,9% deles apresentavam quadro de acidose metabólica e, após a sobrecarga ácida, mais 23% dos pacientes desenvolveram quadro de acidose metabólica, com queda do pH, consumo de bicarbonato e elevação de  $[H^+]$  no sangue. A terceira amostra de urina, colhida da sexta à oitava hora após a administração do cloreto de amônio, mostra que 68% dos pacientes não conseguiram diminuir o pH urinário a cifras inferiores a 5,5 e foram incapazes de elevar a acidez titulável a valores acima de 25 $\mu$ mol/min. Em 32,6%, a produção de amônia não atingiu níveis superiores a 35 $\mu$ mol/min. Esses dados mostram haver um quadro de acidose tubular renal distal em 68% dos pacientes com calazar, sendo que 44,6% já se achavam em acidose metabólica, demonstrando a presença de uma forma completa de acidose tubular renal distal. Em 23,4% dos pacientes, ocorreu acidose metabólica após receberem uma sobrecarga ácida, caracterizando um grupo portador de uma forma incompleta de acidose tubular renal distal.

### FILTRAÇÃO GLOMERULAR

A filtração glomerular nos pacientes com calazar manteve-se dentro da faixa de normalidade em 76,9% dos casos. Em 23,1% dos pacientes, observou-se queda de 40 a 60% da filtração glome-

ular. Dois fatores explicam uma queda de filtração glomerular: 1<sup>o</sup>) em 11 pacientes biopsiados foram encontrados glomérulos normais em 18,2% dos casos; glomerulonefrite proliferativa mesangial (63,6%), caracterizada por proliferação de células e aumento de matriz mesangial com alças capilares de aspecto normal; glomerulonefrite membranoproliferativa em 18,2%, com proliferação de células mesangiais, aumento de matriz e imagens de duplo contorno na coloração pela prata metenamina. Dois pacientes tinham crescentes epiteliais e fibroepiteliais com focos de atrofia tubular. Nefrite intersticial focal constituída de linfócitos e plasmócitos, comprometendo a zona cortical e partes da medula renal, esteve sempre presente; 2<sup>o</sup>) o quadro de depleção de volume extracelular resultante dos fatores anteriormente descritos pode contribuir para uma queda da filtração glomerular. Em 36% dos pacientes foram observados *clearances* de creatinina acima de 140mL/min/1,73m<sup>2</sup>, correspondendo aos pacientes com os mais baixos níveis de albumina sérica. Vasodilatação renal devido à hipertermia e/ou possivelmente níveis elevados de prostaglandinas, produzidas pela presença de quadro inflamatório generalizado, inclusive resultante do próprio quadro de nefrite intersticial, podem desempenhar papel relevante na manutenção da hemodinâmica renal durante a evolução da doença.

### CONCENTRAÇÃO URINÁRIA

Hiponatremia e hiposmolalidade séricas estiveram presentes em mais de 90% dos pacientes. Maior reabsorção de água ao nível do túbulo distal e do coletor pode ser um fator importante de hiponatremia e hiposmolalidade, em consequência da contração de volume intravascular, estímulo de barorreceptores e receptores de volume, mantendo secreções elevadas de arginina-vasopressina, mesmo em presença de hiponatremia<sup>47</sup>. Os pacientes com calazar foram submetidos ao teste de concentração urinária de Volhard, com restrição hídrica durante 24 horas, recebendo cada paciente 5UI de tanato de pitressina em óleo por via subcutânea. A osmolalidade sérica média foi de  $269 \pm 8,3mOsm/kg H_2O$ . A osmolalidade plasmática calculada ( $2Na^+ + uréia mg/dL / 6 + glicose mg/dL / 18$ ) mostrou resultados semelhantes:  $270,2 \pm 8,9mOsm/kg H_2O$ , indicando tratar-se de uma hiponatremia verdadeira. Incapacidade de elevar a osmolalidade urinária a valores iguais ou maiores que 800mOsm/kg H<sub>2</sub>O foi observada em 68% dos pacientes com calazar, sendo baixa a relação  $U_{osm} / P_{osm}$ , com média de  $2,7 \pm 0,4$ .

## DISFUNÇÃO TUBULAR

Outras alterações importantes da função tubular podem ser detectadas nos pacientes com calazar, além das relacionadas à reabsorção de moléculas protéicas, acidificação e concentração urinárias. Hiponatremia ( $\text{Na}^+ < 135\text{mmol/L}$ ) foi observada em 90,3% dos pacientes e hipocalcemia ( $\text{K}^+ < 3,5\text{mmol/L}$ ), em 21,1%. A excreção urinária média de sódio dos pacientes com calazar foi de  $119\text{mmol}/24\text{h}$  ( $84\text{mmol/L}$ ), e a de potássio, de  $31,6\text{mmol}/24\text{h}$  ( $22,4\text{mmol/L}$ ). Em 75% dos pacientes foram encontradas hiponatremia, hiposmolalidade plasmática e excreções urinárias de sódio acima de  $20\text{mmol/L}$  e de potássio maior que  $15\text{mmol/L}$ , caracterizando uma perda renal de sódio e potássio<sup>34</sup>. Perda renal de potássio foi também evidenciada em 15,3% dos pacientes que apresentaram hipocalcemia e excreção urinária de potássio maior que  $20\text{mmol}/24\text{h}$ . A fração de excreção de sódio manteve-se menor que 1% em 86,6% dos casos, talvez por uma menor oferta de sódio ao túbulo proximal ( $C_{\text{cr}} \times P_{\text{Na}^+}$ ) ou maior reabsorção distal<sup>48</sup>. Vias adicionais de perdas de sódio e potássio fazem-se por via digestiva e sudorese, contribuindo para a queda do sódio sérico. O potássio sérico dos pacientes em alcalose ( $3,7 \pm 0,5\text{mmol/L}$ ) foi menor que o dos pacientes em acidose metabólica ( $4,0 \pm 0,3\text{mmol/L}$ ), devendo refletir uma maior depleção de potássio no primeiro grupo. Hipocalcemia foi observada em 21,1% dos pacientes com calazar e todos eram portadores de quadros mistos de alcalose respiratória e metabólica. Hipocalcemia e excreção urinária de potássio maior que  $20\text{mmol}/24\text{h}$  foram observadas em 15,3% dos pacientes, mostrando ser a perda renal uma das causas da hipocalcemia. Uma fração de excreção de potássio maior que 10% foi encontrada em 53% dos portadores de hipocalcemia. A contração de volume e o estímulo do sistema renina-angiotensina, com aumento da secreção distal de  $\text{K}^+$ , bem como um defeito de reabsorção tubular proximal de glicose, com diurese osmótica, podem ter efeitos importantes na espoliação de potássio. A presença de acidose tubular distal, com aumento de pH intratubular distal, também pode atuar, provocando perda renal de  $\text{K}^+$ . Glicosúria acima de  $200\text{mg}/24\text{h}$  foi observada em 38,4% dos pacientes, todos com glicemia normal em jejum, indicando a presença de um defeito de reabsorção tubular proximal de glicose. Hipoglicemia foi encontrada em 5,7% dos pacientes. Defeito de reabsorção tubular proximal de ácido úrico foi observado em 55,7% dos pacientes com calazar. O *clearance* médio de ácido úrico foi de  $15,6 \pm 8,7\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ , estando elevado em 55,7% dos pacientes. Em alguns pacientes, o *clea-*

*rance* de ácido úrico chegou a valores em torno de 40% do *clearance* da creatinina. A fração de excreção de ácido úrico mostrou-se elevada em 61,5% dos casos, considerando-se normal a faixa de 7 a 12%<sup>49</sup>. Hipouricemia, presente em 8,5% dos pacientes, associada a hiponatremia, poderia sugerir uma síndrome de secreção inadequada de hormônio antidiurético, porém as evidências clínicas a favor de depleção de volume afastam essa hipótese. Não foram observadas alterações na reabsorção tubular de aminoácidos por meio da cromatografia urinária. A reabsorção tubular de fosfato média foi de 87% (normal de 80 a 97%)<sup>50</sup>, estando acima de 80% em 91,4% dos casos. Com o uso do nomograma de Bijvoet<sup>51</sup>, correlacionando-se o fósforo sérico com a concentração de limiar renal de fosfato (*renal threshold phosphate*), encontramos valores que indicam uma reabsorção tubular máxima de fosfato: a relação entre a velocidade máxima da reabsorção tubular renal de fosfato com a velocidade de filtração glomerular ( $T_m\text{PO}_4/\text{GFR}$ ) =  $3,3\text{mg}/100\text{mL FG}$  (normal de 2,5 a  $4,2\text{mg}/100\text{mL}$ ). O cálcio sérico total foi baixo em 61,5% dos pacientes, e o cálcio iônico, em 56,6%. A queda do cálcio sérico total decorreu da diminuição da fração ligada à albumina, que se acha baixa em 98% dos pacientes. Uma fração de excreção de cálcio acima de 2%<sup>52</sup> foi observada em 30,7% dos pacientes. Hipercalcúria foi encontrada em 30,7% dos pacientes ( $U_{\text{Ca}^{++}} > 4\text{mg}/\text{kg}$  de peso) e em 26,9% a hipercalcúria estava associada a um quadro misto de alcalose respiratória e metabólica. Hiponatremia, hiperreninemia, hipomagnesemia e excreções urinárias aumentadas de sódio, cloro, potássio e magnésio sugerem a presença de uma síndrome Bartter *like*, embora a hipocalcemia não seja constante. Esses dados indicam um defeito de reabsorção no ramo espesso da alça de Henle, com diminuição da reabsorção de cloro, sódio, potássio e água e com queda secundária na reabsorção de  $\text{Ca}^{++}$  e  $\text{Mg}^{++}$ . Ocorrem perdas de água e eletrólitos urinários (cloro, potássio, cálcio e magnésio), contribuindo para contração de volume, estímulo do sistema renina-angiotensina e alcalose metabólica. A menor reabsorção tubular de cloro e sódio interfere com o mecanismo de contracorrente medular, determinando queda do poder de concentração urinária. Hipomagnesemia foi encontrada em 40,3% dos pacientes, sendo a média do magnésio plasmático de  $1,6\text{mg}/\text{dL}$ . Hipermagnesúria e perda renal de magnésio foram demonstradas por meio de uma concentração urinária média de  $\text{Mg}^{++}$  de  $6\text{mg}/\text{dL}$  ou de  $87,4\text{mg}/24\text{h}$ , e uma fração de excreção de magnésio de  $4,2 \pm 1,8\%$ . Baixos níveis de PTH (hormônio da paratireóide) sérico foram encon-

trados em 67,3% dos pacientes, estando em 40% associados a valores baixos de magnésio plasmático. A taxa média de PTH foi de  $10,2 \pm 8,1$  pg/mL. Hipomagnesemia e depleção intracelular de magnésio têm sido descritas associadas a um defeito na secreção de PTH<sup>53,54,55</sup>, constituindo uma síndrome de hipocalcemia, hipocalemia, hipercalcúria e aumento da reabsorção tubular de fosfato. Estudos experimentais têm mostrado a normalização da secreção de PTH após correção da depleção de magnésio. Alcalose respiratória tem sido também correlacionada com defeito na secreção de PTH<sup>56</sup>. Taxas elevadas de cortisol matinal foram encontradas em 20% dos casos. Um aumento da excreção urinária diária de 17-hidroxiesteróides foi observado em 66% dos pacientes e de 17-cetoesteróides em 26%. Níveis altos de renina plasmática foram encontrados em 73% dos casos, enquanto a aldosterona plasmática só se elevou em 23% dos pacientes. Trabalhos de necropsia têm mostrado parasitismo intenso das adrenais, chegando a zona glomerulosa a ser formada por apenas uma fina camada de células. O gradiente trans-tubular de potássio ( $G_{TK} = U_{K+}/U_{osm}/P_{osm}/P_{K+}$ )<sup>57,58</sup> calculado em 30 pacientes mostrou um valor médio de  $4,0 \pm 2,1$ , indicando baixo nível de aldosterona, atuando no túbulo coletor distal. Esse dado se correlaciona com a baixa taxa sérica de aldosterona encontrada nesses pacientes ( $5,4 \pm 3,6$  ng/dL). Valores do  $G_{TK}$  menores que 2,5 em 10% dos pacientes sugerem ausência de ação mineralocorticóide. Hipocalemia e provável depleção de potássio podem, por ação local nas adrenais, bloquear a produção de aldosterona em oposição ao estímulo do sistema renina-angiotensina. Níveis normais ou elevados de cortisol sérico nos pacientes com calazar afastam a hipótese de insuficiência supra-renal primária.

### CONCLUSÕES

No calazar temos alterações renais secundárias à disfunção imunológica, com desenvolvimento de quadros variados de glomerulonefrite e nefrite intersticial.

Vários trabalhos têm mostrado a presença de nefrite intersticial em animais de laboratório e em pacientes com calazar, seja por biópsia, seja por necropsia<sup>9,16,59,60,61</sup>. A característica mais marcante dessa nefrite intersticial é o comprometimento predominante da zona cortical, caracterizada por edema e infiltrado linfoplasmocitário peritubular. Proteinúria de origem tubular e distúrbios tubulares têm sido freqüentemente encontrados em pacientes com nefrite intersticial de várias etiologias<sup>7,62,63</sup>. Alterações da função tubular têm tam-

bém sido descritas com freqüência em portadores de hipergamaglobulinemia<sup>64,65</sup>. A eliminação urinária de quantidades aumentadas de cadeias leves tem sido correlacionada com alterações da função tubular<sup>38,65,66,67</sup>, e a perfusão de túbulos isolados com soluções contendo cadeias leves e beta-2-proteínas tem mostrado ação tóxica direta das cadeias leves sobre as células tubulares, comprometendo o transporte de água, cloro, glicose e interferindo na própria atividade metabólica das células tubulares proximais<sup>39</sup>. Sendo a reabsorção de cálcio e magnésio um processo passivo criado pela reabsorção ativa de cloreto de sódio no ramo ascendente da alça de Henle, maior produção de  $PGE_2$  pelas células tubulares decorrente do quadro inflamatório peritubular pode agir bloqueando a reabsorção de NaCl a esse nível, exercendo papel importante nas perdas renais de sódio, potássio, cálcio, magnésio e água. Níveis altos de prostaglandinas poderiam também, por vasodilatação aferente, manter elevada filtração glomerular e perfusão renal adequada, mesmo diante de níveis altos de arginina-vasopressina, angiotensina, noradrenalina e outras substâncias vasopressoras, explicando parte do quadro de hipotensão arterial encontrado em todos os pacientes com calazar.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BADARÓ R, DUARTE MIS: Leishmaniose visceral (Calazar), em *Tratado de Infectologia*, editado por Veronesi R, Focaccia R, São Paulo, Ateneu, 1999, pp 1234-1259.
2. POLI A, ABRANO F, MANCIANTI F, et al: Renal involvement in canine leishmaniasis. A light microscopic, immunohistochemical and electron-microscopic study *Nephron* 57:444-452, 1991.
3. TAFURI WL, MICHALICK MSM, DIAS M, et al: Estudo ao microscópio óptico e eletrônico do rim de cães natural e experimentalmente infectados com *Leishmania chagasi*. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 31:139-145, 1989.
4. ANDRADE ZA, ANDRADE SG: Alguns novos aspectos da patologia do calazar (Estudo morfológico de 13 casos necropsiados). *Rev Inst Med Trop São Paulo* 38:259-266, 1996.
5. ANDRADE ZA, IABUKI K: A nefropatia do calazar. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 14:51-54, 1972.
6. BRITO T, HOSHINO-SHIMIZU S, AMATO NETO V, et al: Glomerular involvement in human kala-azar. A light immunofluorescent, and electro microscopic study based on kidney biopsies. *Am J Trop Med Hyg* 24:9-18, 1975.
7. MARTINELLI R, LOURENÇO I, ROCHA H: Absence of clinical abnormalities suggesting renal involvement during long-term course of visceral leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Tropical* 19:209-212, 1986.
8. PRASAD IS, SEM S, GANGULY SK: Renal involvement in kala-azar. *Indian J Med Res* 95:43-46, 1992.
9. WEISINGER JR, PINTO A, VELAZQUEZ GA, et al: Clinical and histological kidney involvement in human kala-azar. *Am J Trop Med Hyg* 27:357-359, 1978.
10. DUTRA M, MARTINELLI R, CARVALHO EM, et al: Renal involvement in visceral leishmaniasis. *Am J Kidney Dis* 6:22-27, 1985.



11. IMFERMAN A: Comprometimento visceral na leishmaniose visceral americana. Tese de Mestrado da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1990.
12. MUIGAI R, SHAUNAK S, GATEI DG, et al: Jejunal function and pathology in visceral leishmaniasis *Lancet* 2:476-479, 1983.
13. BARRAL-NETO M, BADARÓ R, FALCOFF R, et al: Tumor necrosis factor in human visceral leishmaniasis. *J Infect Dis* 163:853-857, 1991.
14. CAMPOS NETO A, BUNN-MORENO MM: Polyclonal B cell ativation in hamsters infected with parasites of the genus *Leishmania*. *Infect Immun* 31:871-876, 1982.
15. GALVÃO-CASTRO B, SÁ FERREIRA JA, MARZOCHI KF, et al: Polyclonal B cell ativation, circulating immune complexes and autoimmunity in human american visceral leishmaniasis. *Clin Exp Immunol* 56:58-66, 1984.
16. CARAVACA F, MUÑOZ A, PIZARRO JL, et al: Acute renal failure in visceral leishmaniasis. *Am J Nephrol* 11:350-352, 1991.
17. CAMPOS NETO A, BUNN-MORENO MM: Polyclonal B cell ativation in hamsters infected with parasites of the genus *Leishmania*. *Infect Immun* 31:871-876, 1982.
18. LEMAN J, DOUMAS BT: Proteinuria in health and disease assessed by measuring in urinary protein/creatinine ratio. *Clin Chem* 33/2:297-299, 1987.
19. SHIHABI ZK, KONEN J C, O'CONNOR ML: Albuminuria vs urinary total protein for detecting chronic renal disorders. *Clin Chem* 37:621-624, 1991.
20. BERGAARD I: Study of the plasma proteins in normal human urine. *Clin Chim Acta* 6:413-429, 1961.
21. HALL CL, HARDWICKE J: Low molecular weight proteinuria. *Ann Rev Med* 30:199-211, 1979.
22. STEVENSON GT: Further studies of the gamma-related proteins of normal urine. *J Clin Invest* 41:1190-1198, 1962.
23. GRANT GH: The proteins of normal urine. II. From the urinary tract. *J Clin Pathol* 12:510-517, 1959.
24. PETERSON PA, BERGGARD I: Urinary immunoglobulins components in normal and glomerular proteinuria: quantities and characteristics of free light chains, IgG, IgA and Fcγ fragment. *Eur J Clin Invest* 1:255-264, 1971.
25. PETERSON PA, EVRIN PE, BERGGARD I: Differentiation of glomerular, tubular and normal proteinuria. *J Clin Invest* 48:1189-1198, 1969.
26. WALDMAN TA, STROBER W: Metabolism of immunoglobulins. *Prog Allergy* 13:1-110, 1969.
27. FLYNN FV, PLATT HS: The origin of the proteins excreted in tubular proteinuria. *Clin Chim Acta* 21:377-399, 1968.
28. CREECH JM, KEKWICK RA, FLYNN FV, et al: An ultra-centrifuge study of urine proteins with particular reference to the proteinuria of renal tubular disorders. *Clin Chim Acta* 8:406-414, 1963.
29. RASO P, SIQUEIRA JT: Subsídio ao conhecimento da anatomia patológica da leishmaniose visceral com especial referência às lesões pulmonares e cardíacas. *Hospital* 65:145-163, 1964.
30. DUARTE MIS, MATTIA VRL, CORBETT CEP: Interstitial pneumonitis in visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 83:73-76, 1989.
31. DUARTE MIS, LAURENTI MD, BRANDÃO NUNES VL: Interstitial pneumonitis in canine visceral leishmaniasis. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 28:431-436, 1986.
32. DUARTE MIS, COBERT CEP: Histopathological patterns of the liver involvement in visceral leishmaniasis. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 29:131-136, 1987.
33. KLAHR S, ALLEYNE GAO: Effects of chronic protein-caloric malnutrition on the kidney (editorial) 3:129-141, 1973.
34. HALPERIN ml, GOLDSTEIN MB: *Metabolic Alkalosis. Fluid, Electrolyte and Acid-base Physiology. A Problem Based Approach* (3<sup>rd</sup> ed) Philadelphia, WB Saunders Co, 1999.
35. WEINER I, WINGO CS: Hypokalemia: consequences, causes and correction. *J Am Soc Nephrol* 8:1179-1188, 1987.
36. STERNS RH, COX M, FEIG PU, et al: Internal potassium balance and the control of the plasma potassium concentration. *Medicine* (Baltimore) 60:339-354, 1981.
37. Du BOSE Jr TD: Acid-base disorders, in *Brenner & Rector's The Kidney* (6<sup>th</sup> ed), edited by Brenner BM, Philadelphia, WB Saunders Co., 2000, pp 925-997.
38. KAMM DE, FISCHER MS: Proximal renal tubular acidosis and Fanconi syndrome in a patient with hypergammaglobulinemia. *Nephron* 9:208-219, 1972.
39. SMITHLINE N, KASSIRER JP, COHEN JJ: Light-chain nephropathy: renal tubular dysfunction associated with light-chain proteinuria. *N Engl J Med* 294:71-74, 1976.
40. WEISS JH, WILLIAMS RH, GALLA JH, et al: Pathophysiology of acute Bence Jones protein nephrotoxicity in the rat. *Kidney Int* 20:198-210, 1981.
41. MURRAY T, LONG W, NARINS RG: Multiple myeloma and the anion gap. *N Engl J Med* 292:574-575, 1975.
42. TERE E TM, MIRABAL FONT E, ORTIZ A, et al: Stool losses and acidosis in diarrheal diseases of infancy. *Pediatrics* 36:704-713, 1965.
43. KLAHR S, TRIPATHY K, LOTERO H: Renal regulation of acid-base in malnourished man. *Am J Med* 48:325-331, 1970.
44. BATTLE DC, HIZON M, COHEN E, et al: The use of the urinary anion gap in the diagnosis of hyperchloremic metabolic acidosis. *N Engl J Med* 318:594-599, 1988.
45. GODSTEIN MB, BEAR R, RICHARDSON RM, et al: The urine anion gap: a clinically useful index of ammonium excretion. *Am J Med Sci* 292:198-202, 1986.
46. WRONG O, DAVIES HEE: The excretion of acid in renal disease. *Q J Med* 28:259-313, 1959.
47. BERL T, ROBERTSON GL: Pathophysiology of water metabolism, in *Brenner & Rector's The Kidney* (6<sup>th</sup> ed), edited by Brenner BM, Philadelphia, WB Saunders Co., 2000, pp 866-924.
48. WALKER WG, JOST LJ, JOHNSON JR, et al: Metabolic observations in salt wasting in a patient with renal disease. *Am J Med* 39:505-519, 1965.
49. WEINMAN EJ, EKNOYAN G, SUKI WN: The influence of the extracellular fluid volume on the tubular reabsorption of uric acid. *J Clin Invest* 55:283-291, 1975.
50. PITTS RF, ALEXANDER RS: The renal reabsorptive mechanism for inorganic phosphate in normal and acidotic dogs. *Am J Physiol* 142:648-662, 1944.
51. WALTON RJ, BIJVOET OLM: Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. *Lancet* 2:309-310, 1975.
52. SUKI WN, LEJDERER ED, ROUSE D: Renal transport of calcium, magnesium and phosphate, in *Brenner & Rector's The Kidney* (6<sup>th</sup> ed), Philadelphia, WB Saunders Co, 2000, pp 520-574.
53. ELISAF M, MILIONIS H, SIAMOPOULOS KC: Hypomagnesemic hypo-kalemia and hypocalcemia: clinical and laboratory characteristics. *Miner Electrolyte Metab* 23:105-112, 1997.
54. RUDE RK, OLDHAM SB, SINGER FR: Functional hypoparathyroidism and parathyroid hormone and-organ resistance in human magnesium deficiency. *Clin Endocrinol* 5:209-224, 1976.
55. RUDE RK, OLDHAM SB, SHERP CE, et al: Parathyroid hormone secretion in magnesium deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 47:800-806, 1978.
56. KRAPP R, JAEGER P, HULTER HN: Chronic respiratory alkalosis induces renal PTH-resistance, hyperphosphatemia and hypocalcemia in humans. *Kidney Int* 42:727-734, 1992.

57. ETHIER JH, KAMEL KS, MAGNER PO, et al: The transtubular potassium concentration in patients with hypokalemia and hyperkalemia. *Am J Kidney Dis* 15:309-315, 1990.
58. WEST ML, MARSDEN PA, RICHARDSON RM, et al: New clinical approach to evaluate disorders of potassium excretion. *Miner Electrolyte Metab* 12:234-238, 1986.
59. DUARTE MIS, SESSO A, BRITO T: Relationship between glomerular mesangial cell proliferation and amyloid deposition as seen by ultrastructural and morphometric analysis in experimental kala-azar hamster. *Am J Pathol* 92:85-98, 1978.
60. DUARTE MIS, SILVA MRR, GOTO H: Interstitial nephritis in human kalaazar. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 77:531-537, 1983.
61. NETO CG, NAVARRETE I, HABELA MA: Pathological changes in kidney of dogs with natural leishmania infection. *Vet Parasitol* 45:33-47, 1992.
62. COGAN MG: Tubulo interstitial nephropathies, a pathophysiologic approach. *West J Med* 132:134-140, 1980.
63. EKNOYAN G, Mc DONALD MA, APPE D, et al: Chronic tubulo-interstitial nephritis: correlation between structural and functional findings. *Kidney Int* 38:736-743, 1990.
64. MASON AMS, GOLDING PL: Hyperglobulinaemic renal tubular acidosis. A report of nine cases. *Br Med J* 3:143-146, 1970.
65. MORRIS RC, FUDENBERG HH: Impaired renal acidification in patients with hypergammaglobulinemia. *Medicine* (Baltimore) 46:57-69, 1967.
66. De FRONZO RA, COOKE R, WRIGHT JR, et al: Renal function in patients with multiple myeloma. *Medicine* (Baltimore) 57:151-166, 1978.
67. LINDSTROM FD, WILLIAMS Jr RC, SWAIM WR, et al: Urinary light-chain excretion in myeloma and other disorders. An evaluation of the Bence-Jones test. *J Lab Clin Med* 71:812-825, 1968.

*Agradecemos à*

*Prof<sup>a</sup> Dra. Elizabeth de Francesco Daher  
a valiosa participação e orientação nas diversas  
etapas da elaboração do trabalho Nefropatia do  
Calazar.*

## GLOMERULONEFRITE ASSOCIADA AO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA HUMANA

Omar da Rosa Santos



### CONCEITO

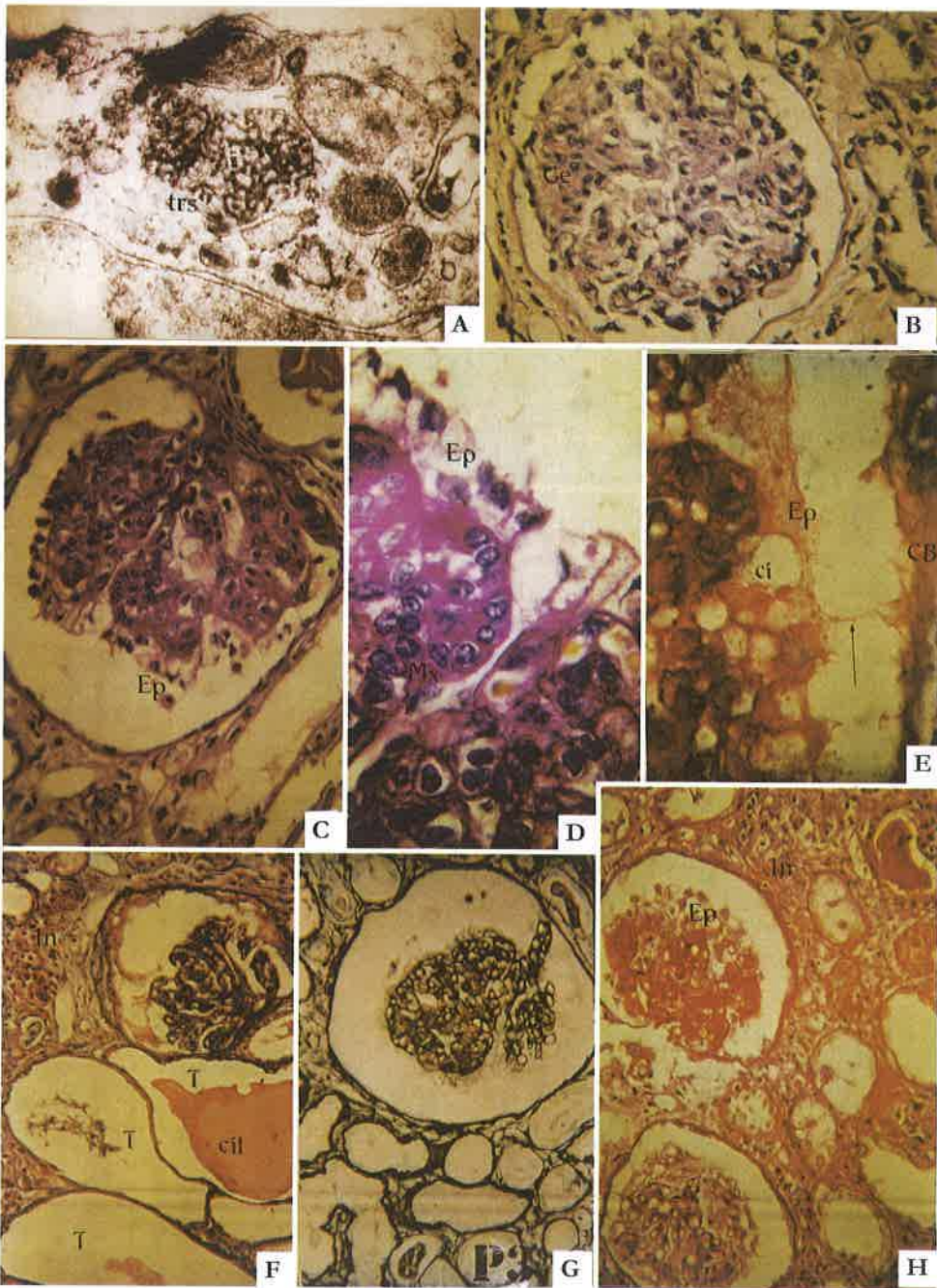
O envolvimento dos rins na infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida humana (HIV) nos ofereceu a oportunidade de analisar a questão na população que ocorreu a um hospital geral; pudemos realizar algumas observações clínico-patológicas e algumas revisões do assunto no curso dos últimos 15 anos, versando a insuficiência renal aguda<sup>1,2</sup> e as glomerulonefrites<sup>3-9</sup> vinculadas ao HIV, que nos seus aspectos clínico-patológicos, patogênicos e terapêuticos constituem o objeto do presente estudo.

Em 1983, um resumo de trabalho apresentado no Congresso da American Society of Nephrology descrevia uma nova nefropatia caracterizada por grave glomerulosclerose segmentar e focal (GESF) em 10 pacientes com a síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), dos quais nove com síndrome nefrótica com rápido curso para a insuficiência renal terminal, entre negros, a metade não-usuários de drogas intravenosas e sem outros fatores de risco para desenvolver nefropatia, identificados em uma série de 92 pacientes observada no Brooklyn, em New York, como descreve a publicação de Rao et al.<sup>10</sup>. Paralelamente, surgiram duas publicações: uma focalizando a diversidade das lesões glomerulares (GESF, 5; hiperplasia mesangial, 4; e outras), entre 36 pacientes, necropsiados ou biopsiados, de uma série de 75 doentes, na qual a proteinúria superior a 3g/24 horas foi verificada em 9% em Miami, por Pardo et al.<sup>11</sup>; a outra, de Gardenswartz et al.<sup>12</sup> descrevendo sete indivíduos com proteinúria superior a 2g/24h, 2 com GESF e 2 com hiperplasia mesangial, entre 32 pacientes com AIDS, tomando curso

formas heterogêneas de nefropatias. O espectro de lesões renais identificáveis nas necropsias<sup>13</sup> conduziu a duvidar da especificidade de uma lesão renal na AIDS, creditando-se-a a superinfecções, a medicamentos empregados, a drogas ilícitas intravenosas, ou considerando-a como epifenômeno ou decorrência do *background* genético dos pacientes afetados<sup>14</sup>.

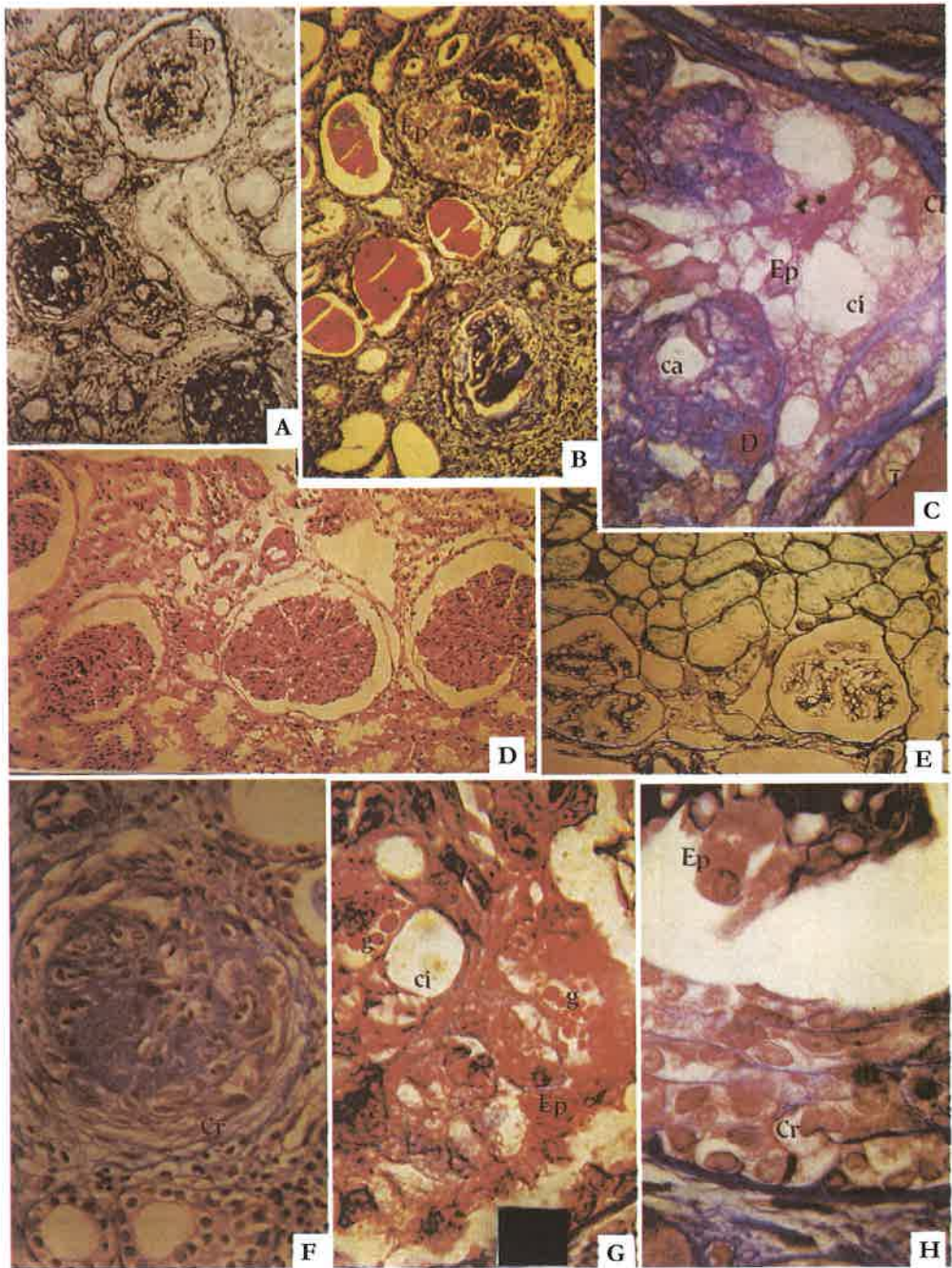
Ainda na década de 1980 tornou-se claro que a nefropatia associada ao HIV, em cerca da metade dos casos, surge antes que a AIDS se instale, sendo que em cerca de 20% das vezes ela é expressão única, precoce, que antecede qualquer manifestação clínica e sinaliza a vigência da infecção pelo HIV<sup>15-17</sup>, passando-se a denominá-la melhor de nefropatia associada ao HIV. As lesões sugestivas, tomadas de início como "glomerulares", cedo foram acrescidas da verificação do envolvimento tubulointersticial e enriquecidas com a identificação de marcadores ultra-estruturais sobremodo indicativos de glomerulonefrite distinta, que se assesta particularmente na nova nefropatia. O envolvimento dos vasos renais geralmente não existe ou é mínimo. Tratando-se então de uma glomerulonefrite, adotaremos a denominação glomerulonefrite associada ao HIV (GNHIV).

As observações histopatológicas pormenorizadas de D'Agati et al.<sup>18</sup> foram reunidas aos estudos de Chander et al.<sup>19</sup>, Cohen e Nast<sup>20</sup> e Soni et al.<sup>21</sup> e, enfim, sintetizadas por Bourgoignie e Pardo<sup>22</sup> nos achados patológicos diferenciados da GNHIV: 1. colapso dos tufo de capilares glomerulares (Fig. 14.1F, G e H); 2. "epiteliose visceral" (hipertrofia e vacuolização) glomerular (Fig. 14.1C, D, E, G e H; Fig. 14.2A, B e C); 3. dilata-



**Figura 14.1** – Casos de GNHIV com GESF (Tabela 14.1). **A)** Microscopia eletrônica no caso nº 1, mostrando-se célula endotelial com estruturas tuborreticulares (TRS) e degeneração mitocondrial (46.000x). **B a F)** Aspectos observados no caso nº 3. **B)** Biópsia renal, realizada em fase de insuficiência renal aguda, identifica glomerulonefrite proliferativa moderada com epitélio visceral hipertrófico já aderente à cápsula de Bowman em área que já configura glomerulosclerose (Ge) segmentar (PAS, 400x). **C a F)** Fragmento colhido *per-mortem* no oitavo mês de evolução. **C e D)** Colapso do tufo central, com notável proliferação mesangial (Mx) e epitélio visceral (Ep) exuberante, cuboidal, com vacúolos citoplasmáticos (PAS 400x, 1.000x). **D)** Observa-se que a proliferação mesangial se acompanha de produção exagerada de matriz, resultando em obliteração das luzes capilares. **E)** Grande aumento, mostrando que a glomerulosclerose, na fase inicial, é coroada por Ep hiperplástico e hipertrófico,

distendido, exibindo cistos (ci) interpedicelias e aderindo à cápsula de Bowman (CB) por tênues pontes citoplasmáticas (seta) (PAS, 1.000x). **F)** Colapso glomerular com glomerulosclerose, infiltrado intersticial (In), fibrose periglomerular e túbulos (T) com epitélio achatado, dilatados microcisticamente, contendo cilindros (cil). **G e H)** GESF grave (caso nº 7) com insuficiência renal de rápida progressão, mantido em diálise por quatro meses. **G)** Colapso global glomerular com aspecto de “balão apagado”, recoberto por epitélio vacuolado hipertrófico, o tufo capilar adere à cápsula de Bowman por uma pequena zona (prata-metamina, 400x); outros glomérulos, no mesmo caso **H)**, mostram, acima, glomerulosclerose no tufo colapsado, coroado por epitélio visceral (Ep) hipertrófico e vacuolizado; abaixo, colapso em fase menos avançada, aderente à cápsula por tênues pontes, interstício (In) com edema e infiltração celular e túbulos recobertos por epitélio simplificado e degenerado.



**Figura 14.2** – Casos de GNHIV. **A e C)** Correspondem ao caso nº 9 da tabela 14.1. **A)** Observa-se o aspecto geral de GESF grave com glomerúlos em diversas fases; acima, com colapso global e epitélio visceral (Ep) exuberante, os outros dois, escleróticos, com fibrose periglomerular, infiltração e fibrose intersticiais, envolvimento tubular notável (prata-metenamina, 160x). **B)** É notória a GESF grave com aspecto ubérrimo do epitélio visceral (Ep), acima, e crescente fibrocelular, abaixo; notável envolvimento tubulointersticial com infiltrado celular difuso e túbulos atróficos, dilatados, contendo cilindros (Masson, 160x). **C)** Observa-se encorquilhamento do tufo capilar, com capilares (ca) com luz diminuída, havendo depósitos **(D)** fucsínófilos subendoteliais e células do epitélio visceral (Ep) com rendilhado no citoplasma, havendo cistos (ci) e copiosa aderência à cápsula de Bowman (CB); abaixo, à direita, e acima percebem-se segmentos tubulares dilatados (T), com epitélio achatado, con-

tendo cilindros (Masson, 1.000x). **B e H)** Correspondem ao caso nº 10. **H)** Verifica-se crescente celular (Cr) em glomérulo onde a superabundância de epitélio visceral (Ep) e o crescente eram concomitantes (Masson, 1.000x). **D e E)** Correspondem a duas biópsias renais, com um ano de intervalo, realizadas no caso nº 10; paciente com GNHIV expressada como insuficiência renal aguda, com glomerulonefrite difusa proliferativa (HE, 160x), acompanhada por envolvimento tubulointersticial, em doente com sorologia para lues fortemente positiva. **E)** Aspecto predominante na biópsia renal evolutiva, evidenciando a resolução da glomerulonefrite proliferativa difusa (prata-metenamina, 160x). **F e G)** Correspondem ao caso nº 11; grave GNHIV conjugando GESF e glomerulonefrite crescêntica (Cr) (Masson, 400x). **G)** Focaliza segmento glomerular com epitélio visceral superabundante, contendo cistos (ci) interpedicelais com gotículas (g) de reabsorção protéica (Masson, 1.000x).

Tabela 14.1 – Dados demográficos e clínico-patológicos (GNHIV – Hospital Universitário Gaffréc e Guinle).

Idade	Sexo	Raça <sup>(*)</sup>	Proteinúria g/24h	Creatinina máxima (mg/dL)	GN/IR aguda	Doença renal	Pulsos	Sobrevida (meses)	HD
23	M	M	5,5	4,9		GESF (°)		3	
35	M	M	8,3	14,5	+ (°)	GESF (°)	MP	94 (°)	+
42	M	N	5,3	8,5	+ (°)	GESF (°)	MP	8 (°)	
36	M	M	3,2	0,9		LM		2	
41	F	N	4,0	0,9		IM		3	
38	M	N	4,3	9,6		GESF		6	
39	M	B	2,0	11,4	+	GESF (°)		4	+
19	M	M	3,6	3,0	+ (°)	GNPD (°)	MP	28 (°)	
37	F	N	8,7	9,0		GESF (°)		3	
32	F	N	5,0	4,0	+	GNPD (°)	CF	36 (°)	
35	F	N	5,5	11,0		GNPD (°)		1	+
37	M	N	6,0	9,0	+	GESF		6	+
40	F	N	5,7	4,5	+ (°)	GESF/PD (°)		30 (°)	+

(°): B = branco; M = mulato; N = negro; GESF = glomerulosclerose segmentar e focal; LM = lesão mínima; GNPD = glomerulonefrite proliferativa difusa; (°) = numerosos crescentes; MP = metilprednisolona; CF = ciclofosfamida; (°) = nefrite intersticial; HD = hemodiálise; GN/IR = glomerulonefrite com insuficiência renal aguda; (°) = glomerulonefrite sinalizadora da infecção; (°) = AZT (azatioprina).

ção tubular microcística, de todo o néfron, contendo cilindros gigantes (Fig. 14.1F; Fig. 14.2B); 4. simplificação focal do epitélio tubular (Fig. 14.1F); 5. inclusões tuborreticulares (TRS) (Fig. 14.1A), principalmente no endotélio e nos leucócitos infiltrantes.

A coexistência da soropositividade ou da AIDS com a insuficiência renal não é incomum; contudo, nem sempre se trata da clássica GNHIV, uma vez que o grau de suspeição clínica é preditor em não mais de 60% dos pacientes, havendo muitas situações em que a insuficiência renal aguda de múltiplas causas<sup>2</sup> está presente, além de a GNHIV poder expressar-se por quadros histopatológicos diferentes, incluindo a glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP), a glomerulonefrite pós-infecciosa, a nefrite intersticial alérgica etc.<sup>23,24</sup>. De tal modo, a realização da biópsia renal torna-se importante para a estratégia do tratamento<sup>25</sup>.

Outro aspecto relevante, reconhecido ultimamente, é o de que, com a reformulação dos critérios identificadores de AIDS<sup>26</sup>, verificou-se que a maioria dos pacientes desenvolveu a GNHIV em fases avançadas da infecção pelo HIV, quando a contagem<sup>27</sup> de células CD4+ já é inferior a 250/mm<sup>3</sup>, mesmo que os pacientes sejam ainda assintomáticos. O curso clínico da GNHIV para a insu-

ficiência renal crônica terminal (IRCT) pode ser muito agressivo, da ordem de seis meses, ou ter progressão mais lenta<sup>28</sup>.

A maior parte dos estudos norte-americanos iniciais proveio de centros urbanos na Costa Leste, mais de New York e de Miami, onde se tem descrito a GNHIV na maioria dos doentes nefróticos HIV-positivos, o que levou a exigir o teste sorológico para o HIV em todos os adultos jovens com síndrome nefrótica, enquanto nos centros da Costa Oeste, especialmente em São Francisco, onde a maioria dos doentes HIV-positivos eram homossexuais brancos, tal ocorrência era muito inferior. Conquanto a infecção pelo HIV seja cerca de três vezes mais comum entre brancos do que entre negros, nos EUA, Bourgoignie et al.<sup>15</sup>, analisando mais de 200 doentes com GNHIV, encontraram 90% de negros, 70% do sexo masculino e 50% de usuários de drogas ilícitas intravenosas. Contudo, comparando a etnia nos casos da literatura, verificaram que, entre os casos de GNHIV não-usuários de drogas intravenosas, a relação negros/brancos era de 12/1, superior à relação 5/1 encontrada entre os usuários de drogas intravenosas, o que aponta nítida predominância nos negros, independente do abuso de drogas ilícitas. Idêntica predominância constata-se entre crianças com infecção perinatal.

Igualmente, a GNHIV é mais grave nos negros, como evidencia o estudo epidemiológico de Bourgoignie et al.<sup>29</sup>, que comparou caucasianos, entre os quais  $\frac{3}{4}$  exibiam hiperplasia mesangial além de formas leves de GESF, com negros norte-americanos e caribenhos, entre os quais 55% ostentavam formas graves de GESF e, cerca de  $\frac{1}{4}$ , hiperplasia mesangial. A apresentação clínica, com proteinúria de grau nefrótico e insuficiência renal (creatinina sérica superior a 3mg/dL) foi, do mesmo modo, mais grave entre os negros. Embora o uso de tóxicos intravenosos constitua um fator de risco para nefropatia em cerca da metade dos casos de GNHIV, nos EUA, e descreva-se que a morfina, metabólito da heroína, provoque proliferação celular e aumento da síntese da matriz no mesângio, *in vitro*, convém acentuar que a GNHIV é descrita virtualmente entre todos os grupos sob risco de adquirir a infecção pelo HIV, incluindo aqueles em que o uso de tóxicos pode ser excluído com certeza. Com efeito, a incidência de GNHIV, nas séries estudadas por biópsia renal ou necropsia, varia de acordo com a origem geográfica, desde 1 até 10%, como revisto por D'Agati e Appel<sup>23</sup>, sem que se notem relações com a idade dos doentes, a duração da infecção pelo HIV ou as infecções oportunistas.

Embora a clássica GNHIV, com GESF, predomine nos adultos biopsiados, entre as crianças ela não se verifica em mais do que na metade dos casos, na experiência do grupo de Miami<sup>30</sup>, predominando a nefropatia entre as crianças negras e hispânicas, ocorrendo em aproximadamente 13% em uma série de 556 crianças HIV-positivo, sendo a gravidade do curso da insuficiência renal mais abrangida, tomando, em média, nove meses para atingir-se a falência renal. As biópsias renais nas crianças costumam demonstrar, pois, outras lesões além da GESF, como as glomerulopatias com proliferação mesangial e glomerulonefrites do tipo imunomediado. Na experiência do grupo de New York (Brooklyn), porém, é a GESF a expressão predominante entre as crianças infectadas verticalmente.

A GNHIV é um grave problema de saúde, como atestam os dados do CDC norte-americano que reuniu 295 casos em 1991 e 951 em 1996. Os programas de prevenção e tratamento da infecção pelo HIV com anti-retrovirais altamente efetivos reduziram a mortalidade devida à AIDS, embora o contrário se tenha verificado com relação à incidência de GNHIV, que é hoje a terceira causa de chegada à IRCT entre os negros de 20 a 64 anos nos EUA<sup>25,31</sup>. A prevalência de pacientes HIV-positivos sob diálise naquele país é atualmente da ordem de 1%<sup>32</sup>, alcançando porém porcentagens tão elevadas quanto 7 até 30% em algumas áreas urbanas em que a infecção é epidêmica.

A apresentação clínica clássica da GNHIV inclui proteinúria de grau nefrótico, hipoalbuminemia e edemas, coincidindo freqüentemente com a presença de insuficiência renal, embora até em 20% das vezes o *clearance* da creatinina possa estar preservado de início. Os edemas, não obstante, podem estar ausentes em uma razoável parcela dos casos, possivelmente em razão do envolvimento tubulointersticial, que promove depleção salina e previne a retenção de sódio. A instalação pode ser abrupta ou gradual, havendo casos com proteinúria subnefrótica acompanhada de microhematúria ou leucocitúria; a hematúria não é, porém, requisito para a suspeição. Com freqüência, a síndrome nefrótica toma curso sem a correspondente hipercolesterolemia, possivelmente pela baixa síntese hepática dos precursores lipoprotéicos. A hipertensão arterial, referida em cerca de 40% dos casos, tem sido dada como rara em diversas séries, mesmo entre doentes com insuficiência renal avançada. O curso para a insuficiência renal terminal foi notado como usualmente rápido, de cerca de três a quatro meses, de início, embora posteriormente se tenha identificado uma pequena parcela de pacientes, os hispânicos mais do que os negros, com discretas proteinúria/azotemia, que aumentam insidiosamente por vários meses, até um ano, antes de exibirem nefropatia florida. Convém a leitura dos relatos clínicos nas diversas séries (Lopes et al.<sup>3</sup>; Bourgoignie<sup>15</sup>; Soni et al.<sup>21</sup>; Rao et al.<sup>33</sup>; Bourgoignie et al.<sup>34</sup>; Glasscock<sup>35</sup>; Valeri e Neusy<sup>36</sup> etc.) e revisões (D'Agati e Appel<sup>23</sup>; Rao<sup>37</sup>; Kimmel<sup>38</sup>) para o exame do quadro clínico. O péssimo curso sob o tratamento dialítico, observado de início, levou a resistir à introdução do suporte dialítico da função renal; tornou-se claro, contudo, que a morte devida à inanição, às complicações infecciosas e neurológicas, principalmente, corre mais por conta do estado da infecção pelo HIV do que pela ocorrência da insuficiência renal.

Nos últimos anos, poucas características clínicas têm sido aduzidas à descrição clássica da GNHIV, que segue como, na sua modalidade mais típica, uma GESF com rápido curso para a IRCT. A disponibilidade do tratamento anti-retroviral tem oferecido melhor prognóstico para pacientes tratados com esquemas de alta eficácia<sup>39,40</sup>. Como a GNHIV se instala quase sempre com a infecção em fase já avançada<sup>27</sup>, recomenda-se a aplicação de tal tratamento de alta eficácia a todos esses casos<sup>41</sup>. A série francesa<sup>40</sup>, que estudou o prognóstico na GNHIV identificou cerca de 20% dos pacientes com mais de 200 CD4+/mm<sup>3</sup>, descreveu grave hipoalbuminemia e notou notável me-

lhora na sobrevida e verificou também que ela ocorreu em 46/102 pacientes que haviam recebido prévio tratamento anti-retroviral (geralmente AZT), sugerindo que tal tratamento apresenta valor preventivo limitado da nefropatia. Analisou separadamente os 15 pacientes que receberam corticosteróides, constatando sobrevida renal nitidamente superior entre estes, quer entre os doentes com *score* de gravidade da doença elevado, quer entre aqueles com *score* menor. Nesse estudo, de 102 pacientes provenientes de 18 hospitais, verificou que as sobrevidas dos pacientes aos 6 meses, 1 e 3 anos foram de 73, 55 e 38%, estando livres de diálise, respectivamente, 73, 60 e 18%, dados sem dúvida melhores do que aqueles das descrições de GNHIV há uma década ou mais. Aparentemente, os indicadores do melhor prognóstico são: dosagem de CD4+ conservada, menor creatinina sérica, menor proteinúria e hematócrito mais elevado.

Na GNHIV, geralmente as proteínas do sistema complemento conservam-se normais e existe uma elevação policlonal das imunoglobulinas, sendo a contagem de células CD4+ frequentemente reduzida, embora por vezes normal. Os rins, geralmente, conservam dimensões normais ou aumentadas, de 13 a 15cm de comprimento, exibindo hipercogenidade do córtex, independentemente do grau da proteinúria, conservando-se assim até as fases avançadas da insuficiência renal, devendo ser considerada a possibilidade de coincidência com amiloidose renal.

As divergências entre os dados provenientes de centros da Costa Oeste norte-americana, onde a GNHIV parecia rara e com expressão diferente e os relatos da Costa Leste e de Miami, aliados à dificuldade de distinguir a GNHIV da nefropatia da heroína, mais a dificuldade de identificá-la em algumas séries norte-americanas e européias, ensejaram levantar a questão da sua identidade própria<sup>14</sup>. Pesaram, contudo, os fatos de se desenvolver: um quadro clínico e uma história natural bem caracterizada nessa modalidade de glomerulonefrite (GN), sublinhada por uma conjugação de lesões glomerulares e tubulointersticiais diferentes; marcadores ultra-estruturais peculiares; indicação da participação do HIV-1 (presença de antígenos virais e amplificação do genoma viral nos rins)<sup>42,43</sup> na etiopatogenia; relatos oriundos de centros fora dos EUA<sup>44,45</sup>; verificação do envolvimento dos rins de recém-nascidos de mães infectadas e de parceiros sexuais de pacientes soropositivos; e obtenção de modelos experimentais de GNHIV<sup>38</sup> para corroborar as evidências da existência da nova nefropatia fundamentada em argumentos tão fortes quanto os que sustentam a individualidade de

numerosas outras categorias de nefropatias usualmente reconhecidas sem maior resistência. Novos e recentes dados, adiante discutidos, sugerem tal entendimento.

Desse modo, a GESF não é uma lesão específica e também não é a única forma de envolvimento glomerular na infecção pelo HIV, na qual se têm descritas nefropatias com lesões glomerulares mínimas e hiperplasia mesangial (especialmente nas necropsias), glomerulonefrites por imunocomplexos, GNMP ou membranosa, inclusive a glomerulonefrite por IgA, além da proliferativa e *lupus-like*. As lesões vasculares costumam faltar na GNHIV, exceto em alguns casos de microangiopatia trombocitopênica trombótica. Contudo, na maioria das análises clínico-patológicas, a GESF é a lesão glomerular predominante na GNHIV, então tipificada pelas cinco características anteriormente mencionadas.

A identificação de todos esses aspectos nas biópsias renais entre os 13 pacientes que compõem nossa experiência com GNHIV (Fig. 14.1A a H; Fig. 14.2A a H e Tabela 14.1) favorece sua identificação no Brasil<sup>3,4,46</sup>. Outros aspectos histopatológicos, como a hiperplasia mesangial (Fig. 14.1C e D) e o infiltrado intersticial celular (Fig. 14.2B) precoces, os depósitos mesangiais de IgM, C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub> e imunoglobulinas/albumina no epitélio visceral glomerular, no espaço de Bowman e nos cilindros, nos estudos com imunofluorescência, e nos dados da microscopia eletrônica, que incluem o encarquilhamento da membrana basal glomerular, o achatamento dos pedicelos, nos depósitos mesangiais densos, na degeneração da cromatina nuclear e nos corpos nucleares complexos, observados em estudos pormenorizados, são também de notável auxílio no diagnóstico da GNHIV<sup>23,25,38</sup>.

A tendência tem sido reservar a denominação nefropatia associada ao HIV para os casos com GESF e com mesangiopatia<sup>23</sup> falando-se de glomerulonefrite por imunocomplexos associada ao HIV em situações de nefrite proliferativa. Kimmel e Phillips<sup>47</sup> oferecem interessante análise clínica e imunopatogênica dessas várias formas de doenças renais associadas ao HIV. Diversos centros vêm descrevendo elevada incidência de glomerulonefrite com depósitos imunes entre os pacientes HIV-positivos. A experiência da Universidade de Colúmbia (EUA)<sup>23</sup> com 112 biópsias renais, indica na GNHIV: doença predominantemente glomerular em 93% dos casos (GESF, 73; GNMP, 10; doença glomerular por lesões mínimas, 6; amiloidose renal, 3; glomerulonefrite *lupus-like*, 3; glomerulonefrite aguda pós-infecciosa, 2; síndrome hemolítico-urêmica, 1; glomerulonefrite por IgA, 1; glo-



merulonefrite imunotactóide, 1; e insuficiência renal terminal, 1) e doença tubulointersticial em 7%, não havendo sido detectada a proliferação mesangial difusa, como em Miami<sup>15,22</sup>.

A GESF tem-se caracterizado como verdadeira retração “implosiva” do arcabouço glomerular, instalando-se tufos glomerulares murchos, como “balão apagado” (Fig. 14.1G); a membrana basal dos capilares glomerulares encarquilha, decorrendo oclusão das luzes de forma segmentar e focal, coroadas pelo epitélio visceral hipertrófico e hiperplástico (Fig. 14.1C, D, E e H) de núcleos aumentados e vesiculares, contendo gotículas de reabsorção protéica no citoplasma (Fig. 14.2G) e figuras mitóticas (cujo exame por anticorpos contra o antígeno de proliferação nuclear indica alto grau de proliferação nos podócitos). Em outros glomérulos, a GESF clássica instala-se, com excesso de matriz mesangial, cicatrizes segmentares, hialinose e aderências tufocapsulares (Fig. 14.1C, D, F e G). O envolvimento tubulointersticial costuma ser notório (Fig. 14.1F e H; Fig. 14.2B e F), verificando-se degeneração e regeneração epiteliais, edema intersticial, fibrose, atrofia tubular e inflamação intersticial, nos quais são descritos mais linfócitos T<sub>8</sub> e menos linfócitos B, plasmócitos e monócitos. Outros trabalhos informam a respeito de diversas populações celulares intersticiais, mas ainda não estão definidas na literatura. A dilatação microcística tubular (Fig. 14.1F; Fig. 14.2B) é notável e os cilindros proteináceos consistem de albumina e imunoglobulinas, sugerindo proteinúria não-seletiva. É recente a descrição de uma nefrite intersticial aguda por linfocitose infiltrativa difusa que envolve glândulas salivares, tubo digestivo, pulmões e rins, por linfócitos T<sub>8</sub>. As áreas de GESF e o mesângio freqüentemente mostram mais depósitos de IgM, C<sub>3</sub> e menos de C<sub>1</sub>, e as gotículas protéicas no epitélio visceral demonstram conter albumina, IgA e IgG nos estudos por imunofluorescência. Por vezes, observam-se depósitos excessivos de imunoglobulinas, possivelmente representando a ocorrência conjugada de GESF e GN por imunocomplexos.

À microscopia eletrônica, as áreas de colapso constam de retração e encarquilhamento da membrana basal glomerular; o epitélio visceral hipertrófico experimenta transformação microvilosa e achatamento dos pedicelos; em alguns casos há depósitos eletrondensos mesangiais, de localização subendotelial ou subepitelial nas alças periféricas (Fig. 14.2C). As inclusões TRS (Fig. 14.1A) são estruturas tubulares interanastomosadas no interior de cisternas dilatadas no retículo endoplasmático, visíveis no endotélio glomerular e vascular, em linfócitos infiltrantes e, raramente, no epitélio visce-

ral. A degeneração da cromatina no núcleo das células tubulares e intersticiais, as inclusões citomembranosas, as cisternas cilíndricas confrontantes e os corpos nucleares são outros achados<sup>18,23</sup>.

As séries de biópsias renais na GNHIV<sup>33,34,48,49</sup> têm sugerido e indicado a rápida evolução das lesões de GESF, de um estágio inicial de glomerulopatia colapsante com epitélio visceral hiperplástico (Fig. 14.1C, D e G) para um estágio intermediário, com capilares glomerulares colapsados e obliterados por material da membrana basal e da matriz mesangial (Fig. 14.1C, D e F) com hialinose, até fases mais avançadas de envolvimento glomerular, acompanhando-se por lesões do epitélio tubular, degeneração cística e atrofia tubular com fibrose intersticial (Fig. 14.1F). Foram detectados desde casos de evolução de glomerulopatia por lesões mínimas e de glomerulopatia mesangial até GESF, compatíveis com a hipótese de que a GNHIV possa evoluir por um *continuum* de lesões. A figura 14.1B e F demonstra essa possibilidade (caso 3 da Tabela 14.1).

Dados de uma série francesa<sup>44</sup>, que estudou a biópsia renal em 60 pacientes (29 negros e 31 brancos), 36% nos estágios II e III da classificação do CDC de 1986, oferecem novos aspectos além da GESF, demonstrando-se três padrões de lesão renal predominantes: a) GESF (quase exclusivamente entre negros), reproduzindo os aspectos descritos acima; b) glomerulonefrite por imunocomplexos (mais freqüente entre os brancos, 52%, do que entre negros, 21%, incluindo casos de glomerulonefrite aguda pós-infecciosa (4), nefropatia por IgA (4) e glomerulonefrite *lupus-like* (10 casos, com hipergamaglobulinemia); e c) nefrite tubulointersticial, afetando igualmente brancos e negros, na maioria associada com diversas formas de glomerulopatia; verificam-se, nessa série, diversas associações de GESF e glomerulonefrite proliferativa, concomitantes no mesmo espécimen (como nas Figs. 14.1B e 14.2F). Possivelmente, a explicação para tais diferenças reside tanto nos critérios para perfazer a biópsia renal, talvez mais amplos do que nos estudos norte-americanos, quanto na diversidade étnica da população estudada, que é de 52% de caucasianos. Na realidade, esses achados não discrepam, na essência, das observações registradas nos EUA, uma vez que Kimmel et al.<sup>43</sup>, estudando 28 pacientes HIV-soropositivos com proteinúria nefrótica e GNHIV (imunocomplexos isolados idênticos na circulação e dos rins), verificaram que a GESF prevalecia apenas em metade, sendo as GN proliferativas detectadas em cerca de 30%, o que está de acordo com a idéia de que um espectro de lesões renais, a exemplo do que já fora observado nas crianças com GNHIV, suceda.

A GNHIV expressada como glomerulonefrite proliferativa, eventualmente GNMP ou membranosa etc., responde por considerável percentual nas diversas séries<sup>38</sup>, sendo descritos três tipos principais: 1. GNHIV do tipo imune; 2. GNHIV mista, esclerótica/por imunocomplexos, podendo esse padrão representar um estágio mais adiantado da glomerulonefrite por imunocomplexos ou ter diferente determinismo; 3. GNHIV por IgA. A crioglobulinemia é descrita na infecção pelo HIV, embora sua vinculação com a nefropatia seja incerta. Anticorpos anti-retrovirais podem formar complexos crioprecipitantes. A existência de infecções concorrentes pelo HVB ou pelo HVC necessita de melhor esclarecimento.

Dados de Kimmel e Phillips<sup>47</sup>, com 40 biópsias renais na GNHIV, realizadas no George Washington University Medical Center, confirmam que a GESF foi detectada em 50%, havendo 35% da modalidade glomerulonefrite proliferativa. A glomerulonefrite imunologicamente mediada pode ser observada entre 25 e 50% das vezes na GNHIV, o que está de acordo com o encontro de imunocomplexos contendo antígenos do HIV na circulação de pacientes soropositivos, embora não seja claro se resulta em depósito ou formação *in situ* de imunocomplexos produzindo glomerulonefrite pós-infecciosa. Tais achados completam as informações oferecidas pelas séries clássicas nos EUA<sup>23,48</sup>.

Efetivamente, o estudo de quatro pacientes soropositivos com proteinúria, insuficiência renal e biópsia renal consistente com glomerulonefrite por imunocomplexos, tendo três deles exibido sorologia para lues fortemente positiva, como pudemos verificar em um de nossos casos de GNHIV (Fig. 14.2D e E), permitiu a recuperação de imunocomplexos idênticos, contendo antígenos do HIV, tanto da circulação quanto do tecido renal. Todos exibiam dilatação microcística tubular típica e três deles estruturas tuborreticulares. O exame aplicando a técnica da amplificação por PCR confirmou a presença de genoma do HIV no tecido renal dos quatro pacientes<sup>47</sup>. A detecção de complexos antígeno-anticorpo circulantes, contendo elementos do HIV e eluição de complexos com o mesmo material dos rins, sugere que a captura nos rins ou o depósito de tais complexos tenham ocorrido. Alternativamente, a detecção do DNA pró-viral no tecido renal é consistente com a hipótese supra, tanto quanto com a da formação de imunocomplexos *in situ*. Essas observações da GNHIV associada a imunocomplexos, que poderiam dever-se a infecções oportunistas, embora apenas uma vez haja sido detectada a concordância de antígenos de *Mycoplasma incognitus* na circulação e em mononucleares infiltrantes nos rins, ou então dever-se à

participação do HIV em imunocomplexos determinantes de glomerulonefrite, resultam das crescentes verificações de nefropatias por IgA entre adultos e crianças infectados pelo HIV.

De modo geral, a patogênese da GNHIV mediada por imunocomplexos admite numerosos mecanismos que foram sumarizados por Kimmel<sup>38,49</sup>: 1. Doença por imunocomplexos clássica: a) antígenos virais e anticorpos antivirais do hospedeiro circulantes; b) antígenos endógenos circulantes induzidos por alterações virais em proteínas de membranas, e anticorpos, do hospedeiro, circulantes. 2. Mecanismos imunes *in situ*: a) antígenos virais, ligados ao tecido renal, produzindo resposta imune humoral ou mediada por células; b) expressão de genes virais no tecido renal (proteínas virais causando disfunção ou morte celulares, propensão para mecanismos imunopatogênicos, circulantes ou *in situ*, proteínas anormais do hospedeiro induzidas pelo vírus, causando resposta genética que provoca a síntese da matriz glomerular ou redução de sua degradação – citocinas, quimocinas, fator de crescimento, moléculas de aderência etc.).

A GNHIV-IgA provavelmente decorre de mecanismos análogos aos que determinam a nefropatia por IgA desvinculada do HIV. Na verdade, a presença de complexos Ag-Ac (antígeno-anticorpo) circulantes, contendo IgA, é freqüente na infecção pelo HIV. Uma parte considerável da resposta policlonal ao HIV faz-se por IgA e, efetivamente, um estudo europeu<sup>50</sup> mostra que nas necropsias de indivíduos com AIDS existem depósitos mesangiais difusos de IgA em 7,75%. Há uma década, a GNHIV por IgA vem sendo identificada em um número relativamente pequeno de casos<sup>51,52</sup>.

Com efeito, puderam ser isolados imunocomplexos compostos por anticorpos antidiotípicos reativos contra IgM e IgG anti-HIV em dois casos, um dos quais fornecendo imunocomplexos análogos no tecido renal. Trata-se de uma outra modalidade de GNHIV, observada entre caucasianos, com hematúria freqüente, nos quais a histopatologia renal mostra diferentes expressões lesionais além dos marcadores ultra-estruturais da infecção pelo HIV, não costumando ocorrer insuficiência renal grave nem progressiva, havendo níveis séricos de IgA elevados e imunocomplexos circulantes contendo IgA. Pode tratar-se de uma expressão consistente o fato de a porcentagem da resposta policlonal à infecção pelo HIV se fazer com a produção de IgA, prevalecendo imunocomplexos contendo IgA em indivíduos com AIDS. Efetivamente, tanto mecanismos mediados por imunocomplexos quanto fatores genéticos, podem estar implicados na GNHIV-IgA.

Percebem-se, então, que a nefropatia por imunocomplexos ligada ao HIV inclui três tipos principais: 1. GNHIV, com glomerulonefrite proliferativa; 2. nefropatia mista que associa a GESF com glomerulonefrite por imunocomplexos; e 3. nefropatia por IgA ligada ao HIV, podendo a segunda representar tanto um estágio adiantado da primeira, quanto uma superposição de determinantes patogênicos, o que será mais bem investigado por biópsias renais seriadas.

Os possíveis mecanismos patogênicos na GNHIV, envolvendo as vertentes inflamatória e esclerótica, incluem<sup>49</sup>: 1. a clássica nefrite por imunocomplexos, com antígenos virais ou anticorpos antivirais circulantes; ou antígenos endógenos circulantes induzidos por alterações, pelo vírus, nas proteínas das membranas, ou anticorpos do hospedeiro; 2. mecanismos nefropatogênicos *in situ*, vinculados a: a) ligação de antígenos virais a células renais, iniciando respostas humorais ou mediadas por células; b) expressão do genoma viral no tecido renal, seja por ligação de antígenos virais a células renais, iniciando resposta humoral ou celular, seja por usurpação da maquinaria celular, com disfunção celular, apoptose ou morte celular por proteínas virais, propensão para mecanismos patogênicos circulantes ou *in situ*, ou indução de respostas anormais ao HIV, resultando na síntese exaltada da matriz, ou alterando-se a degradação, com a participação de citocinas, quimocinas, fatores de crescimento, moléculas de aderência etc.

Kimmel e Phillips<sup>47</sup> reúnem revisão estudada dos dados favorecedores da ocorrência de glomerulonefrite por imunocomplexos na infecção pelo HIV, ressaltando que a expressão de genes do HIV no tecido renal possa resultar na produção de peptídeos virais que facilitarão o depósito de imunocomplexos ou anticorpos circulantes, ou possa dar início à cadeia que forneça imunoreactantes amplificadores das respostas locais inflamatórias e esclerogênicas.

A observação de diferentes aspectos histopatológicos de GN entre os casos de GNHIV sugere a mediação imune, quer seja pelo depósito de imunocomplexos, dissociados do HIV e facilitados pela ativação policlonal, ou envolvendo antígenos do HIV ou anticorpos contra ele, quer seja que a doença renal imunomediada possa ser independente, ou apenas indiretamente relacionada com a infecção retroviral, ou até consequência do tratamento aplicado.

Pode ocorrer que a menor frequência de verificação de GNHIV do tipo "por imunocomplexo", nas séries clássicas norte-americanas, decorra da seleção, pois os pacientes HIV-positivos assinto-

máticos e com alterações no exame da urina, com insuficiência renal transitória ou com insuficiência renal estável, não costumam ser submetidos à biópsia renal com a mesma frequência com que se é realizada em indivíduos sem o gravame da infecção pelo HIV. Os médicos relutam em utilizar imunossuppressores em tais doentes, ou talvez não perfaçam a biópsia renal pela sensação de falta de um tratamento eficaz, ou, quiçá, julguem que investigar uma nefropatia de moderada gravidade seja de menos importância no contexto de uma doença que é fatal.

Nas glomerulonefrites do tipo por imunocomplexos, o resultado histopatológico inclui os aspectos de: a) proliferação endocapilar exsudativa difusa (Fig. 14.2D); b) lesão *lupus-like*, proliferativa endocapilar, com trombos hialinos, depósitos de imunoglobulinas no mesângio e nas alças capilares; c) aspectos intermediários entre a nefrite por imunocomplexos e a GESF (Fig. 14.1B), constituindo um espectro de expansão/proliferação mesangial, proliferação segmentar ou difusa, transformação lobular, solidificação/condensação de tufo capilares glomerulares etc., adicionados às características da GNHIV já mencionadas, além da infiltração intersticial por monócitos e linfócitos.

A tríade glomerulonefrite proliferativa, insuficiência renal e proteinúria sublinha a glomerulonefrite associada a imunocomplexos na infecção pelo HIV, sendo os graus de proteinúria e de insuficiência renal variáveis, desde nefrites silenciosas, ou quase, até proteinúrias nefróticas maciças, quadros de glomerulonefrite aguda grave, com rápida progressão para insuficiência renal. A insuficiência renal aguda pela GNHIV, com hipertensão arterial e hipocomplementemia, não chega a constituir raridade. Ela foi observada em sete pacientes (números 2-3-7-8-10-12 e 13) entre aqueles listados na tabela 14.1.

A microangiopatia trombótica com síndrome hemolítico-urêmica vem sendo descrita com razoável frequência na infecção pelo HIV, creditando-se a patogênese a peptídeos do vírus que infecte o endotélio, podendo assumir curso rápido e explosivo, de molde a ocorrer o óbito em cerca de 30% na fase aguda. Não obstante, as infusões de plasma e a plasmáfereze têm-se associado com a remissão do quadro em um percentual substancial dos casos, como foi revisto por Berns<sup>53</sup>, havendo recorrido, adicionalmente, aos glicocorticóides, à vincristina, às infusões de imunoglobulinas, à prostaciclina, à aspirina, ao dipiridamol e aos anti-retrovirais.

O complexo púrpura trombocitopênica trombótica/síndrome hemolítico-urêmica, na infecção pelo HIV, costuma ocorrer com pródromos diar-

récios, grave hemólise com plaquetopenia moderada e insuficiência renal grave na síndrome hemolítico-urêmica, enquanto intensa plaquetopenia, envolvimento do sistema nervoso central, sem hemólise ou insuficiência renal prevalecem na púrpura trombocitopênica trombótica. Encontram-se plaquetas e trombos de fibrina desde os capilares glomerulares até as artérias interlobulares e lesões arteriolares, com edema da íntima e do endotélio, necrose fibrinóide parietal e aspecto em bulbo de cebola. A patogênese identifica o papel de certas drogas (ciclosporina, bleomicina, mitomicina), doenças neoplásicas, colagenosas e infecções bacterianas, especialmente por *E. coli* produtora de verotoxinas, *Shiga-like*; toxinas que se tornam citotóxicas ao ligar-se a receptores glicolipídicos (Gb<sub>3</sub>). Liu et al.<sup>54</sup> descreveram o recrutamento de células epiteliais tubulares capazes de expressar os receptores para a verotoxina-1 na síndrome hemolítico-urêmica de ratos transgênicos para o genoma do HIV-1. A *up regulation* da síntese de Gb<sub>3</sub> possivelmente se relaciona com a produção de interferon induzido pelo HIV ou pela proteína gp120 do produto transgênico. Esse achado sugere que crianças infectadas pelo HIV e expostas a bactérias entéricas produtoras de verotoxina permaneçam sob maior risco de sofrer lesão tubular e desenvolver a síndrome hemolítico-urêmica/púrpura trombocitopênica trombótica. Na síndrome hemolítico-urêmica de crianças HIV-positivas existem teores inusitadamente elevados do fator de crescimento para fibroblastos (bFGF), sugerindo que também esse fator de crescimento, assim como o ativador tecidual de plasminogênio possam estar envolvidos. Os dados clínico-patológicos estão bem reunidos em recente revisão de Kimmel<sup>38</sup>.

Observamos essa condição em apenas uma paciente, jovem, viciada em drogas ilícitas, parda, que desenvolveu quadro grave com febre, icterícia, hipertensão arterial grave, petéquias, equimoses, linfadenos e hepatoesplenomegalia, proteinúria de grau nefrótico, torpor, convulsões, coma, IRA oligúrica, anemia microangiopática e grave plaquetopenia. Tratada com diálise peritoneal, anti-hipertensivos e furosemida, heparina, cumarínicos, aspirina, dipiridamol, plasma fresco, pulso intravenoso de metilprednisolona seguida de prednisona oral e sessões de plasmáfêrese, alcançou a recuperação da função renal em um mês, perdendo-se depois o seguimento. No caso, como em cerca de um quarto das descrições, a manifestação foi sinalizadora da infecção pelo HIV.

O número relativamente pequeno de casos de síndrome hemolítico-urêmica/púrpura trombocitopênica trombótica não tem permitido a prática de estudos terapêuticos controlados. Na Geor-

ge Washington University<sup>38</sup>, a prática tem sido a associação de drogas anti-retrovirais, glicocorticóides e plasmáfêrese.

Duas teses emergiam buscando explicar as diferenças observadas na GNHIV nos USA: a da diversidade étnica e a do modo de transmissão da infecção. Nas séries de Miami e de New York, é grande a predominância de negros masculinos, incluindo boa parcela de haitianos, sendo elevada a porcentagem de toxicômanos, enquanto as séries da Costa Oeste, onde a GNHIV evanesce, são compostas principalmente de homossexuais brancos, com baixo percentual de viciados em drogas intravenosas. Em outros países, a raça negra mostra-se igualmente vulnerável, embora existam relatos de GNHIV em brancos<sup>29,55,56</sup>. Contudo, quando são tabuladas as séries da literatura que se referem à etnia e ao uso de drogas intravenosas<sup>29</sup>, fica claro que, se a raça negra é realmente afetada pelo GNHIV na razão 9/1 com relação à branca, os negros não-usuários de drogas intravenosas constituem a maioria (cerca de 70%) dos pacientes afetados pela GNHIV, dado que, aliado à ocorrência em recém-nascidos de mães soropositivas, parece absolver o uso dos tóxicos da posição de agente determinante principal. Parece ser a etnia negra que estabelece o canal permissivo para a maior gravidade das lesões histopatológicas nos rins e para a expressão clínica da GNHIV, repetindo o que se passa com diversas outras nefropatias (glomerulonefrite crônica, nefrite intersticial, nefroesclerose, nefropatia diabética). Efetivamente, é possível que essa maior incidência de nefropatias encontre determinismo nas dimensões glomerulares ou na porcentagem do córtex ocupada pelos glomérulos, maiores nos negros.

Além da existência de GNHIV entre negros do Caribe, seu reconhecimento na população negra, oriunda da África Central, e entre negros e mestiços brasileiros, com baixo percentual de usuá-rios de tóxicos intravenosos, desvincula a GNHIV do início de uma doença que seria encontrada apenas entre os negros da Costa Leste americana. Mesmo entre os estudos norte-americanos, os dados mais recentes de São Francisco reconciliam a discordância anterior com o restante da literatura americana ao demonstrar exuberante incremento no número de casos de GNHIV, na medida em que o número de negros com AIDS aumentou nessa cidade nos últimos anos<sup>57</sup>. Nossa experiência, em uma série em que o número de brancos supera o de negros, e a mestiçagem é grande, no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (UNI-RIO), é a de que a incidência de GNHIV tem-se mantido ao redor de 1% durante os 10 anos iniciais<sup>3,6</sup>, aparentemente menos do que nas séries norte-

americanas, em que se mostra de 2 até 10%. Isso já pode refletir o fato de que a série inclui a totalidade dos casos admitidos em um hospital geral, afastando a canalização constituída pela resposta a consultas nefrológicas; pode também já sinalizar para um eventual papel alentecedor da expressão GNHIV detido pela miscigenação racial. Se considerarmos apenas os negros integrantes da série, verificaremos que a ocorrência de GNHIV se deu em cerca de 4% (6 de 148 negros), o que aproxima as observações brasileiras daquelas dos USA<sup>3,6</sup>. De qualquer modo, constata-se que a GNHIV prevalece entre os indivíduos com fenótipo negro e não se mostra vinculada ao uso de drogas intravenosas (ver Tabela 14.1).

Na América Latina, a GNHIV tem sido descrita infreqüentemente; o número de casos descritos no Brasil alcançava, em 1994, 15 doentes<sup>6</sup>. Porém a análise de quatro séries norte-americanas<sup>21,36,48,58</sup> inclui 23 indivíduos de origem hispânica entre 104 casos de GNHIV, o que remete à necessidade de conduzir estudos sistemáticos para averiguar melhor o papel da etnia no determinismo da GNHIV. A população cubana, toda estudada sorologicamente, identificando os indivíduos soropositivos, que seriam cuidadosamente acompanhados, e que inclui um amplo espectro étnico, seria um campo apropriado para tal investigação. Mesmo a predisposição dos negros não está totalmente estabelecida; na série de Cantor et al.<sup>55</sup>, a GNHIV expressou-se de modo semelhante entre brancos e negros. Diante da mencionada ampliação do leque de lesões, desvendadas nas diversas séries para a GNHIV, convém incluir populações com diferentes composições étnicas, diversos hábitos e condições ambientais, para reanalisar o papel exclusivo da etnia na expressão dessa pan-nefrite de curso clínico tormentoso.

### FISIOPATOGENIA

Embora a glomerulonefrite mediada por anticorpos não guarde aparentemente um papel central na GNHIV, é freqüente identificar a participação da imunidade celular, principalmente pela detecção de linfócitos CD8+ no interstício renal nas fases iniciais da GNHIV que, muito mais do que uma doença glomerular, constitui um modelo notável de glomerulonefrite, incluindo conspícuas lesões tubulares e intersticiais (Fig. 14.1A a H e Fig. 14.2A a H). É provável que macrófagos e linfócitos infectados pelo HIV migrem para os rins, estabelecendo pontos de infecção, nos quais a ativação e a replicação virais facilitem o espraiamento da infecção para as células renais CD4+ que funciona como fonte geradora de monocinas, citocinas e

fatores moduladores (fatores de crescimento), decorrendo proliferação mesangial e GESF em soto-posição. Embora a infecção pelo HIV curse com depleção periférica dos linfócitos T, nos pacientes com GNHIV existe densa infiltração intersticial por células imunes. Estudo comparativo feito em biópsia renal de pacientes infectados pelo HIV com nefropatia em que predominasse a GESF ou o aspecto proliferativo, por imunocomplexos, e ainda casos de GESF idiopática, indicou haver densa inflamação intersticial nos doentes soropositivos, ressaltando a presença de macrófagos entre os pacientes HIV com GNHIV e GESF dominante, enquanto os linfócitos B foram mais comuns nos doentes com GNHIV proliferativa do tipo lesão por imunocomplexos. Nas lesões glomerulares, as células imunes mais comuns, em todas as formas de GNHIV, foram os macrófagos, e o grau da proteinúria mostrou-se bem relacionado com o número de células infiltrantes no interstício<sup>59</sup>. Outro estudo, de Rey et al.<sup>60</sup>, indicou que são as células T, principalmente CD4+, que povoam o interstício renal, ativas, expressando antígenos DR-classe II, na GNHIV. Os dados concordam com a indicação de que ocorra o seqüestro de células imunes no tecido renal nos pacientes HIV-positivos, provavelmente participando da patogênese na GESF. Com efeito, as quimocinas, citocinas pró-inflamatórias de baixo peso molecular exuberam nos casos de GNHIV com GESF, mediando a lesão renal produzida por linfócitos e monócitos que se processa em seguida à infecção das células renais pelo HIV ou à infiltração por linfócitos ou monócitos infectados. Essa versão, que atribui papel dominante às células imunes infectadas, contorna a objeção de as infecções oportunistas não serem requeridas para explicar a GNHIV que, com freqüência, se instala antes que se expresse, clinicamente, a AIDS. Também, não exige obrigatoriamente a participação de fenômenos imunes, pois os imunocomplexos circulantes são freqüentes na AIDS, embora seu depósito no mesângio glomerular não seja correlacionável com a expressão clínica da GNHIV. Desse modo, a GESF, comum em diversas condições clínicas, pode decorrer de reação inflamatória inespecífica que tenha início com a proliferação mesangial e termine com a obsolescência glomerular, representando resposta glomerular adaptativa a alterações hemodinâmicas. O fato de se ter verificado hiperplasia mesangial em cerca da metade de necropsias de pacientes com AIDS e glomérulos aumentados e congestos em cerca de 25%<sup>4</sup>, enquanto a reserva funcional renal se mostrou diminuída, na prova de sobrecarga protéica, entre indivíduos soropositivos assintomáticos<sup>61</sup>, pode fazer especular sobre a mediação he-

modinâmica na infecção pelo HIV, eventualmente contribuindo para o favorecimento da instalação da nefropatia. Nesse sentido, Langs et al.<sup>58</sup>, realizando estudo pormenorizado clínico-patológico em uma série de 18 pacientes com GNHIV, encontraram curso fulminante da insuficiência renal na ausência de obliteração esclerótica dos glomérulos (Fig. 14.1G e H), sugerindo a mediação por mecanismo hemodinâmico, semelhante ao que ocorre na síndrome hepatorenal. Está de acordo também com a verificação feita por Pardo et al.<sup>12</sup>, de que o volume glomerular médio das necropsias de pacientes com AIDS excede aquele encontrado em carreadores soropositivos assintomáticos e em indivíduos falecidos por morte acidental. Ainda, a ocorrência de microalbuminúria, provavelmente preditora de GNHIV, e de proteinúria glomerular e tubular em indivíduos em diferentes estágios da infecção por HIV<sup>63</sup> vem ao encontro da mediação hemodinâmica, trazendo a esperança de possível intervenção terapêutica no curso da GNHIV. Na realidade, mais de 80% dos pacientes HIV-positivos que não apresentam nefropatia têm excreção urinária protéica anormal, havendo microalbumina pura em cerca de um terço, o que confirma a permeabilidade glomerular alta, além de tubulopatia. Convém conduzir estudos prospectivos para conhecer o prognóstico nos doentes com microalbuminúria ou excreção de proteínas de baixo peso molecular.

Conquanto, alguns estudos demonstram a participação do HIV na GNHIV, podendo ser devido a questões metodológicas, pois verifica-se invasão pelo HIV de células endoteliais e mesangiais, bem como das células epiteliais tubulares e do epitélio visceral glomerular. Por meio de técnicas de amplificação por PCR, é identificado material do genoma do HIV no tecido renal na GNHIV<sup>42</sup>. A utilização de uma técnica de microdissecção associada com amplificação genética, por PCR, facilitou a identificação do genoma pró-viral (HIV-1) apenas nos rins de pacientes soropositivos. Também permitiu a amplificação do gene gag-HIV em células glomerulares, tubulares e inflamatórias infiltrantes (mas não nas células intersticiais) em um grupo de espécimens de GNHIV que incluía não só GESF, como também GNHIV por IgA e glomerulonefrite por imunocomplexos, bem como nos rins de necropsias de pacientes HIV-soropositivo sem nefropatia<sup>43</sup>. Isto indica que a simples presença do genoma pró-viral pode ser condição necessária, embora não suficiente, para desenvolver a GNHIV.

Os pacientes HIV-positivos que desenvolvem nefropatia costumam apresentar viremia mais exuberante<sup>64</sup>, dado que tanto pode indicar relação

causal como menor *clearance* viral, resultando em defeito adicional ulterior da imunorregulação que culmina na GNHIV, nas suas formas predominantes: GESF, clássica; glomerulonefrite por imunocomplexos ou síndrome hemolítico-urêmica/púrpura trombocitopênica trombótica.

Na fisiopatogenia da GESF-HIV realça a incoerência entre a produção de matriz e sua degradação. A patogênese da infecção viral vincula-se intimamente com a nefropatia, como se depende da emergência da GESF em filhos de mães infectadas e em numerosos modelos de camundongos, primatas e felinos, consistente com interação do vírus com fatores dos hospedeiros e sua predisposição genética. Já se conhecem dados da presença de integrantes do genoma do HIV em rins de pacientes com GNHIV<sup>42,43</sup>, embora não pareça ser condição suficiente para fazer prevalecer a nefropatia. A densa infiltração do interstício renal na GNHIV, predominando os linfócitos T e os macrófagos na GESF e os linfócitos B na glomerulonefrite por imunocomplexos<sup>59,65</sup>, colabora na patogenia com a produção de fatores de crescimento, citocinas e quimocinas, além de os macrófagos atuarem como apresentadores de antígenos. Há dúvidas de como acontece tal participação celular em uma doença em que os linfócitos T estão depletados na periferia. No entanto, linfócitos e macrófagos infiltrantes nos rins fornecem peptídeos virais que modulam as funções das células T, ensejando biopatologia efetora aberrante, capaz de, de acordo com o rol dos mediadores ativados, determinar este ou aquele tipo predominante de lesão.

As citocinas e os fatores de crescimento agem diretamente nas células e no ciclo da vida do HIV. O interferon- $\alpha$ , que se encontra aumentado nos glomérulos e no interstício, induz as estruturas TRS; as citocinas e os GF são capazes de ativar o HIV latente, provocando proliferação celular e síntese da matriz mesangial<sup>66</sup>; o bFGF expressa-se nos modelos murinos transgênicos e o TGF- $\beta$ , sintetizado por macrófagos e linfócitos, influi na síntese e na inibição da degradação da matriz extracelular<sup>67</sup>, demonstrando-se seu excesso na GNHIV.

A infecção das células renais pelo HIV influi no determinismo da GNHIV. No caso da GESF idiopática, a lesão das células epiteliais é predominante, e na GNHIV há evidências de infecção nas células mesangiais e no epitélio visceral glomerular e tubular, assim como nas células imunes infiltrantes. Os modelos murinos transgênicos têm esclarecido essa vertente. Kajiyama et al.<sup>68</sup> descreveram o camundongo transgênico Dgag-pol-HIV-1, que desenvolve grave glomerulosclerose; posteriormente, desenvolveram outra linhagem transgênica

Dgag-pol-nef, examinando o papel do nef, obtendo interessantes informações; o gene nef, por si, não é requerimento para a glomerulosclerose, embora seja facilitador e ampliador da expressão de outros genes, estimulando a produção de quimocinas macrofágicas, responsáveis por nefrite intersticial e potencializadoras da lesão glomerular.

Bruggeman et al.<sup>69</sup>, em trabalho recente, localizaram no epitélio glomerular e tubular um reservatório do HIV, identificando o RNA para nef e gag e o DNA para env, mesmo quando os níveis sanguíneos de RNA viral sejam indetectáveis. Este reservatório fornece condições apropriadas para a replicação viral ativa, identificada pela presença de cDNA viral, indicadora de replicação recente, em biópsia renal na GNHIV, focalizando no rim o alvo para o tratamento anti-retroviral. No mesmo sentido, surge a comunicação de Winston et al.<sup>70</sup>, demonstrando que as células epiteliais, tubulares e glomerulares e renais constituem um reservatório viral, capaz de engendrar a GNHIV, mesmo sob tratamento eficaz; tais células são hábeis para gerar vírions infectantes quando se interrompe o tratamento.

É provável que tal participação viral seja capaz de ativar os genes de citocinas e de produzir o fator TGF- $\beta$  (fator de crescimento transformador-beta), promovendo a síntese de matriz mesangial<sup>71</sup>. Sabe-se que o TGF- $\beta$  regula a promoção da produção de proteoglicanos condroitim/dermatam-SO<sub>4</sub>, principalmente biglicina e decorina, bem como promove a alongação das cadeias de glicosaminoglicanos dos proteoglicanos, aumentando a matriz mesangial. As células mesangiais também produzem outros fatores moduladores (PDGF – fator de crescimento derivado de plaquetas, PAF – fator ativador de plaquetas) e proliferam em resposta a citocinas e fatores de crescimento, entre os quais o EGF (fator de crescimento epidérmico). O TGF- $\beta$  assume, à luz da investigação corrente, papel determinante central na GNHIV. Células renais infectadas pelo HIV<sub>1</sub> produzem TGF- $\beta$ <sub>1</sub> que, por sua vez, tanto tem a capacidade de induzir a síntese de proteínas da matriz extracelular, de integrinas e de contra-regular proteases que nelas atuam, quanto a de estimular sua própria síntese, decorrendo glomerulosclerose e fibrose intersticial<sup>72</sup>. O TGF- $\beta$  mostra-se elevado nos túbulos do modelo murino transgênico, nos glomérulos, nos túbulos e no interstício em casos de GNHIV humana, e sua incubação com células mesangiais humanas transfectadas com seqüências de HIV, provoca expressão de genes virais.

O TGF- $\beta$  provavelmente é o promotor da síntese da matriz mesangial na GNHIV. É admissível que a ação viral direta provoque um estado de

insuficiência conjugada das células mesangiais, que se deslocam da sua posição usual, do talo dos tufo capilares, para uma posição mais periférica, e das células epiteliais viscerais, como ocorre na GESF consecutiva à nefrectomia subtotal, permanecendo as células epiteliais viscerais estiradas, procurando recobrir a superfície de capilares remanescentes, muito dilatados pelo hiperfluxo a que ficam submetidos, ensejando a formação de cisternas entre os pedicelos, onde se acumula ultrafiltrado rico em proteínas (Fig. 14.1E e Fig. 14.2C e G). A ativação de citocinas e fatores de crescimento nessas células facilitariam a adesão de algumas células do epitélio visceral à cápsula de Bowman, estabelecendo ninhos e focos para a GESF se instalar e progredir rapidamente (Fig. 14.1E e Fig. 14.2C). Com efeito, a expressão sustentada de TGF- $\beta$  mostra o desenvolvimento de fibrose renal progressiva. O estudo de material de biópsia renal e de necropsia de pacientes HIV-positivos, comparado ao de indivíduos sem infecção pelo HIV e sem nefropatia, demonstrou expressão exagerada de TGF- $\beta$  nas biópsias renais dos pacientes HIV com nefropatia, assim como nos nefropatas não-infectados, de maneira consistente, com um papel dos leucócitos infiltrantes na patogênese da fibrose intersticial, sugerindo-se que o TGF- $\beta$  seja produzido de modo independente da infiltração leucocitária, levantando-se a possibilidade da participação de anormalidades no epitélio tubular, produzidas pelo HIV<sup>73</sup>. Também, a depressão da imunidade celular, que leva às infecções e à instalação da AIDS, pode estender-se até as células epiteliais do revestimento dos capilares glomerulares. Com efeito, já foi identificada a propriedade processadora de antígenos devido a tais células; a perda dessa propriedade implicaria a incapacidade clareadora de complexos imunes, permitindo, em conseqüência, o aumento de casos de glomerulonefrite proliferativa de resolução protraída no cenário da infecção pelo HIV.

A GNHIV e a GESF colapsante independente do HIV compartilham muitas características clínico-patológicas<sup>74</sup>. Associada a um conceito patogênico comum, vem a investigação de Barisoni et al.<sup>75</sup>, que centrou no fenótipo dos podócitos uma teoria unificadora. Com efeito, a lesão primária nos podócitos induz a notória desregulação do fenótipo, examinada em um conjunto de nefropatias humanas, decorrendo grande impacto na sua citoarquitetura. Na GNHIV e na GESF colapsante deixam de se expressar numerosos marcadores da maturidade podocitária: WT-1 (proteína do tumor de Wilms, repressora da proliferação); CALLA (antígeno comum da leucemia linfo-

blástica aguda); receptor de  $C_3b$ ; GLEPP-1 (proteína epitelial glomerular-1, tirosinofosfatase apical reguladora dos pedicelos); podocalixina (sialoproteína do glicocálix) e sinaptopodina (proteína ligada à actina reguladora da forma e da motilidade pedicelal), ao mesmo tempo que passa a expressar o marcador da atividade proliferativa Ki-67.

As alterações estruturais nas glomerulopatias colapsantes (ligada ao HIV ou idiopática) expressam-se pelo colapso dos tufo glomerulares (ver Fig. 14.1F e G), com encarquilhamento da membrana basal glomerular e desaparecimento dos capilares, ao mesmo tempo que surge uma coroa hiperplástica de epitélio visceral (ver Fig. 14.1C e D e Fig. 14.2A, G e H). Em estágio mais adiantado da GN, o espaço de Bowman é ocupado, tornando-se impossível distinguir entre células epiteliais viscerais e parietais (Fig. 14.2B e F), pois as células perdem as características citoarquitetônicas de podócitos, tornam-se volumosas e aderentes à membrana basal, empilhadas, ou terminam no interior de matriz neoformada. Em certos locais, contêm gotículas de aparente reabsorção protéica (ver Fig. 14.2G) em zonas de provável lesão da barreira de filtração glomerular. Permanecem dúvidas sobre a capacidade de os podócitos readquirirem a capacidade proliferativa nessas condições, produzindo crescentes celulares. Nossas observações de aparentes crescentes em três casos de GNHIV (ver Fig. 14.2B e F) inserem-se nesse ponto. As observações experimentais sugerem que a lesão grave direta aos podócitos estabelece o fulcro para a interação das proteínas virais com os reactantes patogênicos (fatores de crescimento, citocinas, quimocinas), contribuindo para o colapso da arquitetura dos tufo glomerulares, ensejando os focos da GESF (ver Fig. 14.1F).

Tanto nos modelos transgênicos<sup>76</sup> quanto na GNHIV humana<sup>75</sup>, os padrões de desregulação do fenótipo dos podócitos são análogos, deixando entrever a existência de via patogênica comum, operativa também na glomerulosclerose colapsante não ligada ao HIV. Esse mecanismo encontra apoio em recente investigação<sup>77</sup>, que mostra que a lesão primária aos podócitos determina mesangiólise subjacente, seguindo-se proliferação mesangial e produção irreversível de matriz (ver Fig. 14.1D e F).

As diversas proteínas do HIV-1 detêm efeitos nefropatogênicos: citotoxicidade, estímulo ou inibição da proliferação celular, produção de fatores de crescimento, interferons e outros mediadores e indução de apoptose. As células renais são expostas a concentrações elevadas de tais peptídeos virais, pela infecção local, pela circulação abundante nos rins e pela filtração glomerular com subsequente

reabsorção. Por exemplo, a gp120HIV-1 estimula o TGF- $\beta$  e diminui a proliferação mesangial; o TGF- $\beta$  é mediador da glomerulosclerose mediada pelo HIV, situação na qual se demonstra exuberante apoptose etc<sup>38</sup>. Em tese, os níveis elevados locais de fatores de crescimento e citocinas, encontrados na AIDS, podem determinar a produção de matriz pelas células endoteliais, pelas células mesangiais e pelas células epiteliais, infectadas ou não, produzindo-se TGF- $\beta$ , estabelecendo-se a espiral patogênica (ver Fig. 14.1B a F).

O soro de pacientes HIV soropositivos é capaz de estimular diretamente a proliferação de células mesangiais obtidas de doador negro; do mesmo modo, o soro HIV-positivo interage com macrófagos modulando a síntese de matriz mesangial, como se comprova pela incorporação de prolina tritiada<sup>78</sup>. Devido à possibilidade de expressão de receptores CD4+ pelas células mesangiais, à demonstração da infectibilidade de células mesangiais e endoteliais pelo HIV e à possibilidade de produtos secretados por macrófagos estimular a síntese de matriz mesangial, embora tão só uma pequena porcentagem dos pacientes desenvolva GNHIV, surge a especulação de que a lesão renal inicial permita a infiltração renal por macrófagos capazes de acelerar o processo de GESF. Alternativa ou conjugadamente, a liberação de fator de crescimento de fibroblasto básico (bFGF) por células mesangiais lesadas pode estimular a proliferação mesangial. Do mesmo modo, o TGF- $\beta$  atua em células mesangiais humanas transfectadas com o genoma do HIV-1, incrementando a expressão do gene LTR do HIV-1<sup>79</sup>. Ora, o TGF- $\beta$  tem sido implicado na glomerulosclerose experimental, estimulando a produção e reduzindo a degradação da matriz mesangial, e é capaz de alterar a replicação do HIV, além de se encontrar em níveis elevados no plasma e nos tecidos durante a infecção pelo HIV, podendo atuar por via parácrina ou autócrina, ou então por meio do estímulo para a transcrição do genoma do HIV-1, talvez estabelecendo um círculo vicioso na indução da produção de matriz mesangial, hipertrofia celular e fibrogênese, sem produzir necessariamente inflamação glomerular na GNHIV (ver Fig. 14.1F e H).

A infecção pelo HIV é reconhecidamente uma situação de desregulação proeminente das citocinas (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  – fator de necrose tumoral-alfa, GM-CSF, TGF- $\beta$ ), fazendo reconhecer que a patogênese da GNHIV seja complexa e envolva interação do hospedeiro com o vírus ou produtos do seu genoma. O gene *tat*, por exemplo, mostra-se capaz de ativar a produção de TGF- $\beta$ , podendo alterar as funções celulares por transativação da trans-



crição genética ou pela expressão de citocinas e fatores de crescimento, além de outras funções revistas por Rappaport et al.<sup>80</sup>, que implicam mecanismos inflamatórios e escleróticos presentes na GNHIV. Camundongos transgênicos, ostentando genomas carentes dos genes pol e gag (DNA viral não-infectante), são incapazes de desenvolver nefropatia semelhante à GNHIV humana<sup>76</sup>, deixando entrever que a natureza da nefropatia típica requer uma conjugação de genes virais apropriados e da sua expressão específica nos rins ou em tecidos periféricos. O seu acúmulo nos rins, por serem citotóxicos ou estimuladores das células renais para a síntese de proteínas da matriz extracelular, produz a glomerulosclerose. Cresce a compreensão da participação de elementos regulatórios dos genes do HIV ou do seu envelope diretamente nas células ou por meio da discrasia das citocinas.

Na realidade, pequena parte dos pacientes HIV-positivo padece da nefropatia, o que sugere uma interação vírus-hospedeiro especial. D'Agati e Appel<sup>23</sup> resumem os eventuais mecanismos enumerando: 1. lesão epitelial (tubular e visceral parietal) direta, por efeitos citopáticos do HIV; 2. lesão renal indireta, por moléculas codificadas pelo vírus, circulantes; 3. lesão renal indireta, pela liberação de citocinas por linfócitos ou monócitos infectados, circulantes ou infiltrantes nos rins.

Pode haver cepas de HIV renotrópicas, nefropáticas, seja por particularidade nas seqüências genéticas, por monocitotropismo viral de determinismo genético, por infecção viral das células hematopoéticas residentes nos glomérulos e por infecção direta das células parenquimatosas renais.

Debate-se se a GNHIV se deve preponderantemente a efeitos diretos do HIV ou a efeitos indiretos, centrados na desregulação das citocinas. Bruggeman et al.<sup>81</sup> estudaram a questão, analisando primeiro a participação do mecanismo de apoptose na tubulopatia da GNHIV, fato que, aliás, já foi demonstrado nos túbulos e no interstício<sup>82</sup>; nas células mesangiais murinas, a proteína gp 160 HIV-1 estimula a proliferação e induz a apoptose. Examinando se isso se deve à expressão transgênica ou a fatores ambientais, trataram explantes renais de camundongos normais e transgênicos (HIV-1) pela luz ultravioleta, que induz a expressão transgênica, verificando que a apoptose prevalece nos rins dos animais transgênicos. Para confirmar os efeitos da expressão do HIV-1 na GNHIV, transplantaram rins entre animais normais e transgênicos, observando que os rins normais permaneciam íntegros, e os dos animais transgênicos, transplantados em normais, desenvolveram GNHIV, demonstrando que a nefropatia decorre da expressão transgênica. Tanto, sugere que na GNHIV humana a expressão de genes do HIV provavel-

mente determina a doença e que o meio, com a desregulação das citocinas, não parece, *per se*, ser capaz de provocar a nefropatia. Essa observação concorda com as provas da participação do TGF- $\beta$ 1/ $\beta$ 3 na GNHIV e em diversas outras nefropatias<sup>73</sup>, demonstrando-se que o TGF- $\beta$ 1/ $\beta$ 3 se expressa nos rins, extra e intracelularmente, em diversas doenças renais progressivas, estando particularmente elevado, embora não especificamente, na GNHIV. Desse modo, embora se demonstre que a produção de citocinas (IL-6 e TNF- $\alpha$ ) pelas células mesangiais e tubulares renais estimula a expressão do HIV-1 em monócitos cronicamente infectados que infiltram nos rins, as provas mais recentes (Ray et al.<sup>83</sup>) demonstram que o HIV-1 pode infectar as células epiteliais tubulares renais obtidas de crianças com GNHIV, por meio de vias independentes dos receptores CD4+ e que os mononucleares teciduais infectados pelo HIV-1 podem transferir os vírus para as células epiteliais renais; mais ainda, que a infecção, ou a expressão dos produtos do genoma do HIV, inibe o crescimento e a sobrevivência das células epiteliais em cultura. Parece, portanto, que a degeneração das células epiteliais na GNHIV seja devida à sua infecção pelo HIV-1. O conjunto de dados clínico-patológicos<sup>42,43,65</sup> e experimentais<sup>69,70,75-77,81,83</sup> sugere que a GNHIV decorre, fundamentalmente, de infecção das células epiteliais glomerulares e tubulares pelo HIV.

A possibilidade da co-infecção pelo HIV e por outros vírus, na patogenia da GNHIV, tem sido aventada. Alguns estudos sugerem que um mecanismo desencadeador pode tornar-se crítico para a expressão da GNHIV, talvez pela incorporação de outros vírus, concorrente ou intercorrentemente, nas células renais. Existem indicações de que a proteína X do vírus B da hepatite seja capaz de transativar genes do HIV *in vitro*; há outras sugestões esparsas, de observações clínicas, ligando a nefropatia associada ao HIV com o vírus B da hepatite. Utilizando uma técnica histoquímica, pudemos observar que o HBsAg pode ser encontrado em 80% (4 em 5) dos rins na infecção por HIV com glomerulosclerose, nas células epiteliais tubulares e viscerais glomerulares, enquanto só pode ser detectado em 17% dos rins sem GESF<sup>84</sup>. Também, um estudo espanhol<sup>85</sup>, em 85 necropsias, vincula a nefropatia na infecção pelo HIV ao HBsAg. A co-infecção pelo HIV e pelo vírus B da hepatite precisa ser mais bem esclarecida. Do mesmo modo, para o vírus C da hepatite (HCV), foi constatado que pacientes co-infectados pelo HIV e pelo HCV exibem glomerulonefrite por imunocomplexos, além da GESF, e também outras anormalidades, em um espectro lesional amplo<sup>86</sup>.

Além dos possíveis efeitos da infecção pelo HIV em diferentes células renais, diversas proteínas que funcionam no ciclo vital do HIV são capazes de efeitos tóxicos ou estimuladores na célula do hospedeiro. Camundongos transgênicos, para um elemento subgenômico não-infectante do HIV desenvolvem doença análoga à GNHIV humana, expressando mRNA do HIV-1 no tecido renal e proteína "rev" nos glomérulos escleróticos<sup>87</sup>. O gene "nef" tanto abranda a expressão transgênica quanto realça a lesão glomerular provocada por outros genes do HIV<sup>68</sup>.

Resta aprofundar os estudos que permitam alinhar os conhecimentos sobre a GNHIV em uma hipótese unificadora que enseje explicar todo o espectro de lesões renais, verdadeiramente telescopadas, atualmente reconhecidas nessa entidade nosológica em que a prática da biópsia renal urge como requisito importante para definir o diagnóstico, estadiar a lesão, auxiliar no prognóstico e socorrer no eventual plano terapêutico, além de fornecer material para investigações nos campos da virologia, da imunopatogênese e da teia de mediadores, sem dúvida aproveitáveis a outras nefropatias. As situações clínicas com GNHIV com expressão proliferativa-exsudativa duradoura e graves manifestações clínicas exigem a realização da biópsia renal. Um estudo italiano<sup>56</sup>, focalizando 26 pacientes com glomerulopatia, além de confirmar a baixa ocorrência de GNHIV entre brancos europeus, sugere que a glomerulonefrite mediada por imunocomplexos prevaleça, tal a multiplicidade de padrões lesionais entrevista, indistinguíveis, a não ser pelas inclusões de TRS, daquelas independentes do HIV.

Kimmel<sup>38</sup>, revendo a literatura, concorda com o valor da biópsia renal na GNHIV, especialmente para distinguir a GESF da glomerulonefrite por imunocomplexos. No Mount Sinai Hospital (New York), a GNHIV responde por cerca de 20% dos novos casos de insuficiência renal terminal em adultos negros; ali, a biópsia renal é recomendada<sup>88</sup> para determinar a verdadeira incidência da enfermidade, bem como para identificar a natureza das lesões encontradas na GNHIV. Na França<sup>89</sup>, a biópsia renal, realizada em 60 de 92 casos de IRA-HIV, auxiliou sobremodo na categorização das diferentes determinantes da rápida degradação funcional renal, destacando-se que as enfermidades glomerulares e vasculares constituem causas freqüentes, nas quais o diagnóstico e a conduta são auxiliados pela biópsia. Vemos que a variabilidade das expressões histopatológicas recomenda a realização da biópsia renal como instrumento diagnóstico, prognóstico e, eventualmente, orientador do tratamento. A realização de

biópsia renal em 40 pacientes<sup>47</sup> mostrou que na metade dos casos havia GESF, mas que em 35% a glomerulonefrite proliferativa tinha assento, algumas vezes por IgA, tendo a glomerulonefrite membranosa ocorrido em apenas 5%, enquanto alguns doentes sofriam de necrose tubular aguda incidental (5%) ou nefropatia diabética independente. Efetivamente, a glomerulonefrite que surge no paciente infectado pelo HIV pode decorrer de mediação imune, seja pelo depósito de imunocomplexos independentes do HIV, seja ligada ao tratamento, indireta ou especificamente dependente de antígenos do HIV ou de anticorpos reativos contra ele.

## TRATAMENTO

A estratégia para o tratamento efetivo depende da patogenia da enfermidade, que vem, aos poucos, sendo compreendida. No entanto, torna-se complexo atuar tempestivamente no curso de uma enfermidade que se mostra tormentoso, conduzindo, em poucos meses, uma glomerulonefrite aguda (ver Fig. 14.1B) ao estágio terminal (ver Fig. 14.1F) da GNHIV.

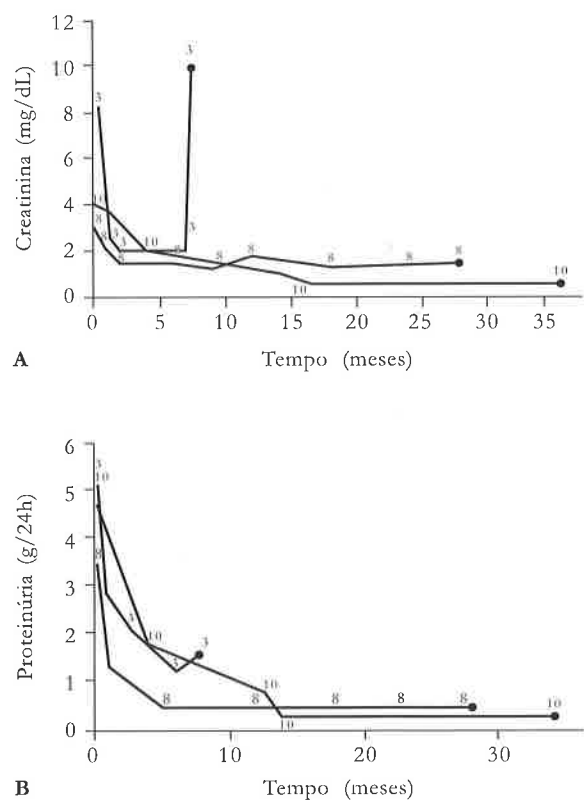
Tratando-se de um ângulo peculiar de infecção sistêmica pontilhada por envolvimento de múltiplos órgãos e sistemas, imunodeficiência e numerosas infecções por germes oportunistas, ocorreu, durante o primeiro decênio da epidemia, o temor natural de aplicar à GNHIV as medidas usuais empregáveis nas glomerulonefrites graves, pelo perigo da facilitação de complicações infecciosas fatais<sup>33</sup>. Dessa forma, só nos anos 90 começaram a surgir os primeiros relatos de tratamento relativamente bem-sucedido na GNHIV, que tem sido revisto em alguns textos<sup>2,6,23,25,38,49,90,91</sup>.

Na GNHIV pediátrica, situação em que a gravidade da moléstia parece menor, a ciclosporina (6mg/kg/dia) foi aplicada em três pacientes com resultados encorajadores<sup>92</sup>. A ciclosporina tem a vantagem de agir no bloqueio das linfocinas em vez de modificar o DNA como os agentes alquilantes; as crianças tratadas tiveram os níveis séricos cuidadosamente conservados entre 100 e 200mg/mL, com doses de manutenção entre 3 e 4mg/kg/dia, transcorrendo remissão da síndrome nefrótica.

As diferentes abordagens terapêuticas sofrem as limitações usuais do tratamento de uma doença recente, acutíssima, complexa, parte de uma entidade nosológica ainda mal categorizada, com diferentes modalidades de expressão clínico-patológica, em que se torna difícil reunir número suficiente de pacientes em protocolos homogêneos, na qual os pacientes são sujeitos a numero-

sas complicações. Urge o estabelecimento de estudos multicêntricos para aquilatar os resultados das diversas modalidades de tratamento<sup>88</sup>. Nossas primeiras expectativas de intervir no curso de GNHIV nasceram da aplicação de alguns cursos de metilprednisolona em dois, e ciclofosfamida em um, casos de GNHIV grave cuja soropositividade era desconhecida na ocasião da admissão, seguindo-se, posteriormente, o uso de AZT, com recuperação funcional renal e redução de proteinúria (Fig. 14.3) por períodos que se estenderam por oito meses (Fig. 14.1B a F), dois (Fig. 14.2D e E) e três anos (Fig. 14.2B e H), respectivamente; casos 3, 8 e 10 da tabela 14.1.

Três têm sido os principais recursos terapêuticos na GNHIV: corticosteróides e, eventualmente, outros agentes imunossuppressores; agentes inibidores da enzima de conversão da angiotensina; e medicamentos anti-retrovirais.



**Figura 14.3** – Observação do curso evolutivo da creatinina sérica (**A**) e da proteinúria de 24 horas (**B**) em três pacientes (casos 3, 8 e 10 – Tabela 14.1) com GNHIV que receberam pulso de metilprednisolona (casos 3 e 8) e ciclofosfamida (caso 10). No caso 3, sobreveio o óbito, após 8 meses, por criptococose sistêmica. No caso 8, o óbito deu-se após 28 meses, com sarcoma de Kaposi generalizado e múltiplas infecções oportunistas, com a função renal preservada. No caso 10, a paciente, após 36 meses, depois de haver sofrido tuberculose, veio a falecer em sepse. Nos três casos, os tempos de sobrevivência transcorreram com função renal recuperada e notável diminuição da proteinúria.

Watterson et al.<sup>93</sup> relataram o efeito favorável de dois cursos de prednisona durante dois anos, cada um com cerca de quatro meses, em um caso de GNHIV, auxiliado pelo uso de AZT. Mencionaram efeito análogo em três outros casos. Igualmente, diversos casos individuais tiveram resultados favoráveis parciais, a maior parte com o uso de prednisona, bem examinados na revisão de Bernardo<sup>90</sup>. Smith et al.<sup>94</sup> descreveram sua experiência em 20 pacientes, recebendo doses iniciais de 60mg/dia de prednisona, posteriormente reduzidas, 17 deles exibindo redução da creatinemia, e 12, notável queda da proteinúria, havendo 7 doentes vivos sem requerer diálise decorridas 25 semanas de tratamento. É possível que os corticóides tenham ação antiinflamatória de células imunes que dominam o interstício renal<sup>40</sup> no começo da GNHIV ou, talvez, na permeabilidade e na filtração glomerular. Rao<sup>37</sup> recomenda, após o diagnóstico por biópsia renal, ministrar 1mg/kg/dia de prednisona, além de anti-retrovirais e profiláticos para infecções oportunistas. Kimmel<sup>38</sup> declara-se céptico com sua experiência com o uso de corticosteróides na GNHIV, e Klotman<sup>25</sup>, analisando a experiência de Smith et al.<sup>94</sup>, acentua que tão-somente dois pacientes sobreviveram, por mais de um ano, sem progredir para insuficiência renal avançada. Laradi et al.<sup>40</sup> dizem que, pela sua experiência, os corticosteróides diminuem a progressão da insuficiência renal, mas concordam que seus resultados positivos têm sido tempo-limitados, raramente ultrapassando um ano. Mais recentemente, Eustace et al.<sup>95</sup> publicaram dados do tratamento da GNHIV grave (creatinina sérica superior a 6mg/dL e proteinúria de grau nefrótico) em 21 pacientes. Utilizaram 60mg/dia de prednisona por um mês, reduzindo as doses pelos sete meses seguintes em 13 doentes, enquanto 7 não receberam o medicamento. Notaram que sete indivíduos no grupo tratado, e tão só um no grupo não tratado, conservavam função renal autônoma decorridos seis meses; recomendam cursos limitados de corticosteróides em casos selecionados. Por fim, Ahuja et al.<sup>96</sup> analisam os resultados anteriores, indicando que os doentes tratados com corticóides sofreram mais infecções, recomendando, antes, o uso de anti-retrovirais de alta eficácia associados e inibidores da ECA. Nossa experiência, limitada e não controlada, sugere que os corticosteróides, inclusive em pulso, tenham lugar nos casos de GNHIV acompanhados de IRA, com rápida degradação funcional renal, especialmente nos casos de glomerulonefrite proliferativa sugestivos de mediação por imunocomplexos, provavelmente associados com anti-retrovirais efetivos. Tal se deu nos casos 3, 8, 10 e 13 da tabela 14.1.

Os inibidores de enzima de conversão da angiotensina (iECA), provavelmente ao inibirem a ação do TGF- $\beta$  estimulada pela angiotensina II, constituem medicamentos de valor na GN-HIV. Kimmel et al.<sup>97</sup> examinaram os cursos de nove pacientes com GNHIV tratados com captopril, diante de nove controles, verificando nítido aumento na sobrevida dos rins e dos pacientes no grupo tratado. Burns et al.<sup>28</sup> aplicaram o fosinopril a 20 pacientes, sugerindo efeito positivo dos iECA, pois a creatinina sérica média foi de  $1,7 \pm 0,7$ mg/dL após 6 meses entre os pacientes tratados, e alcançou  $7 \pm 3$ mg/dL entre os controles. Os relatos dos efeitos positivos do uso do inibidor do receptor de angiotensina II (Losartan) na nefropatia crônica do transplante renal, por meio da inibição da síntese do TGF- $\beta$ , que é estimulada pelas ações da angiotensina e da ciclosporina e que promove a síntese da endotelina-1 e o bloqueio da síntese do óxido nítrico, não foram testados na GNHIV, embora, em tese, trate-se de droga cujos efeitos antifibrinogênicos sejam aproveitáveis. Diversas questões metodológicas recomendam guardar reserva diante dos resultados aparentemente favoráveis como uso do iECA; contudo, um dado experimental<sup>98</sup> sugere ação preventiva do captopril na GNHIV de ratos transgênicos. A aplicação clínica reside no uso precoce do medicamento, como recomenda Klotman<sup>25</sup>.

O tratamento voltado para combater a replicação viral constitui a terceira via aplicável na GNHIV, sendo usual no George Washington Medical Center<sup>49</sup>. A disponibilidade da eritropoetina, que contorna o problema da anemia na uremia, e do uso da zidovudina facilitou o uso do AZT na GNHIV no sentido de preveni-la ou abrandar-lhe o curso<sup>99</sup>. Foram publicados seis casos sugestivos da capacidade dos anti-retrovirais de abrandar a evolução explosiva<sup>100</sup>. Em algumas ocasiões, foi verificada notável correlação temporal entre a aplicação do AZT e a reversão do estado de insuficiência renal. O melhor conhecimento da farmacologia do AZT aperfeiçoa a experiência com seu emprego, vigente o estado de insuficiência renal; recomendam-se 200mg a cada 8 horas se o *clearance* da creatinina superar os 10mL/min, e a metade se for inferior. Com efeito, o possível papel frenador do AZT no curso da GNHIV, especialmente entre os pacientes que passaram a recebê-lo enquanto estavam na fase inicial da nefropatia, com proteinúria discreta e sem azotemia, surge da observação conjugada das séries publicadas. Releva mencionar a opinião de Bourgoignie<sup>101</sup>, de que a ocorrência de GNHIV estaria experimentando declínio no curso dos últimos anos, desde a introdução do uso profilá-

tico do AZT, da didanosina (ddl) e do trimetoprima-sulfametoxazol. Tal sugestão tem sido examinada em alguns estudos<sup>102-104</sup>, embora a questão não tenha sido ainda abordada em análises epidemiológicas apropriadas. Desse modo, a dramática resposta positiva na proteinúria e na histopatologia renal concomitante com o uso de anti-retrovirais altamente ativos<sup>39</sup> espera confirmação. Na comunicação anteriormente mencionada, Ifudu et al.<sup>99</sup> estudaram 15 pacientes que receberam zidovudina, preservando-se todos de insuficiência renal, comparando-os com uma série histórica de 28 casos de GNHIV não tratados, que em cerca de seis meses atingiram a insuficiência renal terminal. O relato de resposta favorável de GNHIV, comprovada por biópsia renal, em um caso sob uso de stavudina, lamivudina e nelfinavir, constitui informação valiosa<sup>39</sup>.

Atualmente, os regimes combinados triplos de anti-retrovirais, incluindo um inibidor de protease, são consagrados no tratamento da infecção pelo HIV<sup>105</sup> e, se puder comprovar-se que realmente são capazes de melhorar a nefrose e a insuficiência renal da GNHIV, constituirão, provavelmente, valiosa conquista<sup>106</sup>. Um estudo recente<sup>107</sup>, de coorte, envolvendo 2.059 mulheres infectadas pelo HIV, examinou os fatores associados com a instalação da proteinúria ( $\geq 1$ g/24 horas) e os dados preditores da insuficiência renal; identificou que a proteinúria se verificou em cerca de 30% dos casos, seguidos durante 54 meses, havendo 42 pacientes (2,1%) progredido para insuficiência renal. A proteinúria mostrou-se associada com teores elevados de RNA-HIV, com menos de 200 células CD4+/mm<sup>3</sup>, com a raça negra e com a soropositividade concomitante para o vírus da hepatite C. A tendência para dobrar a creatinina sérica concentrou-se entre as pacientes com baixas contagens de CD4+, hipoalbuminemia, maior uremia e tendência para a pressão arterial mais elevada. Contudo, não foi possível constatar associação benéfica predominante da prevenção da GNHIV com nenhum dos esquemas de tratamento anti-retroviral empregados, embora sua aplicação, em termos globais, tenha mostrado ser capaz de alentecer o curso e a progressão da nefropatia nos doentes HIV-positivos, cuja sobrevida é, sem dúvida, prolongada pelo tratamento.

As lições das experiências clínicas acumuladas e dos modelos experimentais sugerem que a GNHIV transcorra num estágio inicial, provocado pelos genes do HIV, induzindo à proteinúria sinalizadora, seguido de um segundo estágio, decorrente de rápida reação regenerativa e proliferativa responsável pelo quadro clínico completo, dependente das citocinas e dos fatores de crescimento,

na qual as células renais lesadas em regeneração regulam a síntese de novos receptores para imunorreagentes, ensejando nova infecção viral amplificadora da lesão. Tal seqüência de ocorrências embasa a tese<sup>41</sup> de que todos os pacientes com GNHIV recebam tratamento anti-retroviral ativo o mais precocemente possível e sem interrupções.

Se, de um lado, a introdução dos agentes anti-retrovirais e dos inibidores de proteases vem modificando a face da epidemia, inclusive podendo contribuir para a diminuição do número de casos de GNHIV, sugerindo que, de outro, o crescimento de epidemia mostra que a GNHIV há de responder por 20% dos casos de insuficiência renal terminal entre jovens negros norte-americanos<sup>25</sup>.

É possível que o tratamento contra a síntese do TGF- $\beta$ , quer empregando anticorpos anti-TGF- $\beta$ , quer drogas, como a decorina, possa ser útil. Os receptores para quimocinas constituem outro alvo no tratamento, pois se são sítios facilitadores da infecção pelo HIV e ainda as quimocinas capitaneiam a infiltração por células imunes, medidas que diminuam a ligação vírus-receptores podem reduzir a progressão da GNHIV.

Os cursos clínicos na GNHIV, gravada pela instalação de IRA em um número incerto de enfermos acometidos, experimentando fases de recuperação funcional associada com a aplicação de medicação antiviral e dos agentes alentecedores da evolução das nefrites, ensejam indagação sobre o que predominaria: se a replicação viral nos rins ou os mecanismos superpostos; as informações disponíveis indicam que as duas vertentes operam. Nesse caso, convém certificar-se se o componente de nefrite intersticial, que responde no tratamento antiviral, está presente, sendo essa mais uma área em que a biópsia renal oferece auxílio inestimável.

A sobrevida dos pacientes HIV-positivos, sob suporte dialítico, vem melhorando<sup>25,108,109</sup>. Os resultados desconcertantes da década de 1980 vêm sendo modificados, como revisto por Dave et al.<sup>110</sup>; contudo, subsistem dúvidas, pois as séries que têm fornecido dados discrepantes quanto à sobrevida têm incluído pacientes HIV-positivos de diversas naturezas de contaminação, com porcentagens diferentes de casos de GNHIV e em diferenciados estágios da evolução da infecção, a maior parte dos pacientes incluídos antes da disponibilidade de anti-retrovirais ativos. Em uma série de 75 pacientes com GNHIV<sup>110</sup>, 58, tratados de 1987 a 1996, faleceram, embora houvesse ocorrido casos de longa sobrevida sob diálise, como ocorreu em um de nossos pacientes (n<sup>o</sup> 2 da tabela 14.1). Aparentemente, as baixas contagens de células CD4+ e a albuminemia inferior a 2,5g/dL

constituem os piores indicadores prognósticos. O papel do transplante renal na infecção pelo HIV permanece indefinido<sup>38,91</sup>, não sendo, em geral, indicado na GNHIV. O transplante renal é assunto que envolve delicadas considerações técnicas e éticas, e a tendência na maioria dos serviços é não realizá-la pelos custos e pelos altos riscos. No entanto, diversos transplantes têm sido realizados, conhecendo-se ou não o estado de soropositividade do receptor, alguns havendo logrado bom sucesso<sup>111</sup>. Tivemos a oportunidade de proceder a um inquérito, no Rio de Janeiro, em 1992, que repetiu essa constatação entre 26 receptores, contaminados por transfusões sanguíneas na maioria<sup>6</sup>.

O reconhecimento de diversas modalidades de expressão da GNHIV, além da GESF, e as possibilidades de benefícios terapêuticos, indicam a questão do valor da realização da biópsia renal, pois suas informações oferecem muitas vezes a pista para o diagnóstico da infecção pelo HIV, permitem estabelecer o diagnóstico histopatológico exato, ensejando vislumbrar lesões que possam ter melhor curso, e auxiliam nos cuidados e na adoção de medidas terapêuticas em casos com insuficiência renal aguda na infecção pelo HIV (Fig. 14.2D e E). Tratando-se a GNHIV de uma glomerulonefrite humana de curso rapidíssimo, acreditamos que seja um tipo de nefropatia que ofereça campo, razoavelmente balizado pelas circunstâncias temporais, propício ao estudo da história natural das doenças renais, nas quais se combinam, com pesos ainda incertos, determinantes imunopatológicos, de natureza humoral e celular, mais os vetores fibrogenéticos dirigidos pelos fatores de crescimento. É provável que a carga viral, o balanço infecção viral latente/expressão de peptídeos virais, a mediação hemodinâmica e o contexto genético estabeleçam um delicado sistema no qual o vendaval patogênico poderá lançar poucas (Fig. 14.1E) ou muitas (Fig. 14.2C) cabeças-de-ponte, entre as cápsulas de Bowman e os tufo capilares, iniciando a lesão glomerular, daí decorrendo o desfecho clínico, menos ou mais, tempestuoso.

Entre os 13 pacientes que integram a série do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (ver tabela 14.1), enumeram-se sete que expressaram a GNHIV como IRA e quatro em quem a nefropatia vinculada ao HIV se comportou como a manifestação sinalizadora da infecção.

Os resultados entrevistados em três dos quatro casos de GNHIV que se apresentaram como manifestação inicial sinalizadora da infecção pelo HIV (Figs. 14.1B a F e 14.2B, D, E e H) podem trazer simplesmente a marca da contingência; podem, entretanto, acenar com a possibilidade de inter-

venção no turbilhão dos ardis etiopatogênicos. Ressalta referir (Tabela 14.1) que em três pacientes a GNHIV se acompanhou de crescentes celulares em número considerável (Fig. 14.1B e H), que puderam ser distinguidos de epitélio visceral hipertrófico/hiperplástico, que, no caso nº 10, concorriam no mesmo espécimen. O conhecido rápido curso para a IRCT que costuma vigor nas nefrites crescênticas é mais um motivo para não preterir a biópsia renal na GNHIV.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- LOPES GS, FIGUEIREDO WM, MARQUES LPJ, et al: *Survival after Acute Renal Failure in AIDS*, Abstracts, XI International Congress of Nephrology, Tokio, 1990, pp 174.
- SANTOS OR, LOPES GS, FERNANDES MMR: Insuficiência renal aguda na infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, em *Atualidades em Nefrologia 6*, editado por Cruz J, Barros RT, Cruz HMM, São Paulo, Sarvier, 2000, pp 230-245.
- LOPES GS, MARQUES LPJ, RIOJA LS, et al: Glomerular disease and human immunodeficiency virus in Brazil. *Am J Nephrol* 12:281-287, 1992.
- SANTOS OR: *Contribuição ao Conhecimento das Nefropatias Vinculadas ao Vírus da Imunodeficiência Humana*, Memória, Academia Nacional de Medicina, 1989.
- SANTOS OR, MARQUES LPJ, LOPES GS: Alterações renais associadas à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. *An Acad Nac Med* 153:140-144, 1993.
- SANTOS OR, LOPES GS: Renal complications of AIDS: a Latin America perspective. *Kidney Curr Surv World Lit* 3:63-70, 1994.
- SANTOS OR, LOPES GS: Glomerulonefrite associada à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (GNHIV). *J Bras Nefrol* 17:142-147, 1995.
- SANTOS OR, LOPES GS: Considerações patogênicas e possibilidades terapêuticas na glomerulonefrite associada à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. *Arq Med (Porto)* 10:290-297, 1996.
- SANTOS OR, LOPES GS: Os rins na imunodeficiência adquirida no homem em *Nefrologia, Rotinas, Diagnóstico e Tratamento*, editado por Barros E, Manfro RC, Thomé FS, Gonçalves LPS, Porto Alegre, Artes Médicas Sul, 2000, pp 307-334.
- RAO TKS, FILLIPONE EJ, NICASTRI AD, et al: Associated focal and segmental glomerulosclerosis in AIDS. *N Engl J Med* 310:669-673, 1984.
- PARDO V, ALDANA M, COLTON RM, et al: Glomerular lesions in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 101:429-434, 1984.
- GARDENSWARTZ MJ, LERNER CW, SELINGSON GR, et al: Renal disease in patients with AIDS: a clinicopathologic study. *Clin Nephrol* 21:197-204, 1984.
- VAZIRI ND, BARBARI A, LICORISHK K, et al: Spectrum of renal abnormalities in acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Med Assoc* 77:369-375, 1985.
- RAO TKS, FRIEDMAN EA: AIDS (HIV) associated nephropathy: does it exist? *Am J Nephrol* 9:441-453, 1989.
- BOURGOIGNIE JJ: Renal complications of human immunodeficiency virus type-1. *Kidney Int* 37:1571-1584, 1990.
- MARQUES LPJ, SANTOS OR, LOPES GS, et al: Nephropathy as the initial sign in AIDS. *Abstracts*, VI International Conference on AIDS, 1990, pp 281.
- SANTOS OR: *Nefropatia Associada à SIDA como Manifestação Sinalizadora da Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana*, Memória, Academia Brasileira de Medicina Militar, 1992.
- D'AGATI V, SHU J, CARBONE L, et al: Pathology of HIV-associated nephropathy: a detailed morphologic and comparative study. *Kidney Int* 35:1358-1370, 1989.
- CHANDER P, SONI A, SURI A, et al: Renal ultrastructural markers in AIDS associated nephropathy. *Am J Pathol* 126:513-526, 1987.
- COHEN AH, NAST CO: HIV-associated nephropathy: a unique combined glomerular and tubulointerstitial renal lesion. *Mod Pathol* 1:87-97, 1988.
- SONI A, AGARWAL A, CHANDER P, et al: Evidence for an HIV-related nephropathy: a clinicopathologic study. *Clin Nephrol* 31:12-17, 1989.
- BOURGOIGNIE JJ, PARDO V: The nephropathology of human deficiency virus (HIV-1) infection. *Kidney Int* 40(Suppl 35):S19-S23, 1991.
- D'AGATI V, APPEL GB: HIV infection and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 8:138-152, 1997.
- VALERI A, BARISONE L, APPEL GB, et al: Idiopathic collapsing focal segmental glomerulosclerosis: a clinicopathologic study. *Kidney Int* 50:1734-1746, 1996.
- KLOTMAN PE: HIV-associated nephropathy. *Kidney Int* 56:1161-1176, 1999.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR*, 1992 (No RR-17):1-19, 1993.
- WINSTON JA, KLOTMAN ME, KLOTMAN PE: HIV associated nephropathy is a late, not early, manifestation of HIV-1 infection. *Kidney Int* 55:1036-1040, 1999.
- BURNS GC, PAUL SK, TOTH IR: Effect of angiotensin converting enzyme inhibition in HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 8:1140-1146, 1998.
- BOURGOIGNIE JJ, ORTIZ-INTERIAN C, GREEN DI, et al: The epidemiology of human immunodeficiency virus associated nephropathy, in *Nephrology*, edited by Hatano M, Berlin, Springer-Verlag, 1990, pp 484-492.
- PARDO V, ZILLERUELO G, ABITBOL C, et al: HIV-associated nephropathy (HIVAN) in children: clinicopathologic manifestations (abstract). *J Am Soc Nephrol* 5:357, 1994.
- WINSTON J, BURNS G, KLOTMAN PE: HIV-associated nephropathy and the AIDS epidemic. *Semin Nephrol* 18:373-377, 1998.
- US Renal Data System: USRDS Annual Data Report, Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, April 1997.
- RAO TKS, FRIEDMAN EA, NICASTI AD: The types of renal disease in acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 316:1062-1068, 1987.
- BOURGOIGNIE JJ, MENEZES R, ORTIZ C, et al: The clinical spectrum of renal disease associated with human immunodeficiency virus. *Am J Kidney Dis* 12:131-137, 1988.
- GLASSOCK R: Human immunodeficiency virus-associated glomerulosclerosis. *Ann Intern Med* 112:35-49, 1990.
- VALERI A, NEUSY AJ: Acute and Chronic renal disease in hospitalized AIDS patients. *Clin Nephrol* 35:110-118, 1991.
- RAO TKS: Renal complications in HIV disease. *Med Clin North Am* 80:1437-1457, 1996.
- KIMMEL PL: Clinical and immunopathogenic aspects of human immunodeficiency virus-associated renal diseases, in *Immunologic Renal Diseases* (2<sup>nd</sup> ed), edited by Neilson EG, Cuser WG, Philadelphia, Lippincott - Raven Publishers, 2001, pp 1203-1223.
- WALLY RR, DRACHENBERG CI, PAPADIMITRIOU JC: HIV-1 associated nephropathy and response to highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 352:783-784, 1998.
- LARADI A, MALLJET A, BEAUFILS H, et al: HIV-associated nephropathy: outcome and prognosis. *J Am Soc Nephrol* 9:2327-2335, 1997.

41. RAY PE: Looking into the past and future of human immunodeficiency virus nephropathy. *Kidney Int* 55:1123-1124, 1999.
42. COHEN AH, SUN NCJ, SHAPSHAK P, et al: Demonstration of human immunodeficiency virus in renal epithelium in HIV-associated nephropathy. *Mod Pathol* 2:125-128, 1988.
43. KIMMEL PL, FERREIRA-CENTENO A, FARKAS-SZALLASI T, et al: Viral DNA in microdissected renal biopsy tissue from HIV infected patients with the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 43:1347-1352, 1993.
44. NOCHY D, GLOTZ D, DOSQUET P, et al: Renal disease associated with HIV infection: a multicentric study of 60 patients from Paris hospitals. *Nephrol Dial Transplant* 8:11-19, 1993.
45. MARQUES LPJ, LOPES GS, RIOJA LS, et al: HIV-associated nephropathy: does it exist? Abstracts, VII International Conference on AIDS, Montreal, 1991, pp MB 2395.
46. LOPES GS: *Glomerulopatia da Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana* - Tese, UNI-RIO, 1990
47. KIMMEL PL, PHILLIPS TM: Immune complex glomerulonephritis associated with HIV infection, in *Contemporary Issues in Nephrology, Renal and Urologic Aspects of HIV Infection*, edited by Kimmel PL, Berns JS, Stein JH, New York, Churchill & Livingstone, 1995, pp 27-40.
48. CARBONE L, D'AGASTI V, CHENG J, et al: Course and prognosis of HIV-associated nephropathy. *Am J Med* 87:389-395, 1989.
49. KIMMEL PL: Clinical and immunopathogenic aspects of human immunodeficiency virus-associated renal diseases, In *Immunologic Renal Diseases*, edited by Neilson EG, Couser WG, Philadelphia, Lippincott - Raven Publishers, 1997, pp 1181-1197.
50. BEAUFILS H, JOUAUNNEAU C, KATLAMA C, et al: HIV associated IgA nephropathy in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 327:702-706, 1992.
51. KIMMEL PL, PHILLIPS TM, FERREIRA-CENTENO A, et al: Idiopathic IGA nephropathy in patients: a new HIV-associated nephropathy? *N Engl J Med* 327:702-706, 1992.
52. KATZ A, BARGMAN JM, MILLER DC, et al: IgA nephritis in HIV-positive patients: a new HIV-associated nephropathy? *Clin Nephrol* 38:61-68, 1992.
53. BERNIS JS: Hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura associated with HIV infection, in *Contemporary Issues in Nephrology, Renal and Urologic Aspects of HIV Infection* edited by Kimmel PL, Berns JS, Stein JH, New York, Churchill & Livingstone, 1995, pp 111-132.
54. LIU X-H, LINGWOOD CA, RAY PE: Recruitment of renal tubular epithelial cells expressing verotoxin-1 (Stx-1) receptors in HIV-1 transgenic mice with renal disease. *Kidney Int* 55:554-561, 1999.
55. CANTOR S, KIMMEL PL, BOSCH JP: Effect of Race on the expression of AIDS-associated nephropathy. *Arch Intern Med* 151:125-128, 1991.
56. CASANOVA S, MAZZUCCO G, BARBIANO di BELGIOJOSO G, et al: Pattern of glomerular involvement in human immunodeficiency-infected patients: an Italian study. *Am J Kidney Dis* 26:446-453, 1995.
57. FRASSETO L, SCHOENFELD PY, HUMPHREYS MH: Increasing incidence of human immunodeficiency virus-associated nephropathy at San Francisco General Hospital. *Am J Kidney Dis* 18:655-659, 1991.
58. LANGS C, GALLO GR, SCHACHT RG, et al: Rapid renal failure in AIDS-associated focal glomerulosclerosis. *Arch Intern Med* 150:287-292, 1990.
59. BODI I, ABRAHAM AA, KIMMEL PL: Macrophages in HIV-associated renal disease. *Am J Kidney Dis* 24:762-767, 1994.
60. REY L, VICIANA L, RUIZ P: Immunopathological characteristics of in-situ T-cell subpopulations in human immunodeficiency virus-associated nephropathy. *Hum Pathol* 26:408-415, 1995.
61. MARQUES LPJ, ARCANJO I, MARTINS CA, et al: Renal functional reserve in asymptomatic carriers of HIV. *Nephron* 74:232-233, 1998.
62. PARDO V, SHAPSHAK P, YOSHICA M, et al: HIV-associated nephropathy: Direct renal invasion or indirect glomerular involvement? (abstract). *EASEB J* 5: 907, 1991.
63. KIMMEL PL, UMANA WO, BOSCH JP: Abnormal urinary protein excretion in HIV-infected patients. *Clin Nephrol* 39:17-21, 1993.
64. KIMMEL PL, VEDBRAT SS, PIERCE P, et al: Prevalence of viremia in HIV-infected patients with renal disease. *Arch Intern Med* 155:1578-1585, 1995.
65. D'AGATI V, APPEL GB: Renal pathology of human immunodeficiency virus infection. *Semin Nephrol* 18:378-395, 1998.
66. KUJUBU DA, FINE LG: Polypeptide growth factors and renal disease. *Am J Kidney Dis* 14:61-73, 1989.
67. YAMAMOTO T, NOBLE NA, MILLER DE, et al: Increased levels of transforming growth factor  $\beta$  in HIV-associated nephropathy. *Kidney Int* 55:579-592, 1999.
68. KAJIYAMA W, KOPP JB, MARINOS NJ, et al: Glomerulosclerosis and viral gene expression in HIV-transgenic mice: role of nef. *Kidney Int* 58:1148-1159, 2000.
69. BRUGGEMAN LA, ROSS MD, TANJI N, et al: Renal Epithelium is a previously unrecognized site of HIV-1 infection. *J Am Soc Nephrol* 11:2079-2087, 2000.
70. WINSTON JA, BRUGGEMAN LA, ROSS MD, et al: Nephropathy and establishment of a renal reservoir of HIV type 1 during primary infection. *N Engl J Med* 334:1979-1984, 2001.
71. BORDER WA, RUOUSLAHTI E: Transforming growth factor  $\beta_1$  induces extracellular matrix formation in glomerulonephritis. *Cell Differ Dev* 32:425-432, 1990.
72. HUMPHREYS MH: Human immunodeficiency virus associated glomerulosclerosis. *Kidney Int* 48:311-320, 1995.
73. BODI I, KIMMEL PL, ABRAHAM AA, et al: Renal TGF $\beta$  in HIV-associated kidney diseases. *Kidney Int* 51:1568-1577, 1997.
74. LAURINAVICIUS A, HURWITZ S, RENNKE HG: Collapsing glomerulopathy in HIV and non-HIV patients: a clinicopathological and follow-up study. *Kidney Int* 56:2203-2213, 1999.
75. BARISONI L, KRIZ W, MUNDEL P, et al: The dysregulated podocyte phenotype: A novel concept in the pathogenesis of collapsing idiopathic focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 10:51-61, 1999.
76. KOPP JB, KLOTMAN ME, ADLER SH, et al: Progressive glomerulosclerosis and enhanced renal accumulation of basement membrane components in mice transgenic for HIV-1 genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:1577-1581, 1992.
77. MORIOKA Y, KOIKE H, IKEZUMI Y, et al: Podocyte injuries exacerbates mesangial proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 60:2192-2204, 2001.
78. MATANA J, ABRAMOVIĆI M, SINGHAL PC: Effect of human immunodeficiency virus sera and macrophage supernatants in mesangial cell proliferation and matrix synthesis. *Am J Pathol* 143:814-821, 1993.
79. SHUKLA RR, KUMAR A, KIMMEL PL: Transforming growth factor beta increases the expression of HIV-1 gene in transfected human mesangial cells. *Kidney Int* 44:1022-1029, 1993.
80. RAPPAPORT J, KOPP JB, KLOTMAN PE: Host-virus interactions and the molecular replication of HIV-1. *Kidney Int* 46:16-27, 1994.
81. BRUGGEMAN LA, DIKMAN S, MENG C, et al: Nephropathy in human immunodeficiency virus-1 transgenic mice is due to renal transgene expression. *J Clin Invest* 100:84-92, 1997.

82. BODI I, ABRAHAM AA, KIMMEL PL: Apoptosis in human immunodeficiency virus-associated nephropathy. *Am J Kidney Dis* 26:286-291, 1995.
83. RAY PE, LIU X-H, HENRY D, et al: Infection of primary renal epithelial cells with HIV from children with HIV-associated nephropathy. *Kidney Int* 53:1217-1229, 1998.
84. LOPES GS, RIOJA LS, OLIVEIRA CAB, et al: H<sub>b</sub> antigen in the kidneys of patients with HIV-associated nephropathy. *Clin Nephrol* 45:133-134, 1996.
85. MARTINEZ-HERNANDEZ JL, PENA-SANCHEZ de RIVERA JM, ARNALICH-FERNANDEZ F, et al: Spectrum of the renal pathology in HIV infection: description of 85 autopsies and clinicopathologic correlation. *Rev Clin Esp* 196:577-583, 1996.
86. STOKES MD, CHAWLA H, BRODY RI, et al: Immune complex glomerulonephritis in patients co-infected with HIV and hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 29:514-525, 1997.
87. KOPP JB, RAY PE, ADOR SH, et al: Nephropathy in HIV-transgenic mice. *Contrib Nephrol* 107:194-204, 1994.
88. WINSTON J, KLOTMAN PE: HIV-associated nephropathy. *Mt Sinai J Med* 65:27-32, 1998.
89. PERALDI MN, MASLO C, AKPOSSO K, et al: Acute renal failure in the course of HIV infection: a single institution retrospective study of 92 patients and 60 renal biopsies. *Nephrol Dial Transplant* 14:1578-1585, 1999.
90. BERNARDO AA: Treatment of HIV-associated nephropathy. Current concepts. *Kidney Curr Surv World Lit* 8:135-138, 1999.
91. KIMMEL PL, BOSCH JP, VASSALOTTI JA: Treatment of human HIV-associated nephropathy. *Semin Nephrol* 18:446-458, 1998.
92. INGULLI E, TEJANI A, FIKRIG S, et al: Nephrotic syndrome associated with acquired immunodeficiency in children. *J Pediatr* 119:710-716, 1991.
93. WATTERSON MK, DETWILLER RK, BOLIN P: Clinical response to prolonged corticosteroids in a patient with human immunodeficiency virus-associated nephropathy. *Am J Kidney Dis* 29:624-626, 1997.
94. SMITH MC, AUSTEN JL, CAREY JT, et al: Prednisone improves renal function and proteinuria in immunodeficiency virus-associated nephropathy. *Am J Med* 101:41-48, 1996.
95. EUSTACE JA, NUREMBERGER E, CHOI M, et al: Cohort study of the treatment of severe HIV-associated nephropathy with corticosteroids. *Kidney Int* 58:1253-1260, 2000.
96. AHUJA TS, WEISS VP: Cohort study of the treatment of severe HIV-associated nephropathy with corticosteroids. *Kidney Int* 59:802-803, 2001.
97. KIMMEL PL, MISHKIN JG, UMANA WO: Captopril and renal survival in patients with human immunodeficiency virus nephropathy. *Am J Kidney Dis* 28:202-208, 1996.
98. BIRD JE, DURHAM SK, GIANCARLI MR, et al: Captopril prevents nephropathy in HIV-transgenic mice. *J Am Soc Nephrol* 9:1441-1447, 1997.
99. IFUDU O, RAO TKS, TAN CC, et al: Zidovudine is beneficial in human immunodeficiency virus-associated nephropathy. *Am J Nephrol* 15:217-221, 1995.
100. MICHEL E, DOSQUET P, RONCO P, et al: Nephropathy associated with infection by human immunodeficiency virus: a report on 11 cases including 6 treated with zidovudine. *Nephron* 62:434-440, 1992.
101. BOURGOIGNIE JJ: Glomerulosclerosis associated with HIV infection, in *Contemporary Issues in Nephrology, Renal and Urological Aspects of HIV Infection*, edited by Kimmel PL, Berns JS, Stein JH, New York, Churchill & Livingstone, 1995, pp 59-75.
102. AHUJA TS, BORUCKI M, FUNTANILLA M, et al: Is the prevalence of HIV-associated nephropathy decreasing? *Am J Nephrol* 19:655-659, 1999.
103. MARQUES LPJ, RIOJA LS: HIV-associated nephropathy: is it going to disappear? *Nephron* 85:178-179, 2000.
104. WINSTON JA, KLOTMAN PE: Are we missing an epidemic of HIV-associated nephropathy? *J Am Soc Nephrol* 7:1-3, 1996.
105. GAZZARD B, MOYLE G: 1998 revision to the British HIV Association Guidelines for antiretroviral treatment of HIV seropositive individuals. *Lancet* 352:314-316, 1998.
106. DELLOW E, UNWIN R, MILLER R, et al: Protease inhibition therapy for HIV infection: the effect on HIV-associated nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 14:744-747, 1999.
107. SZCZECZCH LA, GANGE SJ, van der HORST C, et al: Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. *Kidney Int* 61:195-202, 2002.
108. PERINBASEKAR S, BROD-MILLER C, PALS S, et al: Predictors of survival in HIV-infected patients with end-stage renal disease. *Am J Nephrol* 16:280-286, 1998.
109. VIJAYVARGYA R, BOSCH JP: Dialysis and transplantation in patients with HIV infection, in *Contemporary Issues in Nephrology, Renal and Urologic Aspects of HIV Infection*, edited by Kimmel PL, Berns JS, Stein JH, New York, Churchill & Livingstone, 1995, pp 253-278.
110. DAVE MB, SHABIH K, BLUM S: Maintenance hemodialysis in patients with HIV-associated nephropathy. *Clin Nephrol* 50:367-374, 1998.
111. FEDUSKA NJ: Human immunodeficiency virus, AIDS and organ transplantation. *Transplant Rev* 4:93-107, 1996.



# SEÇÃO 3

## Tubulopatias



## EFEITOS TUBULARES DOS IMUNOSSUPRESSORES

Maristela Carvalho da Costa  
Américo Lourenço Cuvello Neto  
Benedito Jorge Pereira



### INTRODUÇÃO

A modificação da função imunológica por agentes farmacológicos tem possibilitado uma verdadeira revolução na sobrevivência de pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos e de medula óssea, bem como daqueles portadores de uma série de doenças auto-imunes.

Dentre esses agentes, destacaremos a ciclosporina A (CsA), o tacrolimus (FK 506) e o sirolimus ou rapamicina.

Uma vez que a nefrotoxicidade representa um dos principais obstáculos à ampla utilização dessas drogas, várias pesquisas, em diversas áreas, têm sido realizadas para melhor compreensão de seus mecanismos de lesão. Este capítulo abordará os efeitos tubulares dos imunossupressores citados anteriormente por meio do uso da técnica de túbulos proximais isolados, método que permite a avaliação dos efeitos tubulares diretos, excluindo-se as eventuais alterações hemodinâmicas induzidas por essas drogas.

### CICLOSPORINA A

No início dos anos 70, o Departamento de Microbiologia da Sandoz investigava a atividade antimicótica de produtos de dois fungos. Os resultados não foram satisfatórios, mas as pesquisas continuaram, levando à descoberta das ações imunossupressora e imunomoduladora de um desses produtos, ao lado da observação de alterações da função renal com o uso de altas doses. Descobriu-se, assim, a ciclosporina<sup>1</sup>.

A CsA é um membro da família dos peptídeos cíclicos produzidos pelo fungo *Tolicipodium inflatum* Gams<sup>2</sup>. Suas primeiras descrições datam de 1976, quando essa nova droga antilinfocítica começava a ter seus efeitos biológicos estudados<sup>1</sup>, incitando imunologistas e clínicos a pesquisas em animais e humanos.

### MECANISMO DE AÇÃO

Seu mecanismo de ação se baseia na inibição de eventos precoces da ativação dos linfócitos T. De forma resumida, a molécula hidrofóbica da CsA, ao entrar na célula, interage com proteínas ligadoras denominadas ciclofilinas, descritas em 1984 por Handschumacher et al.<sup>3</sup>. Esse complexo se liga à calcineurina, uma fosfatase serina/treonina dependente de calmodulina, inibindo sua atividade de fosfatase<sup>4</sup>. Uma vez que a calcineurina é responsável pela desfosforilação de uma subunidade citoplasmática do fator nuclear de células T ativadas (NFAT)<sup>5</sup>, de forma a permitir sua entrada no núcleo, levando à transcrição do gene da interleucina-2 (IL-2)<sup>6</sup>, concluiu-se que o complexo CsA/ciclofilina/calcineurina/calmodulina é o responsável pelo bloqueio da síntese da IL-2<sup>7</sup> e de outras citocinas, como o interferon- $\gamma$ , e dos oncogenes *c-myc* e *c-fos*.

Paralelamente à ativação dos linfócitos T, a CsA é capaz de modular vários processos celulares, tais como apoptose, exocitose, replicação de células endoteliais e fungos e resistência a agentes antineoplásicos.

## NEFROTOXICIDADE

As alterações da função renal foram notadas desde a época da descoberta da CsA e descritas como elevação dos níveis de uréia plasmática dos animais que recebiam altas doses da droga. No âmbito clínico, a lesão renal induzida pela CsA foi primeiramente descrita por Calne et al., que detectaram oligúria precoce em um terço dos receptores de órgãos de doadores cadavéricos<sup>8</sup>.

Alterações da hemodinâmica renal, representada pela vasoconstrição da arteríola aferente, têm sido responsabilizadas pela nefrotoxicidade da CsA. O mecanismo preciso dessa vasoconstrição ainda não se encontra completamente estabelecido, e vários mediadores têm sido implicados (metabólitos do ácido araquidônico, sistema renina-angiotensina, endotelina, hiperatividade simpática, óxido nítrico, radicais superóxidos, fator ativador de plaquetas).

Diante da variedade de mediadores envolvidos na vasoconstrição causada pela CsA, especula-se sobre a existência de interações entre alguns desses sistemas.

A despeito de a vasculopatia da fase aguda ser um dos determinantes da fibrose tubulointersticial crônica, mecanismos adicionais aos fatores hemodinâmicos têm sido objeto de estudos relativos à fisiopatologia da nefrotoxicidade da ciclosporina. Vieira Jr., estudando a nefrotoxicidade crônica da CsA em ratos, demonstrou que a fibrose intersticial pode ocorrer com doses baixas da droga e na presença de fluxo sanguíneo renal preservado, dissociando-se, assim, das alterações hemodinâmicas pré-glomerulares<sup>9</sup>.

Outro componente da nefrotoxicidade da CsA é a lesão tubular. Diferente das alterações hemodinâmicas induzidas pela CsA, a patogênese dessa lesão tubular permanece não esclarecida, podendo ocorrer por efeito direto da droga ou resultar da isquemia secundária às ações vasculares. Estudos morfológicos de nefrotoxicidade experimental evidenciam lesão subletal precoce do segmento S<sub>3</sub> do túbulo proximal. Essas alterações incluem edema de retículo endoplasmático<sup>10</sup>, evidenciado por meio do aumento dose-dependente da excreção da N-acetil- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG), enzima da borda em escova da célula tubular renal<sup>11</sup>. O epitélio tubular foi, inclusive, considerado como o local primário da toxicidade da CsA, ocasionando lesão glomerular e insuficiência renal<sup>12</sup>.

A toxicidade tubular tem sido demonstrada por meio de estudos de culturas de células e túbulos proximais isolados. Após uso crônico da CsA, evidenciaram-se diminuição da gliconeogênese e da amoniogênese<sup>13</sup>, acidose metabólica e

hipercalcemia<sup>14</sup>, inibição da proliferação de células em cultura<sup>15</sup>, e proteção tubular, após administração de bloqueadores de canais de cálcio<sup>16</sup>.

O efeito da CsA nos sinais de transdução celulares cálcio-mediados tem sido examinado usando-se marcadores fluorescentes cálcio-sensíveis ou medidas de fluxo de cálcio isotópico. Observou-se aumento do cálcio citosólico de células musculares lisas previamente incubadas com CsA após estímulo com angiotensina II<sup>17</sup>, podendo ser esse um dos mecanismos responsáveis pela vasoconstrição observada com seu uso<sup>18</sup>. Dessa forma, os efeitos celulares da CsA têm sido avaliados paralelamente aos estudos hemodinâmicos.

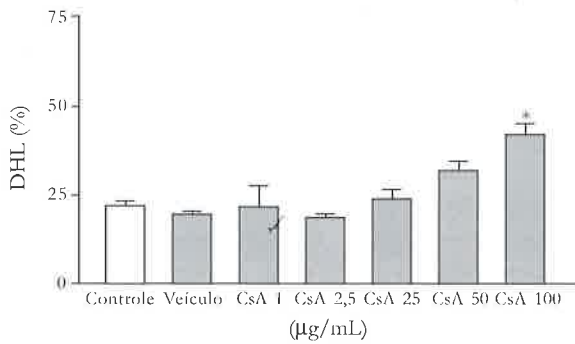
O magnésio também sofre alterações pelo uso crônico da CsA. Demonstrou-se indução de hipomagnesemia pela CsA<sup>19</sup>, porém sua participação na nefrotoxicidade da droga ainda não foi estabelecida.

O mecanismo pelo qual a CsA exerce seu efeito citotóxico não está bem definido até o momento, mas, aparentemente, ocorrem interações com mediadores celulares que podem causar alterações funcionais, cursando com perda da viabilidade celular.

Considerando, por um lado, a importância atual da CsA na terapêutica imunossupressora de transplantes de órgãos e das doenças auto-imunes e, por outro lado, a possibilidade de complicações graves relacionadas a seu uso, principalmente a nefrotoxicidade, Costa desenvolveu no Laboratório de Investigação Médica 12 (LIM 12) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo um estudo dos efeitos tubulares diretos da CsA por meio da técnica de túbulos proximais isolados<sup>20</sup>. Os resultados desse trabalho serão apresentados a seguir.

De forma resumida, a técnica utilizada baseia-se na separação dos túbulos proximais de ratos machos Wistar por meio da digestão tecidual por colagenase e separação por gradiente de Percoll, sendo a lesão celular mensurada pela liberação de desidrogenase láctica (DHL)<sup>21</sup>.

Doses crescentes de CsA foram adicionadas a suspensões de túbulos proximais oxigenados, obtendo-se lesão com a dose de 100 $\mu$ g/mL (Fig. 15.1). A representatividade desse resultado pode ser avaliada por meio de alterações observadas em muitos trabalhos. Myers et al., estudando pacientes submetidos a transplantes cardíacos em uso crônico de CsA e com insuficiência renal, propuseram que, devido à existência de alterações tubulares graves na presença de glomérulos menos acometidos, o epitélio tubular seria o local primário da lesão. Os néfrons com túbulos mais lesados tornar-se-iam obsoletos, desencadeando



**Figura 15.1** – Efeito de doses crescentes de CsA e de seu veículo (*cremophor*) sobre túbulos proximais oxigenados após 90 minutos de incubação. A liberação de DHL (DHL %) foi significativamente maior apenas nos túbulos tratados com CsA na dose de 100µg/mL (\* $p < 0,001$  vs. controle).

um processo de esclerose glomerular. Assim, a perda da área de filtração poderia levar a um aumento adaptativo da pressão glomerular. Essa hipertensão glomerular, por sua vez, promoveria e perpetuaria a glomerulosclerose. A perda de massa renal funcionante causaria hipertensão arterial sistêmica, agravando ainda mais a esclerose glomerular<sup>12</sup>. A dose utilizada por esses pacientes foi de 17mg/kg/dia. Sabe-se que existe uma relação direta entre a dose administrada da CsA e os níveis séricos e teciduais atingidos pela droga. Cunningham et al. correlacionaram as alterações histológicas renais de ratos tratados com 25mg/kg/dia de CsA aos níveis séricos da droga. Após 49 dias de experimento, as dosagens séricas foram de cerca de 10µg/mL, que poderiam corresponder a até 200µg/mL de concentração em tecido renal. A avaliação histológica evidenciou túbulos proximais lesados, com vacuolizações semelhantes às descritas por outros autores<sup>22</sup>. Com relação ao uso em humanos, estudando-se a cinética da CsA de pacientes transplantados renais, demonstrou-se que, 2 horas após a administração oral de 3,5mg/kg de CsA, os níveis séricos da droga atingiam valores de até 1.200ng/mL<sup>23</sup>. Nessa condição, a concentração renal pode ser da ordem de 24µg/mL. Assim, a dose determinada como tóxica para as células proximais renais não se encontra distante da prática clínica.

A ação de uma toxina sobre a célula pode desencadear uma variedade de processos, tais como adaptação, reparo, proliferação e morte celular via apoptose ou necrose<sup>24</sup>.

A análise de biópsias renais de pacientes com diagnóstico de nefropatia da CsA tem revelado grande incidência de células tubulares em apoptose<sup>25</sup>, sugerindo que esse processo possa estar envolvido no mecanismo da citotoxicidade dessa droga.

A apoptose é geneticamente regulada e caracteriza-se por enrugamento celular, com separação da membrana basal e das células adjacentes; condensação e fragmentação nucleares; e ativação de endonucleases provavelmente dependente dos íons cálcio e magnésio. Esse fenômeno tem sido implicado na fisiopatologia renal, ocorrendo durante o desenvolvimento e após eventos isquêmicos<sup>26</sup>. Ortiz et al., estudando a ação da CsA em cultura de células proximais de ratos, concluíram que a CsA foi capaz de induzir apoptose, cuja intensidade se mostrou dose e tempo-dependente, aventando-se um possível papel das caspases nesse processo<sup>27</sup>. Resultados semelhantes foram obtidos por Healy et al., que avaliaram a participação do produto gênico Fas e seu receptor na modulação do efeito da CsA sobre as células tubulares<sup>28</sup>.

O aumento de DHL, observado com a dose de 100µg/mL de CsA, não exclui a possibilidade da apoptose como mecanismo de morte celular, uma vez que o estudo foi feito com suspensão de células tubulares, não existindo macrófagos que possam fagocitar os corpos “apoptóticos”, havendo, dessa maneira, a chamada necrose secundária<sup>26</sup>.

O conhecimento das interações celulares da CsA permitiu a determinação de seu mecanismo de ação. Ele também é necessário para o esclarecimento da sua toxicidade.

A ciclosporina, ao entrar na célula, liga-se à ciclofilina. Por meio de estudos imuno-histoquímicos em tecidos humanos provenientes de biópsias ou necropsias, Ryffel et al. encontraram ciclofilina em todo material examinado em concentrações ao redor de 1µg/mg de proteína (no rim,  $1,3 \pm 0,4$ ), havendo produção local evidenciada pela existência de mRNA. Nesse mesmo trabalho, a distribuição da ciclofilina foi uniforme em todos os tecidos estudados, com exceção dos rins, nos quais se obteve maior concentração no epitélio tubular proximal<sup>29</sup>. Experimentos animais corroboram esse achado, demonstrando-se concentrações significativas das isoformas A<sup>30</sup> e C<sup>31</sup> em tecido renal. É interessante notar que um imunossupressor tão específico quanto a CsA tenha moléculas de distribuição ubíqua como alvo, sugerindo que a variação da concentração citoplasmática da calcineurina e/ou das ciclofilinas possa resultar em alteração da curva dose-resposta<sup>32</sup>.

A interação CsA/ciclofilina interfere com mecanismos dependentes de cálcio (inibição da calcineurina). A CsA aumenta a concentração intracelular de cálcio, já bem documentada em células epiteliais renais em cultura<sup>33</sup>, células musculares lisas<sup>17</sup> e mesângio<sup>34</sup>. Assim, a lesão observada na célula tubular poderia ser mediada por uma alteração na concentração citoplasmática de cálcio. Os mecanis-

mos pelos quais esse aumento ocorre não são claros, existindo várias possibilidades, como alteração da permeabilidade da membrana plasmática pela CsA<sup>35</sup> e aumento da formação de inositol fosfato<sup>36</sup>.

Com o objetivo de determinar um possível papel do cálcio na lesão da CsA, Costa utilizou suspensão de túbulos proximais em meio com concentração reduzida de cálcio (0,1mM). Nesse meio modificado, a CsA não causou lesão, mesmo com a dose de 100µg/mL, sugerindo a participação desse íon na toxicidade<sup>20</sup>.

O cálcio desempenha papel crítico na fisiologia celular, bem como em estados patológicos: é o segundo mensageiro de processos que vão desde contração até expressão gênica<sup>37</sup>. Assim, as células, inclusive a tubular renal, possuem uma série de sistemas de transporte para a regulação do cálcio intracelular. O cálcio encontra-se distribuído em três compartimentos celulares: 1. ligado à membrana plasmática; 2. dentro das organelas; 3. no citoplasma (livre ou ligado)<sup>38</sup>.

A concentração de cálcio intracelular é mantida ao redor de 100nM, valor que corresponde a 1/10.000 do nível extracelular<sup>39</sup>. Esse gradiente pode existir em decorrência das características físico-químicas das membranas lipídicas e da carga altamente positiva dos íons cálcio<sup>40</sup>. Assim, para que ocorra elevação do cálcio citoplasmático, são necessários canais iônicos ativados ou liberação de estoques intracelulares.

O aumento de cálcio intracelular é característico das células lesadas. Kribben et al., usando túbulos proximais isolados em suspensão, demonstraram que o aumento do cálcio citoplasmático precede a lesão de membrana das células submetidas à hipóxia<sup>41</sup>.

O mecanismo de lesão celular via cálcio ocorre principalmente pela ativação de enzimas proteolíticas, fosfolipases e proteases, da síntese do óxido nítrico e de alterações do citoesqueleto. Em relação à apoptose, estudos recentes têm relacionado a elevação do cálcio citoplasmático com ativação da calcineurina. Wang et al., estudando neurônios, demonstraram que a calcineurina é responsável pela desfosforilação de uma proteína pró-apoptótica, resultando em sua ativação<sup>42</sup>.

A descoberta dos bloqueadores de canais de cálcio, na década de 1960, motivou estudos com o objetivo de determinar possíveis esquemas protetores da lesão renal isquêmica. Utilizando modelo de isquemia renal induzida pela infusão de norepinefrina, Malis et al. demonstraram proteção com a administração de verapamil<sup>43</sup>. Resultados semelhantes foram obtidos por Burke et al. com o uso de nifedipina e verapamil, havendo proteção contra a vasoconstrição e a necrose tu-

bular aguda<sup>44</sup>. O estudo do efeito tubular direto do verapamil também mostrou ação protetora em túbulos renais isolados submetidos à hipóxia<sup>45,46</sup>, havendo preservação das reservas energéticas das células incubadas com o verapamil.

Os bloqueadores de canais de cálcio encontram-se divididos em quatro classes: fenilalquilaminas (verapamil), diidropiridinas (nifedipina), benzodiazepinas (diltiazem) e difenilpiperazinas<sup>47</sup>. Os canais de cálcio, por sua vez, subdividem-se em três tipos, de acordo com suas condutâncias e sensibilidades à voltagem, L, N e T. Apenas os canais L são sensíveis às ações desses bloqueadores.

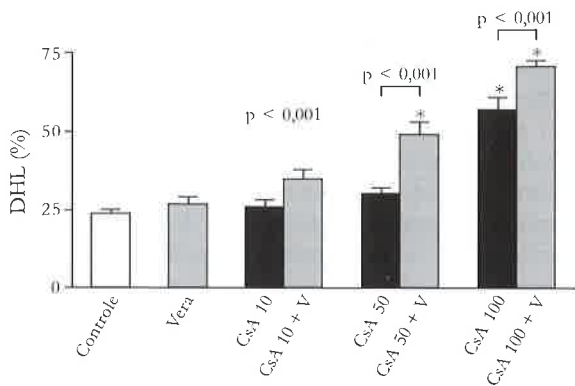
Além dos canais voltagem-dependentes, as células tubulares proximais apresentam canais catiônicos sensíveis a estiramento e que se relacionam à entrada de cálcio durante o processo de regulação do volume celular<sup>48</sup>.

O papel dos bloqueadores de canais de cálcio nas células tubulares proximais tem sido avaliado em uma série de trabalhos. Em 1990, McCarty e O'Neil, estudando a regulação do volume celular de túbulos proximais de coelhos, demonstraram bloqueio da entrada de cálcio com o uso de verapamil e nifedipina<sup>49</sup>. Esses agentes também foram capazes de bloquear o aumento do cálcio citoplasmático induzido por altas concentrações de glicose em túbulos proximais isolados de ratos<sup>50</sup>.

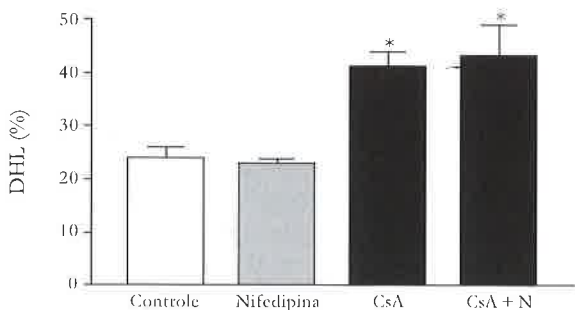
Considerando-se que as células tubulares proximais apresentam canais de cálcio, que o verapamil e a nifedipina foram capazes de bloquear o aumento intracelular de cálcio observado nessas células em diferentes situações e que houve proteção da lesão da CsA pela redução do cálcio extracelular, decidiu-se investigar uma possível proteção da citotoxicidade da CsA pelo uso de bloqueadores de canais de cálcio.

A adição de verapamil aos túbulos incubados com a dose tóxica de CsA, diferente do esperado, agravou a lesão. Esse resultado motivou a avaliação do efeito do verapamil sobre túbulos incubados com doses não tóxicas da CsA (10 e 50µg/mL). Essa associação também se mostrou deletéria, cursando com lesão celular significativa (Fig. 15.2). Assim, o verapamil, ao contrário do esperado, não protegeu contra a toxicidade e potencializou a lesão por CsA.

O verapamil é uma amina altamente lipossolúvel, podendo interferir na estrutura das membranas<sup>51</sup> e agir nas organelas intracelulares, principalmente na mitocôndria. Estudando mitocôndrias corticais renais isoladas, Koo et al. demonstraram que esse bloqueador de canais de cálcio protegeu as organelas contra a lesão causada pelo cálcio, impedindo a sobrecarga iônica e preservando a respiração celular<sup>52</sup>.



**Figura 15.2** – Efeito do verapamil (V, 120 $\mu$ M) sobre TP oxigenados e incubados com CsA (10, 50 e 100 $\mu$ g/mL) aos 90 minutos (\* $p < 0,001$  vs. controle).

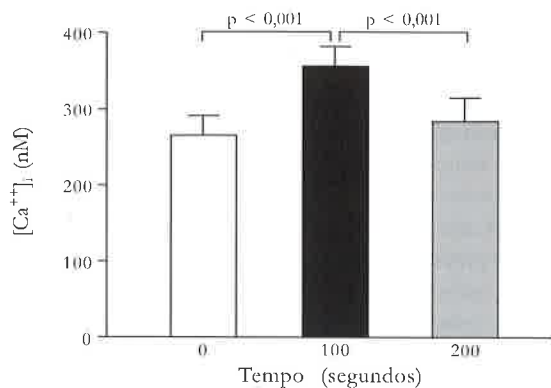


**Figura 15.3** – Efeito da nifedipina (N, 200 $\mu$ M) sobre TP oxigenados e incubados com CsA (100 $\mu$ g/mL) (\* $p < 0,001$  vs. controle).

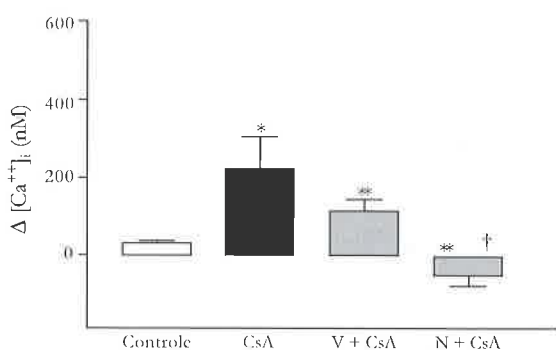
A fisiopatologia da lesão celular é extremamente complexa, havendo inúmeros mecanismos interativos. Dessa forma, a ação protetora do verapamil sobre a mitocôndria, impedindo a sobrecarga de cálcio dessa organela, poderia ser deletéria em uma situação na qual ocorre elevação aguda desse íon, e a célula necessita da mitocôndria para o tamponamento inicial, revelando um limite muito estreito entre proteção e lesão.

O emprego da nifedipina, por sua vez, não modificou a intensidade da lesão promovida pela CsA na dose tóxica (Fig. 15.3), provavelmente por não interferir com mecanismos mitocondriais como o verapamil. A determinação da concentração intracelular de cálcio faz-se necessária para a melhor compreensão dos resultados observados.

A adição de CsA aos túbulos proximais causou aumento transitório do cálcio intracelular (Fig. 15.4). Os mecanismos responsáveis por esse aumento não são completamente entendidos. A CsA interage com proteínas moduladoras de cálcio, tais como as ciclofilinas e a calcineurina, as quais poderiam contribuir tanto para a mobilização intracelular de cálcio como para o influxo extracelular.



**Figura 15.4** – Liberação de DHL (%) de TP oxigenados e incubados com CsA em meio contendo 2mM de magnésio aos 90 minutos.



**Figura 15.5** – TP submetidos à hipóxia (15 minutos) seguida de reoxigenação (45 minutos) com e sem CsA. CsA preveniu a lesão da hipóxia ( $p < 0,02$ ), mas não a da reoxigenação (NS). \* $p < 0,001$  vs. controle; \*\* $p < 0,05$  vs. controle; †  $p < 0,001$  vs. CsA.

O verapamil apenas atenuou o aumento de  $[Ca^{2+}]_i$  induzido pela CsA, enquanto a nifedipina foi capaz de preveni-lo completamente (Fig. 15.5).

A nifedipina e o verapamil atuam em canais de cálcio tipo L. Esses canais são controlados por voltagem e também pelo influxo de cálcio. A retroalimentação negativa induzida pelo cálcio é essencial para a homeostase celular. Quando fosforilado, esse canal permanece aberto. Schuhmann et al., estudando células musculares lisas de veias umbilicais humanas, demonstraram que a CsA previne a inibição dependente de cálcio do canal L. As células pré-incubadas com a CsA apresentaram atividade constante do canal, mesmo durante períodos prolongados de elevação do cálcio intracelular. Essa ação se dá pela inibição da calcineurina, que é responsável pela desfosforilação do canal, permitindo seu fechamento. Entretanto, para que esse efeito ocorra, é necessário um aumento do cálcio citoplasmático<sup>53</sup>. Recentemente, descobriu-se que a calmodulina também é capaz de modular a atividade dos canais L, mas de uma maneira incomum, podendo tanto ativar quanto inibir. Assim, a calmodulina pode apresentar efeitos biológicos opostos<sup>54</sup>.

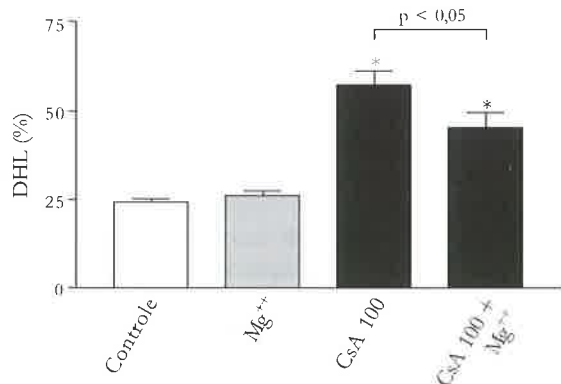
Diante desses dados, especula-se que o aumento de cálcio provocado pela CsA decorre de alterações da membrana plasmática, levando à manutenção do aumento via inibição da calcineurina, não permitindo a ação completa dos bloqueadores de canais de cálcio.

O verapamil, provavelmente, impede o tamponamento da sobrecarga de cálcio pela mitocôndria, agravando a lesão. A nifedipina, no entanto, inibe parcialmente os canais L, sendo esse grau de atenuação insuficiente para preservar a viabilidade celular mensurada pela liberação de DHL.

O verapamil também pode potencializar a lesão da CsA por meio do aumento da concentração celular da CsA via glicoproteína-p. A CsA é um substrato para a glicoproteína-p, a qual atua como transportador de drogas para dentro da célula<sup>55</sup>. O verapamil pode modular esse mecanismo<sup>56</sup>, resultando em maiores concentrações intracelulares de CsA e conseqüente citotoxicidade.

Além do cálcio, o magnésio contribui para a homeostase celular e sofre alterações decorrentes do uso de CsA, sendo a hipomagnesemia um achado freqüente. Com relação à nefrototoxicidade da CsA, Fandrey et al. demonstraram que o aumento da concentração de magnésio do meio de cultura de células mesangiais incubadas com CsA diminuiu a porcentagem de contrações, com possível reflexo no coeficiente de ultrafiltração<sup>57</sup>. Entretanto, Burdmann et al. não encontraram diferenças com a suplementação de magnésio em modelo de nefrototoxicidade da CsA<sup>19</sup>.

No estudo de Costa<sup>20</sup>, ao se aumentar a concentração extracelular de magnésio de 1mM para 2mM, houve atenuação da lesão causada pela CsA. Infere-se, portanto, que o magnésio atua em algum passo da lesão da CsA, mas de forma parcial. Aumentos superiores não foram efetivos, provavelmente refletindo um desbalanço no mecanismo protetor (Fig. 15.6).

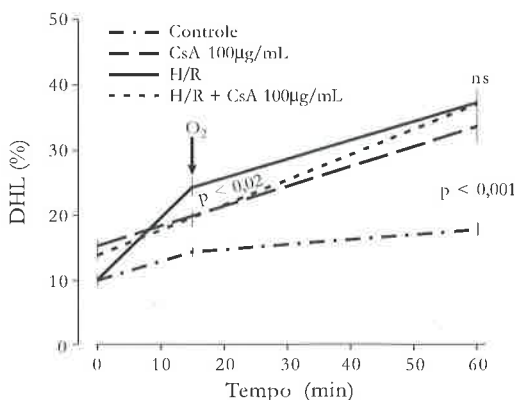


**Figura 15.6** – Efeito da CsA (200µg/mL) na concentração intracelular de cálcio de túbulos proximais. Há aumento transitório da  $[Ca^{2+}]_i$  aos 100 segundos (\* $p < 0,001$  vs. basal) com recuperação aos 200s (NS vs. basal).

O magnésio encontra-se principalmente dentro das células, com a maior parte ligada a moléculas orgânicas. Assim, apenas uma pequena porção representa a forma livre (ionizada). Os níveis intracelulares são mantidos por um balanço entre influxo, efluxo e tamponamento<sup>58</sup>. Esse íon é importante para a atividade da  $Na^+-K^+-ATPase$  e da  $Ca^{2+}-ATPase$ , e sua diminuição pode levar a uma sobrecarga de  $Ca^{2+}$ . Mais ainda, o magnésio é importante para a regulação do cálcio mitocondrial e pode, em certas situações, reduzir a entrada de cálcio para a célula, atuando como um bloqueador de canal de cálcio<sup>59</sup>, fato que poderia justificar seu papel atenuador na lesão direta da CsA.

O efeito da hipóxia de 15 minutos sobre células incubadas com CsA (100µg/mL) também foi avaliado, com os resultados revelando proteção pela droga. A hipóxia pode desencadear uma série de mecanismos que culminam com a morte celular, sendo a mitocôndria particularmente suscetível. Nessa condição, ocorre a abertura de um poro na membrana interna dessa organela, resultando na chamada permeabilidade transitória, caracterizada por permeabilidade aumentada a íons, edema, perda do potencial de membrana e alteração da fosforilação oxidativa, levando a uma redução das reservas energéticas da célula<sup>60</sup>. A CsA é um inibidor desse poro<sup>61</sup>, e seu uso em vários modelos experimentais mostrou proteção em situações de agressão celular<sup>62-64</sup>. O modo de inibição está relacionado à ligação da CsA com a ciclofilina D, presente na membrana mitocondrial<sup>65,66</sup> e fazendo parte da estrutura do poro de permeabilidade transitória<sup>67</sup>.

Prolongando-se o tempo de hipóxia para 30 minutos, a proteção não se manteve, provavelmente porque os mecanismos lesivos desencadeados pela baixa pressão parcial de oxigênio (40mmHg) superaram os mecanismos protetores (Fig. 15.7).



**Figura 15.7** – Efeito de verapamil (V, 120µM) e nifedipina (N, 200µM) na elevação do cálcio intracelular induzida pela CsA.

Na reoxigenação também não houve proteção. Nesse período, a contribuição da permeabilidade transitória talvez não seja relevante e outros processos sejam desencadeados, tais como a formação de radicais livres.

Em conclusão, demonstrou-se que a CsA causa lesão tubular direta, dependente de cálcio e magnésio, e é agravada pela associação com o verapamil. A nifedipina atenua o aumento de cálcio provocado pela CsA. Dessa forma, na prática clínica, o uso concomitante de verapamil e CsA pode ser prejudicial, potencializando a nefrotoxicidade da CsA. A nifedipina não apresentou esse efeito. A suplementação de magnésio pode ser fator de proteção. A hipóxia não potencializou o efeito tóxico da CsA.

### TACROLIMUS (FK 506)

O tacrolimus (FK 506), droga pertencente à classe dos macrolídeos, foi isolado em 1985, a partir da fermentação do fungo *Streptomyces tsukubaensis*<sup>68</sup>. Atualmente, o FK 506 é utilizado nos protocolos de imunossupressão primária de transplante de órgãos sólidos, como terapia de resgate para receptores que apresentam rejeições ou toxicidade à imunossupressão com outros agentes, principalmente a ciclosporina CsA, e no tratamento de doenças auto-imunes<sup>69</sup>. Embora não apresente semelhança estrutural com a CsA, o FK 506 exibe espectro similar de imunossupressão, tanto na célula como na molécula. A potência do FK 506 em inibir a ativação dos linfócitos T *in vitro* é aproximadamente 100 vezes maior do que a da CsA<sup>70</sup>.

### MECANISMO DE AÇÃO

Seu mecanismo de ação é semelhante ao da CsA, ocorrendo por meio da interação com uma imuno-filina citoplasmática específica, a *FK binding protein*, que reduz a sinalização via cálcio, inibindo a atividade de fosfatases serina/treonina, como a calcineurina. Como citado anteriormente, esta é responsável pela desfosforilação do fator nuclear citosólico de ativação de linfócitos T (NF-AT-c), fazendo com que sua inibição, por meio do FK 506, reduza a transcrição do gene da interleucina-2<sup>70</sup>.

### NEFROTOXICIDADE

A nefrotoxicidade é o principal efeito colateral associado ao uso do FK 506. Embora alguns trabalhos experimentais tenham sugerido que o FK 506 teria menor efeito deletério na hemodinâmica renal do que a CsA<sup>71</sup>, a prevalência de toxicidade renal entre as duas drogas é semelhante<sup>72</sup>. As alterações funcionais e estruturais renais causadas pelo FK 506 são similares às aquelas determinadas pela CsA<sup>73</sup>.

Disfunção renal aguda, caracterizada pelo aumento de creatinina durante o primeiro mês de tratamento, ocorre frequentemente em pacientes usando FK 506. Fung et al. demonstraram que 134 (36,2%) de 370 receptores de fígado exibiram elevação da creatinina sérica, que foi reversível com a redução da dose da droga<sup>74</sup>. As alterações hemodinâmicas provocadas pelo FK 506 são de grande importância na gênese dessa nefrotoxicidade aguda. A droga provoca vasoconstrição de arteríolas aferentes, aumento da resistência vascular renal, redução do fluxo plasmático renal, redução do coeficiente de ultrafiltração e da taxa de filtração glomerular<sup>75</sup>. O aumento da resistência vascular renal parece ser mediado por elevação da concentração intracelular de cálcio<sup>76</sup>. Hadad et al. mostraram que o FK 506 causou aumento do cálcio intracelular em células mesangiais, bem como redução da área mesangial, sugerindo que o imunossupressor tenha provocado contração dessas células<sup>77</sup>.

A lesão de células dos túbulos proximais por FK 506 foi demonstrada pela primeira vez quando a adição da droga a culturas de células tubulares proximais resultou em citotoxicidade direta e inibição da proliferação celular<sup>78</sup>. Burdman et al. demonstraram que 14 dias de administração de FK 506 causou aumento urinário de enzimas sinalizadoras de lesão tubular proximal e distal (N-acetil-β-D-glicosaminidase e alanino-aminopeptidase) e redução da depuração de inulina em ratos<sup>11</sup>. Outro forte indício da existência de toxicidade tubular do FK 506 é a diminuição da atividade da Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase em segmentos de túbulos proximais de ratos tratados com FK 506<sup>79</sup>.

O óxido nítrico (NO) é um importante mediador de toxicidade em vários modelos de lesão celular. Yu et al. demonstraram a importância do NO na lesão induzida pela hipóxia e reoxigenação em túbulos proximais. Houve aumento da atividade da NO sintase após 15 minutos de hipóxia seguida de reoxigenação por 35 minutos<sup>80</sup>. O NO apresenta papel central na patogênese da lesão cerebral da hipóxia-isquemia mediada pelo glutamato/N-metil-D-aspartato (NDMA). Essa lesão depende do influxo de cálcio intracelular pelos canais de receptores NDMA, que determina a ativação da calcineurina com a conseqüente desfosforilação da NO sintase constitutiva (cNOS). Assim, o NDMA atua sinergicamente com o cálcio-calmodulina para a ativação da cNOS e aumento da produção de NO<sup>81</sup>. A adição de FK 506 a culturas de células neuronais diminuiu a toxicidade mediada pelo NDMA, por meio da inibição da ativação da calcineurina, menor desfosforilação da cNOS e conseqüente diminuição da pro-



dução de NO<sup>81</sup>. Em outro estudo, o FK 506 reduziu a atividade da NO sintase induzível e a produção de NO em culturas de macrófagos e em células musculares lisas<sup>82</sup>.

Os radicais livres de oxigênio apresentam papel importante na lesão da isquemia/reperfusão, que ocorre frequentemente em transplantes de órgãos sólidos<sup>83</sup>. O radicais hidroperóxidos funcionam como marcadores de lesão oxidativa de membranas lipídicas<sup>84</sup>. Além disso, apresentam potencial lesivo, sendo-lhes imputadas a participação na nefrotoxicidade por gentamicina<sup>85</sup> e a lesão renal induzida por glicerol<sup>86</sup>.

Em estudo recente desenvolvido no Laboratório de Pesquisa Básica da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, foi demonstrado que somente concentrações elevadas de FK 506 (250 e 500nM) causaram lesão celular em suspensão de túbulos proximais oxigenados<sup>87</sup> (Tabela 15.1). Esses dados são consistentes com os de Blaehr et al., que, utilizando culturas primárias de túbulos proximais humanos, demonstraram redução da proliferação celular após 72 horas de incubação com 500nM e 1µM de FK 506<sup>88</sup>. A possível nefrotoxicidade tubular do FK 506 em âmbito clínico foi também demonstrada por Randhawa et al. Esses autores analisaram biópsias de 24 transplantados renais com rejeição celular aguda em que o FK 506 foi utilizado como imunossupressão primária. Em 14 desses pacientes, os túbulos apresentavam vacuolização isométrica concomitante ao aumento da creatinina sérica, com níveis de FK 506 em sangue total variando de 16 a 36ng/mL<sup>89</sup>. As concentrações de 250 e 500nM, capazes de causar lesão nos túbulos proximais isolados, são elevadas quando comparadas aos níveis séricos de FK 506 en-

contrados nesse estudo clínico. Entretanto, o FK 506 é extremamente lipofílico, alcançando concentrações teciduais até 30 vezes superiores às do plasma<sup>90</sup>. Assim, concentrações ao redor de 250nM podem ser potencialmente atingidas no tecido renal nas fases iniciais do transplante, quando o nível sérico é mantido entre 20 e 30ng/mL.

Em outro estudo, Cuvello Neto et al. demonstraram que concentrações de 100 e 250nM de FK 506 causaram aumento transitório, porém significativo, na concentração intracelular de cálcio<sup>91</sup> (Fig. 15.8). O cálcio desempenha papel extremamente importante na fisiologia celular, assim como em vários processos de lesão. Como citado anteriormente, Kribben et al. demonstraram que, na lesão causada por hipóxia de 10 minutos a túbulos proximais isolados, a elevação do cálcio intracelular antecede o fenômeno de lesão da membrana celular<sup>41</sup>. As interações e os mecanismos de ação do FK 506 no intracelular sugerem participação de eventos ligados ao cálcio na gênese da

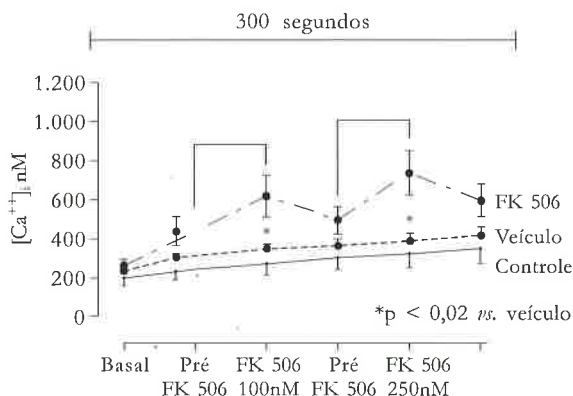


Figura 15.8 – Efeito do FK 506 na concentração de cálcio intracelular [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> em túbulos proximais oxigenados.

Tabela 15.1 – FK 506 causa lesão celular e aumenta a produção de hidroperóxidos em túbulos proximais submetidos a condições normais de oxigenação.

Grupo	Basal		60min		90min	
	DHL (%)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> µmol/mg de proteína	DHL (%)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> µmol/mg de proteína	DHL (%)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> µmol/mg de proteína
Controle	7,3 ± 0,3	1,9 ± 0,1	13,4 ± 0,3	2,0 ± 0,1	17,4 ± 1,0	2,2 ± 0,1
C + Veículo	8,1 ± 0,5	1,9 ± 0,1	14,2 ± 0,5	2,2 ± 0,1	19,7 ± 1,2	2,3 ± 0,1
FK 10nM	7,8 ± 0,4	2,0 ± 0,2	14,0 ± 1,1	2,2 ± 0,2	18,5 ± 1,2	2,4 ± 0,1
FK 100nM	8,8 ± 0,5	2,1 ± 0,1	14,4 ± 0,6	2,3 ± 0,1	18,1 ± 1,0	2,6 ± 0,1
FK 250nM	9,0 ± 0,3	2,0 ± 0,1	32,5 ± 2,9 <sup>a</sup>	2,4 ± 0,2	43,8 ± 3,8 <sup>b</sup>	3,3 ± 0,1 <sup>c</sup>
FK 500nM	8,9 ± 0,3	2,0 ± 0,1	60,7 ± 1,9 <sup>a</sup>	3,2 ± 0,2 <sup>a</sup>	66,7 ± 1,7 <sup>b</sup>	5,2 ± 0,4 <sup>b</sup>

Os resultados são expressos em média e erro-padrão. DHL (%) = porcentagem de liberação de desidrogenase láctica; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> = hidroperóxidos; FK = FK 506.

<sup>a</sup>p < 0,001 vs. controle aos 60min; <sup>b</sup>p < 0,001 vs. controle aos 90min; <sup>c</sup>p < 0,05 vs. controle aos 90min.

toxicidade tubular encontrada. O FK 506, ao entrar na célula liga-se à *FK binding protein* (FKBP), proteína da família das imunofilinas. Por meio de estudos imuno-histoquímicos em tecido humano, Baughman et al. detectaram a expressão do mRNA da FKBP em tecido renal<sup>92</sup>. Essa imunofilina apresenta várias ações fisiológicas relacionadas à regulação do cálcio intracelular. Ela controla a liberação de cálcio do retículo endoplasmático, por meio de sinalização inibitória dos receptores sensíveis à rianodina. Esses receptores são, na verdade, enormes canais de cálcio tetraméricos presentes na membrana do retículo endoplasmático de células excitáveis. Ao formar o complexo com o FK 506, a FKBP dissocia-se dos canais rianodina, provocando aumento do cálcio intracelular<sup>93</sup>. É importante frisar que, por meio da técnica de PCR (*polymerase chain reaction*), a expressão dos canais rianodina já foi identificada em células tubulares proximais<sup>94</sup>.

Os principais mecanismos da lesão celular deflagrados pelo cálcio são a ativação de enzimas proteolíticas, as alterações no citoesqueleto celular e a ativação de fosfolipases. No trabalho de Cuvello Neto et al., verificou-se aumento de radicais hidróperóxidos após a adição de FK 506 à suspensão de túbulos proximais, efeito esse que foi mais marcante após 90 minutos de incubação<sup>91</sup>, (Tabela 15.1). Pode-se especular que o aumento do cálcio intracelular teria levado a reações de degradação de fosfolípidos da membrana citoplasmática, resultando em elevação dos níveis de radicais oxidantes. Sabe-se também que o aumento do cálcio intracelular ativa a calpaína, importante mediador da proteólise do citoesqueleto, levando à lesão celular<sup>95</sup>. A importância do cálcio na ativação das fosfolipases foi elegantemente demonstrada por Sapirstein et al., que quelaram o cálcio intracelular com BAPTA/AM (*1,2-bis-(o-aminophenoxy)ethane-N,N,N',N'-tetraacetic acid/tetra (acetoxymethyl) ester*) provocando redução na atividade das fosfolipases, diminuição na geração de hidróperóxidos e na liberação de DHL em células de túbulos proximais<sup>96</sup>.

O FK 506 participa da terapia imunossupressora primária de transplante renal com doador cadavérico. Nessa situação, ocorrem, inevitavelmente, tempos variáveis de isquemia renal. A análise de trabalhos anteriores, nos quais o FK 506 causou redução na função renal<sup>11,75</sup> e lesão direta a túbulos proximais<sup>78</sup>, poderia sugerir que o FK 506 causaria efeito lesivo adicional a túbulos proximais submetidos a hipóxia. Surpreendentemente, no estudo realizado no Laboratório de Pesquisa Básica da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,

concentrações de 100 e 250nM de FK 506 causaram atenuação da lesão celular promovida pela hipóxia de 15 minutos (H-15)<sup>87</sup>. O efeito protetor do FK 506 parece estar relacionado à diminuição da atividade da NO sintase. Essa enzima necessita ser desfosforilada pela calcineurina para tornar-se ativa. O complexo FK 506/*FK binding protein* inibe a ação da calcineurina, diminuindo a atividade da NO sintase<sup>81</sup>. De fato, no estudo de Cuvello Neto et al., ocorreu diminuição dos níveis dos metabólitos do NO (NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub>) no sobrenadante de túbulos proximais (TP) submetidos à hipóxia e tratados com FK 506<sup>87</sup>. A L-arginina, substrato da NO sintase, tem efeito agravante à lesão tubular causada pela hipóxia<sup>80</sup>. O FK 506 atenuou a piora da lesão celular causada pela adição de L-arginina a TP submetidos a hipóxia, reafirmando o papel da redução da atividade da NO sintase na proteção tubular observada. A isoforma da NO sintase (iNOS), mais provavelmente envolvida na lesão, causada pela hipóxia em túbulos proximais, foi detectada por Ling et al. Utilizando túbulos proximais isolados de camundongos *knockout* para as três isoformas da NO sintase, encontrou-se resistência à lesão provocada pela hipóxia de 15 minutos somente no grupo que não expressava a iNOS<sup>97</sup>. De forma consistente com o presente estudo, dados recentes de Hortelano et al. mostram diminuição da produção de NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> após indução com lipopolissacarídeos em TP tratados com FK 506<sup>98</sup>.

O desclameamento da anastomose vascular no transplante renal provoca lesão de isquemia e reperfusão, com provável participação dos radicais livres de oxigênio na gênese da lesão. Esses radicais têm sido detectados durante a instalação de lesão renal em modelos experimentais de hipóxia e reoxigenação<sup>99</sup>. Tem-se também demonstrado o efeito benéfico de substâncias removedoras do radical superóxido ou de inibidores da xantinaoxidase em modelos de lesão renal isquêmica<sup>100</sup>. A adição de FK 506 (100nM e 250nM) resultou em atenuação da lesão causada pela reoxigenação. Esse efeito encontrado nos TP tratados com FK 506 correlacionou-se com a menor produção de NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> e com atenuação da lesão adicional promovida pela suplementação de L-arginina<sup>91</sup>. A afinidade do radical superóxido pelo NO foi descrita por Beckman et al.<sup>101</sup>. A estimulação da NO sintase pode gerar concentrações iguais de NO e do radical superóxido. Yaqoob et al. sugeriram que a lesão celular promovida pela hipóxia e reoxigenação seria decorrente do desequilíbrio entre a produção de NO e superóxido. Durante a lesão hipóxica, o NO seria o principal mediador; em contrapartida, os radicais superóxidos ocupariam papel central na lesão da reoxi-

geração<sup>102</sup>. A razão do efeito protetor do FK 506 na reoxigenação poderia estar relacionada à melhor condição da célula tubular, protegida pela menor geração de NO conseqüente à inibição da atividade da NO sintase ocorrida durante a hipóxia. De fato, houve redução na produção de hidroperóxidos após 35 minutos de reoxigenação, quando Cuvello Neto et al. adicionaram FK 506 à suspensão de túbulos proximais<sup>91</sup>. Esse resultado, aparentemente paradoxal em relação aos espécimes reativos de oxigênio, sugere que, no fenômeno de hipóxia e reoxigenação tubular, o NO seria o principal mediador de lesão celular, enquanto em condições normais de oxigenação o cálcio intracelular seria o principal mediador da lesão causada pelo FK 506.

A síntese de NO e superóxido, após a lesão induzida por hipóxia e reoxigenação, acaba por gerar outro radical, o peroxinitrito. Esse agente possui intenso poder oxidante, potencializando a ocorrência de lesão de membranas lipídicas. Assim, a proteção conferida pelo FK 506 durante a reoxigenação poderia estar ligada também à menor formação de radicais livres de oxigênio conseqüente ao bloqueio da síntese de NO promovida pelo FK 506. De fato, Traylor et al. observaram menor peroxidação lipídica ao se adicionar L-NAME, inibindo a NO sintase, a túbulos proximais submetidos a estresse oxidativo. Achados semelhantes foram encontrados quando a deferoxamina foi adicionada aos TP, promovendo a remoção de peroxinitrito<sup>103</sup>.

### SIROLIMUS (RAPAMICINA)

O sirolimus ou rapamicina é um macrolídeo antiproliferativo produzido pelo actinomiceto *Streptomyces hygroscopicus*, originalmente isolado de amostras do solo da Ilha de Páscoa (Rapa nui) em 1975<sup>104</sup>.

Inicialmente, conhecia-se apenas sua atividade como antifúngico e antitumoral. Entretanto, em 1989, Calne et al., em trabalho experimental de transplante de órgãos sólidos, descreveram sua atividade imunossupressora, constatando-se um mecanismo de ação diferente dos demais agentes conhecidos, apresentando menor toxicidade, além da ação sinérgica com outros imunossupressores<sup>105</sup>.

### MECANISMO DE AÇÃO

Os efeitos celulares do sirolimus incluem o bloqueio da proliferação dos linfócitos T, não por inibir a transcrição do gene de fatores de crescimento como o fazem a CsA e o FK 506, mas por inibir o sinal que mantém esses fatores em atividade, mediado principalmente pela IL-2. Além

disso, age inibindo a produção de outros fatores de crescimento do sistema hematopoético que conduzem à proliferação das células T ativadas, tais como IL-4, IL-12, IL-7, IL-15 e, também, dos fatores de crescimento das células musculares lisas. Somando-se a esses efeitos na célula T ativada, o sirolimus inibe a proliferação dos linfócitos B, além de ter ações na produção de imunoglobulinas, como IgM, IgG, IgA, fato que contribui para seu potente efeito imunorregulador<sup>106-110</sup>.

Tal como a CsA e o FK 506, a atividade celular do sirolimus depende de sua ligação a proteínas citosólicas específicas (imunofilinas). Essas são as mesmas proteínas de ligação do FK 506 (FKBPs), sendo a mais relevante para os efeitos imunossupressores a FKBP12. O complexo FKBP/sirolimus é capaz de inibir outras proteínas-alvo, as mTOR (*target of rapamycin*), diferentes da calcineurina. A inibição das mTOR (TOR 1 e TOR 2) bloqueia o sinal de transdução mediado pela IL-2, impedindo a progressão do ciclo celular da fase G1 para S nas células T, em células de osteossarcoma e em linhagens de células mitogênicas e musculares lisas por meio da inibição de fosfatases e/ou cinases, em especial a cinase S<sub>6</sub>. Em resumo, essa inibição da fosforilação, necessária para a progressão do ciclo celular, é o primeiro passo para a cascata de eventos celulares que são afetados pelo sirolimus e a chave para sua aplicação clínica em transplantes e, talvez, em outras áreas nas quais a inibição da proliferação celular seja imprescindível<sup>106,111,112</sup>.

Uma importante característica do sirolimus é sua capacidade de potencializar a citotoxicidade de agentes quimioterápicos em células multirresistentes a esses compostos. Isso talvez ocorra pela interação com a glicoproteína-p dessas células, permitindo melhor transporte desses agentes para as células tumorais. Dessa forma, a farmacocinética do sirolimus pode também ser influenciada pela glicoproteína-p em células epiteliais normais. Em um estudo realizado por Fricker et al., utilizando um análogo fluorescente do sirolimus, demonstrou-se que essa droga é levada ao túbulo proximal por difusão passiva e transportada para o lúmen tubular por processo de concentração<sup>113</sup>. Assim, é possível que o sirolimus possa competir pelo transporte mediado pela glicoproteína-p, como muitas outras drogas e compostos endógenos que utilizam esse tipo de transportador. Inferre-se que as interações ao nível do transportador tenham impacto na ação do sirolimus, uma vez que a glicoproteína-p possa ser o principal fator para estabilizar a concentração da droga nas células-alvo e determinar o nível plasmático e a taxa de excreção para todas as drogas de interesse modificadas pela glicoproteína-p<sup>114</sup>.

## NEFROTOXICIDADE

Há evidências de que a nefrototoxicidade do sirolimus, representada por atrofia tubular e fibrose intersticial, seja menos grave que a da ciclosporina. Em modelo de nefrototoxicidade crônica de CsA, utilizado para determinar se o uso simultâneo de CsA e sirolimus acentuaria a nefrototoxicidade, concluiu-se que os dois imunossuppressores poderiam ser sinergicamente nefrotóxicos, provavelmente pela hiperglicemia e conseqüente hiperfiltração associada<sup>115,116</sup>.

Vários estudos foram realizados comparando-se a nefrototoxicidade da ciclosporina com a do sirolimus<sup>73,108,115,117</sup>. DiJoseph et al. demonstraram os efeitos do sirolimus na função e na histologia renais em ratos Sprague-Dawley, comparando-os com aqueles secundários ao uso da CsA. Apesar de doses elevadas, três vezes maiores (10mg/kg) do que a imunossupressora estabelecida (3mg/kg), não foram encontradas anormalidades histológicas, porém, observaram-se distúrbios leves da função renal que não ocorreram com a dose de 1mg/kg<sup>117</sup>. Thliveris e Yatscoff descreveram o efeito do sirolimus na função e na morfologia de rins de coelhos, também concluindo que esse agente, administrado em sua dose imunossupressora, não foi capaz de induzir alterações renais significantes, como as observadas nos animais que utilizaram CsA<sup>118</sup>.

Em uma avaliação experimental recente, feita por Lieberthal et al., aventou-se a hipótese de que, apesar de todos os estudos anteriores demonstrando que doses terapêuticas do sirolimus não causam alterações agudas na filtração glomerular, esse poderia interferir na proliferação de células tubulares, causando um atraso na recuperação funcional após lesão de isquemia/reperfusão<sup>119</sup>.

No Laboratório de Pesquisa Básica (LIM 12) da FMUSP, com o objetivo de avaliar a toxicidade do sirolimus e de sua associação com a ciclosporina, foi desenvolvido trabalho experimental, utilizando-se túbulos proximais isolados de ratos. O efeito do sirolimus e de sua associação com a CsA foi avaliado em suspensão de TP oxigenados (60 e 90 minutos) e em suspensão submetida à hipóxia de 15 minutos seguida de reoxigenação por 45 minutos. Doses crescentes do sirolimus (10, 20, 50, 100, 250, 500 e 1.000ng/mL) foram utilizadas. Também, associou-se sirolimus (50 e 250ng/mL) e CsA (50 e 100µg/mL). A lesão celular foi avaliada por meio da liberação de DHL.

O sirolimus não causou lesão celular em TP oxigenados até os 90 minutos. Após hipóxia de 15 minutos, o sirolimus não potencializou a lesão celular e, após a reoxigenação, também não hou-

ve piora da lesão tubular. Quando associado à CsA, o sirolimus não potencializou os efeitos tóxicos já descritos.

Com esses dados, demonstrou-se que o sirolimus, mesmo em doses elevadas, não causou lesão em túbulos proximais isolados, nem tampouco potencializou a lesão causada pela hipóxia/reoxigenação e/ou pela CsA.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BOREL JF, FEURER C, GUBLER HU, et al: Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. *Agents Actions* 6:468-475, 1976.
2. KAHAN BD: Cyclosporine. *N Engl J Med* 321:1725-1738, 1989.
3. HANDSCHUMACHER RE, HARDING MW, RICE J, et al: Cyclophilin: a specific cytosolic binding protein for cyclosporin A. *Science* 226:544-547, 1984.
4. FRIEDMAN J, WEISSMAN I: Two cytoplasmic candidates for immunophilin action are revealed by affinity for a new cyclophilin: one in the presence and one in the absence of CsA. *Cell* 66:799-806, 1991.
5. SHAW JP, UTZ PJ, DURAND DB, et al: Identification of a putative regulator of early T cell activation genes. *Science* 241:202-205, 1988.
6. FRUMAN DA, KLEE CB, BIERER BE, et al: Calcineurin phosphatase activity in T lymphocytes is inhibited by FK 506 and cyclosporin A. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:3686-3690, 1992.
7. CLIPSTONE NA, FIORENTINO DE, CRABTREE GR: Molecular analysis of the interaction of calcineurin with drug-immunophilin complexes. *J Biol Chem* 269:26431-26437, 1994.
8. CALNE RY, ROLLEN K, WHITE DJ, et al: Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreas, and 2 livers. *Lancet* 17:1033-1036, 1979.
9. VIEIRA JR JM: Nefrototoxicidade crônica de baixas doses de ciclosporina A (CsA) em ratos. Estudo funcional, histológico e imuno-histoquímico. São Paulo, 1998, 91p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
10. WHITING PH, THOMSON AW, BLAIR JT, et al: Experimental cyclosporin A nephrotoxicity. *Br J Exp Pathol* 63:88-94, 1982.
11. BURDMANN EA, ANDOH TF, LINDSLEY J, et al: Urinary enzymes as biomarkers of renal injury in experimental nephrotoxicity of immunosuppressive drugs. *Ren Fail* 16:161-168, 1994.
12. MYERS BD, ROSS J, NEWTON L, et al: Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med* 311:699-705, 1984.
13. 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.
14. BATLLE DC, GUTTERMAN C, TARKA J, et al: Effect of short-term cyclosporine A administration on urinary acidification. *Clin Nephrol* 25:S62-S69, 1986.
15. BLAEHR H, FRUS S: Acute inhibition of human renal tubular cell growth by cyclosporin A. *Pharmacol Toxicol* 66:115-120, 1990.
16. NAGINENI CN, LEE DBN, MISRA BC, et al: Cyclosporine-A transport in isolated renal proximal tubular cells: inhibition by calcium channel blockers. *Biochem Biophys Res Commun* 157:1226-1230, 1988.
17. PFELSCHIPTER J, RÜEGG UT: Cyclosporin A augments angiotensin II-stimulated rise in intracellular free calcium in vascular smooth muscle cells. *Biochem J* 248:883-887, 1987.

18. Lo RUSSO A, PASSAQUIM AC, ANDRÉ P, et al: Effect of cyclosporin A and analogues on cytosolic calcium and vasoconstriction: possible lack of relationship to immunosuppressive activity. *Br J Pharmacol* 118:885-892, 1996.
19. BURDMANN EA, ANDOH TF, LINDSEY J, et al: Effects of oral magnesium supplementation on acute experimental cyclosporin nephrotoxicity. *Nephrol Dial Transplant* 9:16-21, 1994.
20. COSTA MC: Estudo da toxicidade da ciclosporina A (CsA) em túbulos proximais isolados de ratos. São Paulo, 1999.106 p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
21. GESEK FA, WOLFF DW, STRANDHOY JW: Improved separation method for rat proximal and distal renal tubules. *Am J Physiol* 253:F358-F365, 1987.
22. CUNNINGHAM C, GAVIN MP, WHITING PH, et al: Serum cyclosporin levels, hepatic drug metabolism and renal tubulotoxicity. *Biochem Pharmacol* 33:2857-2861, 1984.
23. RUGGENENTI P, PERICO N, MOSCONI L, et al: Calcium channel blockers protect transplant patients from cyclosporine-induced daily renal hypoperfusion. *Kidney Int* 43:106-111, 1993.
24. LIU J: FK506 and cyclosporin: molecular probes for studying intracellular signal transduction. *Trends Pharmacol Sci* 14:182-188, 1993.
25. ITO H, KASAGI N, SHOMORI K, et al: Apoptosis in the human allografted kidney. *Transplantation* 60:794-798, 1995.
26. LIEBERTHAL W, LEVINE JS: Mechanisms of apoptosis and its potential role in renal tubular epithelial cell injury. *Am J Physiol* 271:F477-F488, 1996.
27. ORTIZ A, LORZ C, CATALÁN M, et al: Cyclosporine A induces apoptosis in murine tubular epithelial cells: role of caspases. *Kidney Int* 54(Suppl 68):S25-S29, 1998.
28. HEALY E, DEMPSEY M, LALLY C, et al: Apoptosis and necrosis: mechanisms of cell death induced by cyclosporine A in a renal proximal tubular cell line. *Kidney Int* 54:1955-1966, 1998.
29. RYFFEL B, WOERLY G, GREINER B, et al: Distribution of the cyclosporine binding protein cyclophilin in human tissues. *Immunology* 72:399-404, 1991.
30. HEALY E, CLARKE H, LALLY C, et al: Cyclosporin A nephrotoxicity in established renal cell lines; site selectivity and the role of cyclophilin A (abstract). *J Am Soc Nephrol* 6:999, 1995.
31. FRIEDMAN J, WEISSMAN I, FRIEDMAN J, et al: An analysis of the expression of cyclophilin C reveals tissue restriction and an intriguing pattern in the mouse kidney. *Am J Pathol* 144:1247-1256, 1994.
32. CRABTREE GR: Generic signals and specific outcomes: signaling through Ca<sup>2+</sup>, calcineurin, and NF-AT. *Cell* 96:611-614, 1999.
33. HEALY E, CLARKE H, O'CONNELL C, et al: Cyclosporin A nephrotoxicity: site selective toxicity using LLC-PK<sub>1</sub> and MDCK cells (abstract). *Br J Pharmacol* 112:142P, 1994.
34. GOLDBERG HJ, WONG PY, COLE EH, et al: Dissociation between the immunosuppressive activity of cyclosporine derivatives and their effects on intracellular calcium signaling in mesangial cells. *Transplantation* 47:731-733, 1989.
35. NICCHITTA CV, KAMOUN M, WILLIAMSON JR: Cyclosporine augments receptor-mediated cellular Ca<sup>2+</sup> fluxes in isolated hepatocytes. *J Biol Chem* 260:13613-13618, 1985.
36. Lo RUSSO A, PASSAQUIM AC, COX C, et al: Cyclosporin A potentiates receptor-activated [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> increase. *J Rec Sig Trans Res* 17:149-161, 1997.
37. BERRIDGE MJ, BOOTMAN MD, LIPP P: Calcium – a life and death signal. *Nature* 395:645-648, 1998.
38. HUMES HD: Role of calcium in pathogenesis of acute renal failure. *Am J Physiol* 250:F579-F589, 1986.
39. WEINBERG JM: The cell biology of ischemic renal injury. *Kidney Int* 39:476-500, 1991.
40. FRIEDMAN PA, GESEK FA: Calcium transport in renal epithelial cells. *Am J Physiol* 264:F181-F198, 1993.
41. KRIBBEN A, WIEDER ED, WETZELS JFM, et al: Evidence for role of cytosolic free calcium in hypoxia-induced proximal tubule injury. *J Clin Invest* 93:1922-1929, 1994.
42. WANG HG, PATHAN N, ETHELL IM, et al: Ca<sup>2+</sup>-induced apoptosis through calcineurin dephosphorylation of BAD. *Science* 284:339-343, 1999.
43. MALIS CD, CHEUNG JY, LEAF A, et al: Effects of verapamil in models of ischemic acute renal failure in the rat. *Am J Physiol* 245:F735-F742, 1983.
44. BURKE TJ, ARNOLD PE, GORDON JA, et al: Protective effect of intrarenal calcium membrane blockers before or after renal ischemia. Functional, morphological, and mitochondrial studies. *J Clin Invest* 74:1830-1841, 1984.
45. ALMEIDA AR, BUNNACHAK D, BURNIER M, et al: Time-dependent protective effects of calcium channel blockers on anoxia- and hypoxia-induced proximal tubule injury. *J Pharmacol Exp Ther* 260:526-532, 1992.
46. WETZELS JFM, YU L, WANG X, et al: Calcium modulation and cell injury in isolated rat proximal tubules. *J Pharmacol Exp Ther* 267:176-180, 1993.
47. MURAD F: Drugs used for the treatment of angina: organic nitrates, calcium-channel blockers, and  $\beta$  adrenergic antagonists, in *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, edited by Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, New York, Pergamon Press, 1990 pp 764-783.
48. SACKIN H: A stretch-activated K<sup>+</sup> channel sensitive to cell volume. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:1731-1735, 1989.
49. McCARTY NA, O'NEIL RG: Dihydropyridine-sensitive cell volume regulation in proximal tubule: the calcium window. *Am J Physiol* 259:F950-F960, 1990.
50. SYMONIAN M, SMOGORZEWSKI M, MARCINKOWSKI W, et al: Mechanisms through which high glucose concentration raises [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> in renal proximal tubular cells. *Kidney Int* 54:1206-1213, 1998.
51. RETZINGER GS, COHEN L: Discontinuous alterations of platelet structure and function by bound, ionizable verapamil. *J Pharmacol Sci* 81:49-55, 1992.
52. KOO WS, GENGARO PE, BURKE TJ, et al: Verapamil attenuates calcium-induced mitochondrial swelling and respiratory dysfunction. *J Pharm Exp Ther* 273:206-212, 1995.
53. SCHUHMANN K, ROMANIN C, BAUMGARTNER W, et al: Intracellular Ca<sup>2+</sup> inhibits smooth muscle L-type Ca<sup>2+</sup> channels by activation of protein phosphatase type 2B and by direct interaction with the channel. *J Gen Physiol* 110:503-513, 1997.
54. ZÜHLKE RD, PITT GS, DEISSEROTH K, et al: Calmodulin supports both inactivation and facilitation of L-type calcium channels. *Nature* 399:159-162, 1999.
55. SCHINKEL AH, WAGENAAR E, van DEEMTER L, et al: Absence of the mdr1a p-glycoprotein in mice affects tissue distribution and pharmacokinetics of dexamethasone, digoxin, and cyclosporin A. *J Clin Invest* 96:1698-1705, 1995.
56. BELLO-REUSS E, ERNEST S: Expression and function of p-glycoprotein in human mesangial cells. *Am J Physiol* 267(S Pt1):C1351-C1358, 1994.
57. FANDREY J, ROB PM, JELKMANN W: Theophylline and magnesium inhibit the contraction elicited with cyclosporin and angiotensin II in mesangial cell cultures. *Nephron* 57:94-98, 1991.
58. ROUFFIGNAC C, QUAMME G: Renal magnesium handling and its hormonal control. *Physiol Rev* 74:305-321, 1994.
59. BURKE TJ, SCHRIER RW: Pathophysiology of cell ischemia, in *Diseases of the Kidney*, edited by Schrier RW, Gottschalk CW, Boston, Little, Brown and Company, 1993, pp 1013-48.

60. PFEIFFER DR, SCHMID PC, BEATRICE MC, et al: Intramitochondrial phospholipase activity and the effects of  $Ca^{2+}$  plus N-ethylmaleimide on mitochondrial function. *J Biol Chem* 254:11485-11494, 1979.
61. BERNARDI P, BROEKEMEIER KM, PFEIFFER DR: Recent progress on regulation of the permeability transition pore, a cyclosporine A-sensitive pore in the mitochondrial inner membrane. *J Bioenerg Biomembr* 26:509-517, 1994.
62. IMBERTI R, NIEMINEN AL, HERMAN B, et al: Mitochondrial and glycolytic dysfunction in lethal injury to hepatocytes by t-butylhydroperoxide: protection by fructose, cyclosporin A and trifluoperazine. *J Pharmacol Exp Ther* 265:392-400, 1993.
63. BROEKEMEIER KM, PFEIFFER DR: Inhibition of the mitochondrial permeability transition by cyclosporin A during long time frame experiments: relationship between pore opening and the activity of mitochondrial phospholipases. *Biochemistry* 34:16440-16449, 1995.
64. FRIBERG H, FERRAND-DRAKE M, BENGTSSON F, et al: Cyclosporin A, but not FK 506, protects mitochondria and neurons against hypoglycemic damage and implicates the mitochondrial permeability transition in cell death. *J Neurosci* 18:5151-5159, 1998.
65. TANVEER A, VIRJI S, ANDREEVA L, et al: Involvement of cyclophilin D in the activation of a mitochondrial pore by  $Ca^{2+}$  and oxidant stress. *Eur J Biochem* 238:166-172, 1996.
66. SCORRANO L, NICOLLI A, BASSO E, et al: Two modes of activation of the permeability transition pore: the role of mitochondrial cyclophilin. *Mol Cell Biochem* 174:181-184, 1997.
67. CROMPTON M, VIRJI S, WARD JM: Cyclophilin-D binds strongly to complexes of the voltage-dependent anion channel and the adenine nucleotide translocase to form the permeability transition pore. *Eur J Biochem* 258:729-735, 1998.
68. TANAKA H, KURODA A, MARUSAWA H, et al: Physicochemical properties of FK 506, a novel immunosuppressant isolated from *Streptomyces tsukubaensis*. *Transplant Proc* 19(5 Suppl 6):11-16, 1987.
69. PLOSKER GL, FOSTER RH: Tacrolimus. A further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation. *Drugs* 59:323-389, 2000.
70. SPENCER CM, GOA KL, GILLIS JC: Tacrolimus. An update of its pharmacology and clinical efficacy in the management of organ transplantation. *Drugs* 54:925-975, 1997.
71. BAGNIS C, DERAY G, DUBOIS M, et al: Comparative acute nephrotoxicity of FK-506 and cyclosporin in an isolated in situ autoperfused rat kidney model. *Am J Nephrol* 17:17-24, 1997.
72. EUROPEAN TACROLIMUS MULTICENTER RENAL STUDY GROUP. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK 506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection. *Transplantation* 64:436-443, 1997.
73. ANDOH TF, BURDMANN EA, FRANCESCHINI N, et al: Comparison of acute rapamycin nephrotoxicity with cyclosporine and FK 506. *Kidney Int* 50:1110-1117, 1996.
74. FUNG JJ, ALESSIANI M, ABU-ELMAGD K, et al: Adverse effects associated with the use of FK 506. *Transplant Proc* 23:3105-3108, 1991.
75. ANDOH TF, BURDMANN EA, LINDSLEY J, et al: Functional and structural characteristics of experimental FK 506 nephrotoxicity. *Clin Exp Pharm Phys* 22:646-656, 1995.
76. SU Q, WEBER L, LEHR M, et al: Nephrotoxicity of cyclosporin and FK 506: inhibition of calcineurin phosphatase. *Rev Physiol Biochem* 18:128-139, 1995.
77. HADAD SJ, SOUZA ERM, FERREIRA AT, et al: FK 506: Effects on glomerular hemodynamics and mesangial cells in culture. *Kidney Int* 48:56-64, 1995.
78. MOUTABARRIK A, ISHIBASHI M, FURUKUNAGA M, et al: FK 506-induced kidney tubular cell injury. *Transplantation* 54:1041-1047, 1992.
79. HOLTBACK U, EKLÖF AC: Mechanism of FK 506/520 action on rat proximal tubular Na,  $^{+}K^{+}$ -ATPase activity. *Kidney Int* 56:1014-1021, 1999.
80. YU L, GENGARO PE, NIEDERBERGER M, et al: Nitric oxide: a mediator in rat tubular hypoxia/reoxygenation injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:1691-1695, 1994.
81. DAWSON TM, STEINER JP, DAWSON VL, et al: Immunosuppressant FK 506 enhances phosphorylation of nitric oxide synthase and protects against glutamate neurotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:9808-9812, 1994.
82. DUSTING GJ, KAZUHIRO A, HICKEY H, et al: Cyclosporin A and tacrolimus (FK 506) suppress expression of inducible nitric oxide synthase in vitro by different mechanisms. *Br J Pharmacol* 128:337-344, 1999.
83. MCCORD JM: Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 312:159-163, 1985.
84. JIANG ZY, WOOLLARD ACS, WOLFF SP: Lipid hydroperoxide measurement by oxidation of  $Fe^{2+}$  in the presence of xylenol orange. Comparison with the TBA assay and an iodometric method. *Lipids* 26:853-856, 1991.
85. WALKER PD, SHAH SV: Gentamicin enhanced production of hydrogen peroxide by renal cortical mitochondria. *Am J Physiol* 253:C495-C499, 1987.
86. GUIDET B, SHAH SV: Enhanced in vivo  $H_2O_2$  generation by rat kidney in glycerol-induced renal failure. *Am J Physiol* 257:F440-F445, 1989.
87. CUVELLO NETO AL, CASTRO I, COSTA MC, et al: Tacrolimus (FK 506) protects against hypoxia/reoxygenation injury in proximal tubules through the inhibition of nitric oxide (NO) synthesis (abstract). *J Am Soc Nephrol* 9:593A, 1998.
88. BLAEHR H, ANDERSEN CB, LADEFOGED J: Acute effects of FK 506 and cyclosporine A on cultured human proximal tubular cells. *Eur J Pharmacol* 283:283-288, 1993.
89. RANDHAWA PS, SAAD RS, JORDAN ML, et al: Clinical significance of renal biopsies showing concurrent acute rejection and tacrolimus-associated tubular vacuolization. *Transplantation* 67:85-89, 1999.
90. VENKATARAMANAN R, JAIN A, CADOFF E, et al: Pharmacokinetics of FK 506: preclinical and clinical studies. *Transplant Proc* 22:52-56, 1990.
91. CUVELLO NETO AL, CASTRO I, COSTA MC, et al: Tacrolimus (FK 506) - induced tubular toxicity: role of intracellular calcium, nitric oxide (NO) and hydroperoxides (abstract). *J Am Soc Nephrol* 12:799A, 2001.
92. BAUGHMAN G, WIEDERRECHT GJ, CHANG F, et al: Tissue distribution and abundance of human FKBP51, and FK506-binding protein that can mediate calcineurin inhibition. *Biochem Biophys Res Commun* 232 :437-443, 1997.
93. CAMERON AM, STEINER JP, SABATINI DM, et al: Immunophilin FK 506 binding protein associated with inositol 1,4,5-triphosphate receptor modulates calcium flux. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:1784-1788, 1995.
94. BENNETT DL, CHEEK TR, BERRIDGE MJ, et al: Expression and function of ryanodine receptors in non-excitabile cells. *J Biol Chem* 271:6356-6362, 1996.
95. EDELSTEIN CL, WIEDER ED, YAQOOB MM, et al: The role of cysteine proteases in hypoxia-induced rat renal proximal tubular injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:7662-7666, 1995.
96. SAPIRSTEIN A, SPECH RA, WITZGALL R, et al: Cytosolic phospholipase A2 (PLA2), but not secretory PLA2, potentiates hydrogen peroxide cytotoxicity in kidney epithelial cells. *J Biol Chem* 271:21505-21515, 1996.
97. LING H, GENGARO PE, EDELSTEIN CL, et al: Effect of hypoxia on proximal tubules isolated from nitric oxide synthase knockout mice. *Kidney Int* 53:1642-1646, 1998.
98. HORTELANO S, CASTILLA M, TORRES AM, et al: Potentiation by nitric oxide of cyclosporin and FK 506-induced apoptosis in renal proximal tubule cells. *J Am Soc Nephrol* 11:2315-2323, 2000.

99. PALLER MS, HOIDAL JR, FERRIS TF: Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in the rat. *J Clin Invest* 74:1156-1164, 1984.
100. YU L, SEGURO AC, ROCHA AS: Acute renal failure following hemorrhagic shock: protective and aggravating factors. *Ren Fail* 14:49-56, 1992.
101. BECKMAN JS, BECKMAN TW, CHEN J, et al: Apparent hydroxyl radical production by peroxy nitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci* 87:1620-1624, 1990.
102. YAQOUB M, EDELSTEIN CL, SCHRIER RW: Role of nitric oxide and superoxide balance in hypoxia-reoxygenation proximal tubular injury. *Nephrol Dial Transplant* 11:1743-1746, 1996.
103. TRAYLOR LA, MAYEUX PR: Nitric oxide generation mediates lipid A-induced oxidant injury in renal proximal tubules. *Arch Biochem Biophys* 338:129-135, 1997.
104. SEHGAL SN, BAKER H, VEZINA C: Rapamycin, a new antifungal antibiotic-fermentation, isolation and characterization. *J Antibiot (Tokyo)* 28:727-732, 1975.
105. CALNE RY, COLLIER DS, LIM S, et al: Rapamycin immunosuppression in organ allograftin (letter). *Lancet* 2:227, 1989.
106. SEHGAL SN: Rapamune (RAPA, rapamycin, sirolimus): mechanism of action of immunosuppressive effects results from blockade of signal transduction and inhibition of cell cycle progression. *Clin Biochem* 31:335-340, 1998.
107. HAUSEN B, BOEKE K, BERY GJ, et al: Suppression of acute rejection in allogeneic rat lung transplantation: a study of the efficacy and pharmacokinetics of rapamycin derivative (SDZ RAD) used alone and in combination with a microemulsion formulation of cyclosporine. *J Heart Lung Transplant* 18:150-159, 1999.
108. DUMUMNT FJ, STARUCH M, KOPRAK SL, et al: The immunosuppressive and toxic effects of FK-506 are mechanistically related: pharmacology of a novel antagonist of FK-506 and rapamycin. *J Exp Med* 176:751-760, 1992.
109. WATSON CJE, FRIEND PJ, JAMIESON NV, et al: Sirolimus: a potent new immunosuppressant for liver transplantation. *Transplantation* 67:505-509, 1999.
110. LONGORIA J, ROBERTS RF, MARBOE CC, et al: Sirolimus (rapamycin) potentiates cyclosporine in prevention of acute lung rejection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 117:714-718, 1999.
111. DUNCAN JI: Differential inhibition of coetaneous T-cell-mediated reactions and epidermal cell proliferation by cyclosporine A, FK-506, and rapamycin. *J Invest Dermatol* 102:84-88, 1994.
112. AICHER L, MEIER G, NORCROSS AJ, et al: Decrease in kidney calbindin-D 28 kDa as a possible mechanism mediating cyclosporine A and FK-506-induced calciuria and tubular mineralization. *Biochem Pharmacol* 53:723-731, 1997.
113. FRICKER G, DEWE J, MILLER DS: Excretion of a fluorescent rapamycin-derivate in proximal kidney tubules is mediated by P-glycoprotein. *Int J Clin Pharmacol Ther* 36:67-69, 1998.
114. MILLER DS, FRICKER G, DEWE J: p-Glycoprotein-mediated transport of fluorescent rapamycin derivative in renal proximal tubule. *J Pharmacol Exp Ther* 282:440-444, 1997.
115. ANDOH TF, LINDLEY J, FRANCESCHINI N, et al: Synergistic effects of cyclosporine and rapamycin in a chronic nephrotoxicity model. *Transplantation* 62:311-316, 1996.
116. BENNETT WM: The nephrotoxicity of immunosuppressive drugs. *Clin Nephrol* 43:53-57, 1995.
117. DIJOSEPH JF, SHARMA RN, CHANG JY: The effect of rapamycin on kidney function in the Sprague-Dawley rat. *Transplantation* 53:507-513, 1992.
118. THLIVERIS JA, YATSCOFF RW: Effect of rapamycin on morphological and functional parameters in the kidney of the rabbit. *Transplantation* 59:427-429, 1995.
119. LIEBERTHAL W, FUHRO R, ABERNETHY VE, et al: Rapamycin delays recovery from acute ischemic renal failure in rats (abstract). *J Am Soc Nephrol* 10:635A, 1999.

ESCOLA DE ESPECIALIZAÇÃO EM MEDICINA  
SEÇÃO 4  
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM NEFROLOGIA  
INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA

**Insuficiência Renal Aguda**





## ESCORES PROGNÓSTICOS NA INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA

Emerson Quintino de Lima

Luis Yu



### INTRODUÇÃO

A insuficiência renal aguda (IRA) é uma síndrome caracterizada pela deterioração da função renal em um período de horas a dias, resultando em incapacidade do rim em excretar escórias nitrogenadas e manter o equilíbrio hídrico e eletrolítico<sup>1</sup>. Nos últimos 50 anos, muito se descobriu a respeito dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desencadeamento e manutenção da IRA. Entretanto, pouco desses conhecimentos foi traduzido em medidas clínicas com capacidade de prevenir ou mesmo tratar a perda funcional aguda destes pacientes. Dessa forma, a mortalidade dos pacientes em IRA praticamente não se alterou nas últimas décadas<sup>1-5</sup>.

Uma das grandes dificuldades em comparar estudos epidemiológicos em IRA tem sido a falta de uniformidade na definição de insuficiência renal. Têm-se utilizado definições como elevação da creatinina sérica em graus variáveis até necessidade dialítica<sup>6-9</sup>. Alguns autores avaliaram somente os pacientes com necrose tubular aguda (NTA) como causa da IRA<sup>10,11</sup>. Além disso, poucos estudos utilizaram metodologia estatística adequada, como, por exemplo, o uso de análise multivariada para a obtenção de fatores de risco para o desenvolvimento de IRA. Assim, o melhor conhecimento dos fatores de risco para o desenvolvimento de IRA, bem como sua estratificação prognóstica, é de fundamental importância na prevenção e tratamento, especialmente, dos pacientes de alto risco (Fig. 16.1).

Prognóstico é a predição do curso futuro de uma doença após sua instalação<sup>12</sup>. Na prática clínica, comumente nos defrontamos com pergun-

tas difíceis dos pacientes e familiares, ou mesmo dos médicos. Qual a chance de melhora? Por quanto tempo vou ficar internado? Qual a probabilidade de sobrevida? Essas são algumas questões que nos deparamos na prática clínica, principalmente nas unidades de terapia intensiva. Um dos objetivos da medicina intensiva é salvar a vida de pacientes com doenças reversíveis e oferecer àqueles sem possibilidades terapêuticas uma morte tranquila e digna. Assim, o interesse em estudar o prognóstico de doenças não é recente e apresenta muita importância. Anteriormente, o prognóstico de determinado paciente ou doença era apenas baseado na experiência clínica acumulada do médico. Entretanto, como apenas o julgamento clínico não era suficiente, análises estatísticas não muito refinadas foram aplicadas em diversos ramos da medicina, permitindo a estimativa de prognóstico de grupos de pacientes, mas não de um paciente em particular. Posteriormente, com a realização de trabalhos envolvendo grande número de pacientes e com análise estatística mais sofisticada, surgiram diversos escores prognósticos utilizados em terapia intensiva<sup>13-9</sup> e outros destinados a doenças específicas, como para pacientes queimados<sup>20</sup>, traumatizados<sup>21</sup>, após revascularização miocárdica<sup>22,23</sup> e IRA<sup>3,4,9,22-30</sup>.

O uso de escores prognósticos quer no ambiente de terapia intensiva, quer em certas doenças (IRA, por exemplo), apresenta diversas utilidades. A estratificação da gravidade de pacientes para fins de pesquisa, a comparação de casos, acompanhamento de resposta terapêutica ou mesmo para avaliação de desempenho médico entre diversos serviços têm sido alguns desses propósi-

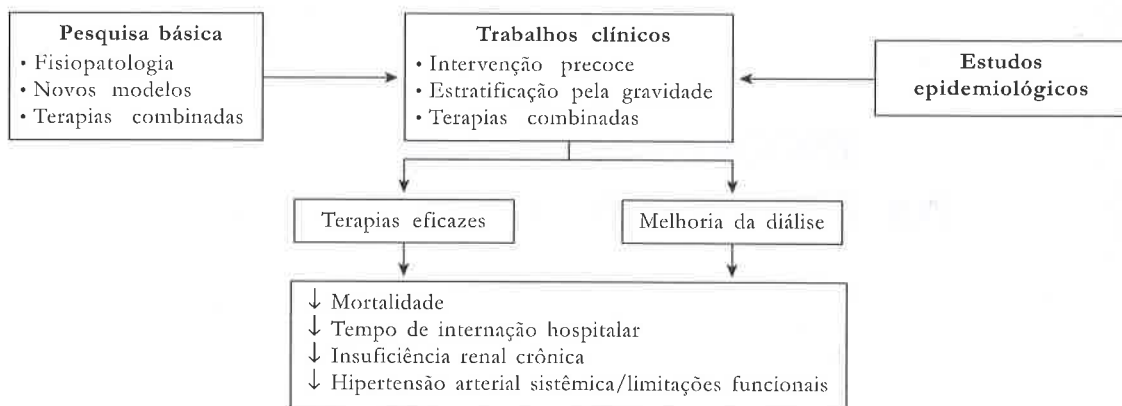


Figura 16.1 – Insuficiência renal aguda no século XXI (adaptado de Kelly KJ, Molitoris B. *Semin Nephrol* 20:4-19, 2000).

tos. Outra aplicação, ainda controversa, seria o auxílio na alocação de recursos, a fim de estabelecer prioridade de internação ou encaminhamento de pacientes de menor risco para unidades de cuidados intermediários<sup>31</sup>. Embora existam trabalhos demonstrando pontos de corte (*cut-offs*), a partir dos quais nenhum paciente sobreviveu, a interrupção de cuidados intensivos não pode ser baseada apenas em um valor de escore<sup>25,32</sup>. A discussão ética a respeito de início, interrupção ou limitação de cuidados médicos é muito polêmica, envolvendo aspectos médicos, legais, culturais e religiosos<sup>33-35</sup>. O escore prognóstico deve auxiliar o médico em seu julgamento clínico e não suplantá-lo.

### CARACTERÍSTICAS DOS ESCORES PROGNÓSTICOS

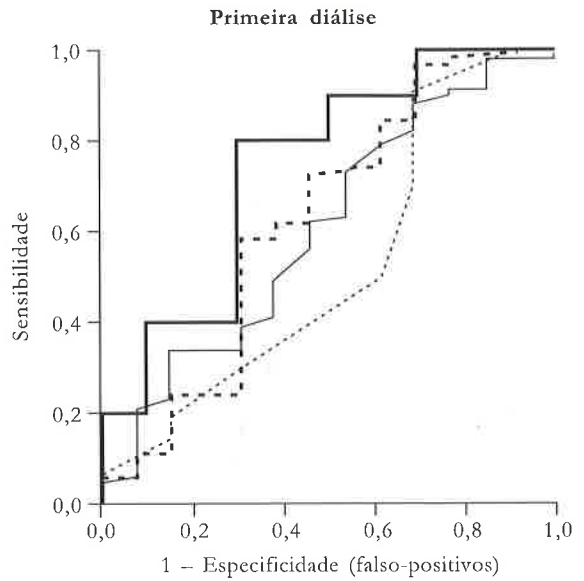
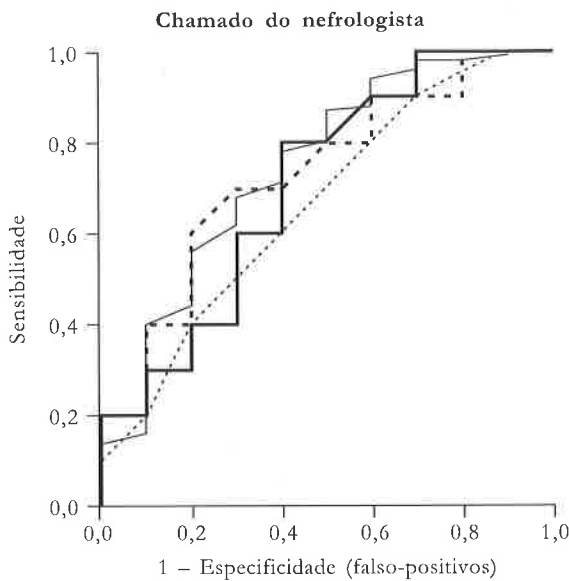
Uma das primeiras considerações tanto no desenvolvimento como na aplicação de escores prognósticos refere-se à população a ser estudada. A observação dos critérios de inclusão e exclusão desses modelos deve ser rigidamente respeitada, pois o desempenho dos escores prognósticos pode ser prejudicado se o grupo de pacientes a ser estudado for diferente daquele em que o escore foi desenvolvido. Esse é um dos motivos por que alguns modelos prognósticos gerais não apresentam bom desempenho em IRA. Entretanto, a heterogeneidade é uma das principais características dos pacientes em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e também daqueles com IRA. Com exceção dos pacientes em pós-operatório de revascularização miocárdica e após infarto agudo do miocárdio, dificilmente se consegue uma população relativamente homogênea, com tempo de lesão ou intervenção bem determinado. Além disso, seria interessante que o escore fosse desenvolvido em

trabalho multicêntrico. O bom desempenho na instituição que desenvolveu o escore não garante realização externa satisfatória<sup>36</sup>.

Outra característica importante dos escores é o desfecho (*end-point*) estudado. Os escores prognósticos utilizados no momento geralmente avaliam mortalidade hospitalar como desfecho primário. Entretanto, óbito hospitalar pode não ser o melhor *end-point* em todas as situações. Não se pode considerar um paciente que sobrevive em condições limitadas de vida (em coma, por exemplo) ou com perda funcional de um órgão (diálise ou ventilação mecânica) como “bom” prognóstico. Dessa forma, novos escores prognósticos devem levar em consideração aspectos de qualidade de vida ou estado funcional. O tempo para desenvolver o desfecho (óbito, diálise), dias livres de disfunção orgânica e taxa de readmissão na UTI são outros desfechos que poderiam ser utilizados.

Na avaliação do desempenho de um escore prognóstico, duas características devem ser consideradas: discriminação e calibração.

**Discriminação** – é a capacidade de um escore em prever o desfecho de um determinado paciente (sobrevida ou óbito, por exemplo). Para tanto, avalia-se a discriminação por meio da construção da curva ROC (*receiver operating characteristic*), na qual são plotadas a sensibilidade e a 1 – especificidade (resultados falso-positivos). Com a obtenção do valor da área sob a curva ROC, infere-se o poder discriminatório do escore. Modelos prognósticos sem poder discriminatório apresentam área sob a curva ROC  $\leq 0,5$ , enquanto escores com área  $> 0,7$  apresentam discriminação satisfatória e aqueles com área próximo de 1 discriminam perfeitamente entre sobreviventes e não-sobreviventes (Fig. 16.2).



**Figura 16.2** – Discriminação dos escores prognósticos ao chamado do nefrologista e no momento da primeira diálise (Lima et al.<sup>47</sup>).

**Calibração** – é a capacidade de um modelo prognóstico em prever a mortalidade com precisão em todas as faixas de risco. Os pacientes são divididos em intervalos de mortalidade prevista (em *decis*) e a calibração é obtida pela correspondência entre a mortalidade prevista e a observada (Fig.16.3). Existem várias razões para um escore não apresentar boa calibração. A qualidade do atendimento, a estrutura tecnológica e médica da UTI, além de população diferente da original em que o escore foi desenvolvido, são alguns dos motivos para um escore prognóstico não apresentar boa calibração em um estudo.

### ESCORES PROGNÓSTICOS GERAIS

Embora existam outros modelos prognósticos utilizados em UTI, descreveremos sucintamente os escores mais utilizados.

#### APACHE

(*Acute Physiology Age and Chronic Health Evaluation*)

Esse é o modelo prognóstico mais aplicado em UTI. Foi inicialmente desenvolvido em 1981 por Knaus et al.<sup>14</sup>, com posteriores atualizações em 1985 – APACHE II<sup>13</sup> – e em 1991 – APACHE III<sup>15</sup>. Apesar de este ser a última versão, o APACHE II ainda é o mais utilizado. O APACHE II é de domínio público (a equação para obtenção do risco de

mortalidade está publicada) e de obtenção mais simples. No APACHE III, os valores das constantes para obtenção do risco de óbito hospitalar são proprietárias. O valor do APACHE II é baseado em três componentes: 12 variáveis fisiológicas e laboratoriais, idade e doenças preexistentes. O valor do escore varia de 0 a 71 pontos. Para a obtenção do risco de óbito hospitalar, baseado em dados colhidos nas primeiras 24 horas de internação na UTI, é necessário o cálculo por meio de uma equação de regressão logística que considera o valor do escore, tipo de internação na UTI e motivo da internação na UTI.

#### SAPS (*Simplified Acute Physiology Score*)

Desenvolvido por Le Gall et al. em 1984<sup>17</sup> e atualizado em 1993, SAPS II<sup>16</sup>, esse modelo apresenta vantagens em relação ao APACHE II. Não é necessário coleta de gasometria arterial e é de mais fácil obtenção. À semelhança do APACHE II, são coletadas informações sobre 12 variáveis fisiológicas, idade, tipo de admissão e doenças prévias. O valor do escore varia de 0 a 182 pontos e obtém-se o risco de óbito, baseado em dados colhidos nas primeiras 24 horas de internação na UTI, por meio de equação de regressão logística. O SAPS II foi desenvolvido e validado em um trabalho multicêntrico envolvendo aproximadamente 13.000 pacientes em 137 UTI nos EUA e Europa.

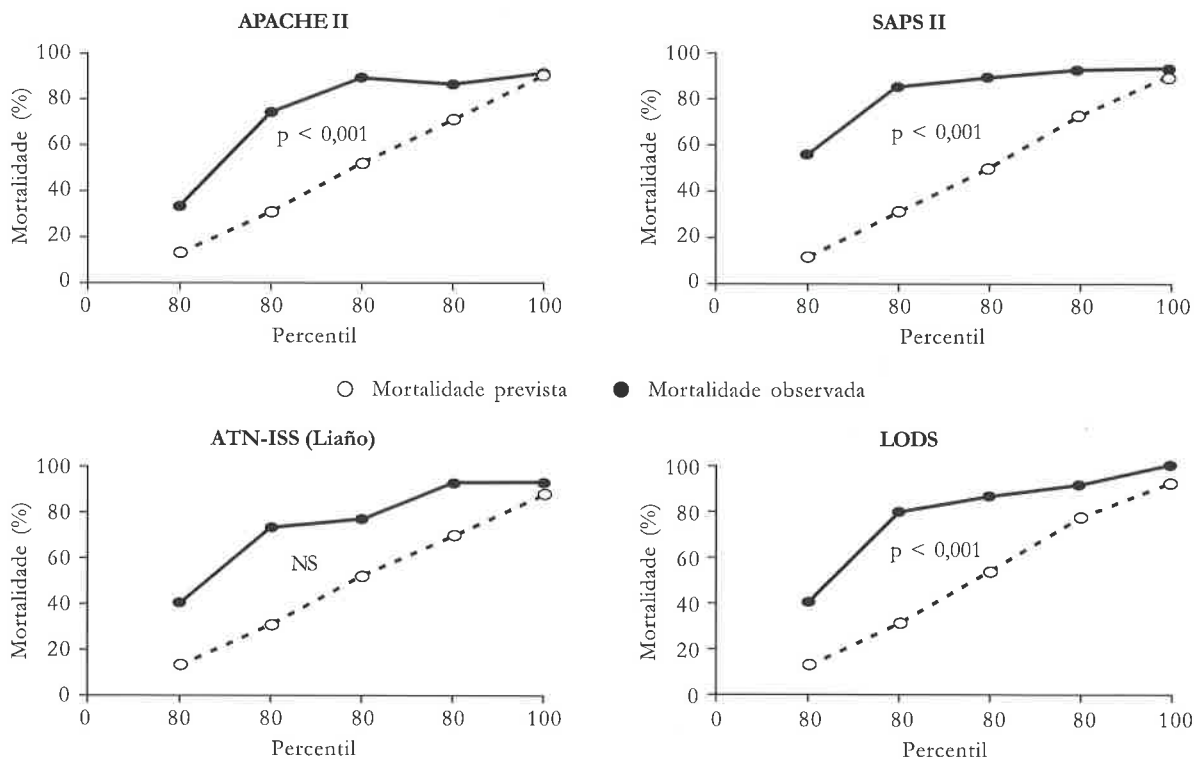


Figura 16.3 – Curvas de calibração dos escores prognósticos ao chamado do nefrologista (Lima et al.<sup>47</sup>).

### MPM (*Mortality Prediction Model*)

A versão mais atualizada desse escore, o MPM II, foi desenvolvida e validada em UTI clínicas e cirúrgicas, com mais de 19.000 pacientes em 12 países<sup>19</sup>. O MPM II é composto por dois modelos: MPM II<sub>0</sub>, calculado no momento da admissão na UTI, e o MPM II<sub>24</sub>, obtido após 24 horas de internação na UTI. No MPM, as variáveis são classificadas de forma dicotômica, presente ou ausente, e cada uma delas está associada a um peso que, colocadas em uma fórmula matemática, fornece a probabilidade de óbito hospitalar. Ao contrário do APACHE II e SAPS II, o sistema MPM tem a possibilidade de prever óbito hospitalar no momento da internação na UTI, antes que qualquer terapêutica tenha sido empregada.

## ESCORES DE AVALIAÇÃO DE DISFUNÇÃO ORGÂNICA

### OSF (*Organ System Failure*)

O escore OSF foi desenvolvido por Knaus et al. em 1985, em pacientes de UTI clínicas e cirúrgicas<sup>37</sup>. O escore é calculado considerando a presença ou ausência de falência de cinco sistemas (baseado em critérios determinados para cada órgão): cardiovascular, respiratório, renal, hematológico e neurológico. O escore, portanto, varia de 0 a 5. No trabalho original, a mortalidade apre-

sentava relação direta com o número de órgãos em falência. A grande vantagem desse escore é a sua simplicidade. Entretanto, o OSF não permite graduar a falência de cada sistema ou mesmo prever a mortalidade hospitalar.

### SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*)

Foi desenvolvido em 1994, após reunião de *experts* europeus em terapia intensiva, para definição e caracterização de evolução de disfunções orgânicas em pacientes com sepse<sup>38</sup>. Posteriormente, foi adotado para pacientes com insuficiências orgânicas independente da presença de sepse<sup>39</sup>. Esse escore não prediz mortalidade e tem a capacidade de avaliar e graduar sequencialmente as disfunções orgânicas.

## ESCORES PROGNÓSTICOS ESPECÍFICOS PARA IRA

Os escores prognósticos gerais não são totalmente apropriados para populações específicas. Como a IRA acrescenta um risco adicional de mortalidade<sup>40,41</sup>, justifica-se o desenvolvimento de modelos prognósticos específicos para esse grupo de pacientes. Diversos modelos prognósticos específicos para IRA foram criados, mas o que parece apresentar melhor desempenho é o escore de Liaño<sup>25</sup>, o ATN-ISI.

## ATN-ISI

(*Acute Tubular Necrosis Individual Severity Index*)

Esse modelo prognóstico foi desenvolvido e validado em 328 pacientes com NTA. O ATN-ISI é composto de uma equação de regressão linear que fornece a estimativa de óbito de um determinado paciente. A fórmula é a seguinte:

- $ATN-ISI = 0,032$  (idade em décadas)  $- 0,086$  (sexo)  $- 0,109$  (IRA nefrotóxica)  $+ 0,109$  (oligúria)  $+ 0,116$  (hipotensão)  $+ 0,122$  (icterícia)  $+ 0,150$  (coma)  $- 0,154$  (consciência)  $+ 0,182$  (ventilação mecânica)  $+ 0,21$ .
- Sexo masculino = 1.
- IRA nefrotóxica = 1.
- Oligúria – diurese  $< 400\text{mL}/\text{dia} = 1$ .
- Hipotensão – PAS  $< 100\text{mmHg}$  por mais de 10h com ou sem vasopressores = 1.
- Icterícia – bilirrubina total  $> 2\text{mg}/\text{dL} = 1$ .
- Coma – escala de coma de Glasgow  $< 5 = 1$ .
- Consciência normal = 1.
- Ventilação mecânica = 1.
- Ausência de quaisquer dessas variáveis = 0.

Esses parâmetros devem ser coletados quando do desenvolvimento da IRA ou no momento da internação, quando esta é causada por NTA. Entretanto, esse escore tem sido aplicado, no momento do chamado, por nefrologista habilitado<sup>32</sup>. Uma característica importante desse modelo é que apresenta bom desempenho nos extremos de gravidade. Além disso, foi estabelecido um ponto discriminativo de 0,9. Pacientes com escores acima desse valor não sobreviveram. A única exceção foi um paciente cirrótico submetido posteriormente a transplante hepático.

## UTILIZAÇÃO DE ESCORES PROGNÓSTICOS EM IRA

Os escores prognósticos gerais têm sido muito utilizados em pacientes com IRA, principalmente para estratificação de risco para trabalhos científicos. Entretanto, como esses escores não foram desenvolvidos apenas em portadores de IRA, seu desempenho não é excelente. O APACHE II, escore mais utilizado em trabalhos de IRA, foi desenvolvido com apenas 192 portadores de doenças renais<sup>13</sup>. Fiaccadori et al.<sup>42</sup>, em análise prospectiva de 425 pacientes com IRA, estudaram o desempenho dos escores APACHE II, SAPS II e MPM II no momento da internação. Nenhum desses escores apresentou capacidade preditora suficiente para prever o óbito de uma maneira individualizada. Douma et al. demonstraram que tanto o APACHE III como o MPM subestimaram a mortalidade quando esses escores foram calculados no momento da primeira diálise<sup>32</sup>. Entretanto, o APACHE III foi o melhor escore geral para

prever o óbito nos pacientes de maior gravidade. No HC-FMUSP, em análise prospectiva de 231 pacientes com IRA em UTI, foram validados os escores APACHE II, SAPS II, LODS, SOFA, OSF e ATN-ISI ao chamado do nefrologista e momento da primeira diálise<sup>43</sup>. NTA foi responsável por 90% dos casos de IRA e foi de origem multifatorial: isquêmica em 159 (69%) pacientes, séptica em 85 (37%) e nefrotóxica em 31 (14%). A diálise foi necessária em 64% dos casos e a mortalidade geral foi de 82%. A mortalidade dos pacientes em diálise foi de 90%, significativamente maior que a mortalidade dos pacientes sem necessidade dialítica (67%). Todos os escores foram mais elevados para os pacientes não-sobreviventes no momento que o nefrologista foi convocado. O escore que apresentou melhor desempenho nos dois momentos foi o ATN-ISI, combinando características de discriminação e calibração. Apesar de apresentarem discriminação satisfatória, os escores prognósticos gerais, APACHE II e SAPS II, subestimaram a mortalidade nos dois momentos (Figs. 16.2 e 16.3).

Os escores prognósticos foram desenvolvidos e validados, originalmente, em pacientes internados em UTI. Entretanto, esses escores também têm sido utilizados em pacientes com IRA internados fora da UTI. Fernandes et al. demonstraram que o APACHE II apresentava o mesmo desempenho quando aplicado em portadores de IRA internados em UTI ou em outros locais do hospital<sup>44</sup>. Neste mesmo trabalho, os autores verificaram melhor desempenho do ATN-ISI em relação ao APACHE II nos dois ambientes hospitalares. Em outra instituição, Batista evidenciou que o APACHE II e o ATN-ISI apresentaram discriminação semelhante quando aplicados em pacientes com IRA internados em UTI<sup>45</sup>. Isso demonstra que os modelos prognósticos, gerais ou específicos para IRA, deveriam ser validados em cada instituição para definir qual o melhor modelo a ser empregado. Além disso, considerando diferenças regionais e tecnológicas no tratamento da IRA, o melhor seria que instituições com realidades semelhantes utilizassem um escore criado para seus próprios pacientes. Dessa forma, deve-se tentar desenvolver um escore prognóstico para os pacientes tratados no Brasil, refletindo a realidade nacional no tratamento da IRA.

## OUTROS FATORES PROGNÓSTICOS

Diversos fatores foram identificados por meio de análise univariada ou multivariada, como prognósticos para mortalidade em pacientes com IRA (Quadro 16.1). Dentre esses, nosso grupo tem estudado especialmente o papel da oligúria como fator prognóstico independente para mortalidade em IRA.

<b>Estado prévio de saúde</b>	<b>Parâmetros bioquímicos</b>
Idade	Úrécia e creatinina elevadas
Co-morbidades	Acidose metabólica
<b>Tipo e gravidade da IRA</b>	Leucopenia
Cirúrgico x médico	Plaquetopenia
IRA isquêmica x IRA nefrotóxica	Hipoalbuminemia
NTA x pré-renal	
<b>Ambiente hospitalar</b>	<b>Diálise</b>
IRA hospitalar x IRA adquirida na comunidade	Necessidade de diálise
IRA em UTI	Métodos intermitentes x contínuos?
	Hemofiltração – volume de hemofiltrado?
<b>Parâmetros clínicos</b>	<b>Escores prognósticos</b>
Oligúria	APACHE II e III
Sepse	SAPS II
Estado de hipoperfusão (hipotensão, drogas inotrópicas, insuficiência cardíaca congestiva)	MPM
Ventilação mecânica	SOFA
Coma	OSF
Insuficiência hepática, icterícia	ATN-ISI
Neoplasia	
Queimados	
Outros	

Oligúria tem sido constantemente descrita como fator prognóstico em IRA. A definição clássica de oligúria é a de diurese menor que 400mL/dia. Talvez esse valor devesse ser reavaliado. Assim, Ávila et al. demonstraram que, em pacientes com IRA tratados em enfermaria ou UTI, ocorria redução de mortalidade com o aumento da diurese<sup>46</sup>. Pacientes com diurese maior que 1000mL/dia apresentaram redução importante de mortalidade (Fig. 16.4). No período de 1996 a 2000, foram atendidos 3.972 pacientes pelo grupo de IRA do HC-FMUSP, sendo 1.585 (40%) portadores de IRA tratados em UTI. A idade média foi de 58 ± 17 anos e 1.038 (66%) eram masculinos. A IRA foi classificada como clínica em 863 (54%), cirúrgica em 707 (45%), obstrutiva em 13 (0,8%) e obstétrica em 2 (0,2%) pacientes. A etiologia foi multifatorial,

com predomínio de sepse (44,9%), insuficiência cardíaca (41,6%) e hipotensão (26,2%). A necessidade de ventilação mecânica e diálise foi de 75,5% e 55,5%, respectivamente. A mortalidade geral foi de 72%. Os sobreviventes apresentaram menor prevalência de sepse (22,2% vs. 53,8%,  $p < 0,001$ ), insuficiência cardíaca (34,4% vs. 44,5%,  $p < 0,001$ ) e hipotensão (16,8% vs. 29,8%,  $p < 0,0001$ ). A necessidade de diálise foi maior nos pacientes não-sobreviventes (62% vs. 40%,  $p < 0,0001$ ). Após análise multivariada, os fatores de risco para mortalidade nesse grupo foram: sepse, insuficiência hepática, necessidade de diálise, ventilação mecânica e diurese < 1.000mL/dia. Esses dados, além de confirmar as características já conhecidas dos pacientes com IRA em UTI, sugerem que o valor de diurese utilizado para definir oligúria em IRA talvez seja inadequado. Para validar a hipótese de que diurese maior que 1.000mL/dia apresenta impacto na evolução de pacientes com IRA, foram avaliados, prospectivamente, 231 pacientes (61 ± 16 anos, 156 masculinos) no HC-FMUSP<sup>47</sup>. Os pacientes foram divididos em dois grupos: diurese < 1.000mL/dia e diurese ≥ 1000mL/dia. A necessidade dialítica foi maior nos pacientes com diurese < 1.000mL/dia (68% vs. 53%,  $p < 0,05$ ), assim como a mortalidade (88% vs. 67%,  $p < 0,001$ ). A mortalidade dos pacientes oligúricos (diurese < 400mL/dia) não foi diferente dos pacientes com diurese entre 400 e 1.000mL/dia. Em conclusão, esses dados indicam que diurese<sup>3</sup> ≥ 1.000mL/dia apresenta tendência em reduzir a necessidade dialítica e a mortalidade em pacientes com IRA em UTI e que a definição clássica de oligúria merece ser reavaliada.

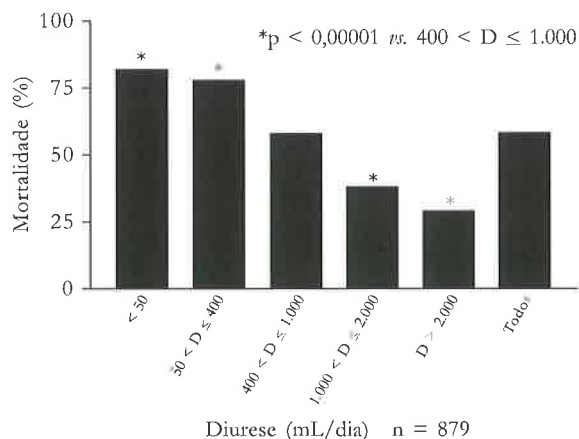


Figura 16.4 – Efeito da diurese na mortalidade de pacientes com IRA (Ávila et al.<sup>46</sup>).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. THADHANI R, PASCUAL M, BONVENTRE JV: Acute renal failure. *N Engl J Med* 334:1448-1460, 1996.
2. ABEL RM, BUCKLEY MJ, AUSTEN WG, et al: Etiology, incidence, and prognosis of renal failure following cardiac operations. Results of a prospective analysis of 500 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 71:323-333, 1976.
3. GROENEVEELD AB, TRAN DD, van der MEULEN J, et al: Acute renal failure in the medical intensive care unit: predisposing, complicating factors and outcome. *Nephron* 59:602-610, 1991.
4. BRIVET FG, KLEINKNECHT DJ, LOIRAT P, et al: Acute renal failure in intensive care units - causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med* 24:192-198, 1996.
5. GUERIN C, GIRARD R, SELLI JM, et al: Initial versus delayed acute renal failure in the intensive care unit. A multicenter prospective epidemiological study. Rhone-Alpes Area Study Group on Acute Renal Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 161:872-879, 2000.
6. CANTAROVICH F, VERHO MT: A simple prognostic index for patients with acute renal failure requiring dialysis. French Multicentric Prospective Study on Furosemide in Acute Renal Failure Requiring Dialysis. *Ren Fail* 18:585-592, 1996.
7. CHERTOW GM, CHRISTIANSEN CL, CLEARY PD, et al: Prognostic stratification in critically ill patients with acute renal failure requiring dialysis. *Arch Intern Med* 155:1505-1511, 1995.
8. RASMUSSEN HH, PITT EA, IBELS LS, et al: Prediction of outcome in acute renal failure by discriminant analysis of clinical variables. *Arch Intern Med* 145:2015-2018, 1985.
9. SCHAEFER JH, JOCHIMSEN F, KELLER F, et al: Outcome prediction of acute renal failure in medical intensive care. *Intensive Care Med* 17:19-24, 1991.
10. CHERTOW GM, LAZARUS JM, PAGANINI EP, et al: Predictors of mortality and the provision of dialysis in patients with acute tubular necrosis. The Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *J Am Soc Nephrol* 9:692-698, 1998.
11. WEISBERG LS, ALLGREN RL, GENTER FC, et al: Cause of acute tubular necrosis affects its prognosis. The Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *Arch Intern Med* 157:1833-1838, 1997.
12. FLETCHER RH, FLETCHER SW, WAGNER EH: *Epidemiologia Clínica; Elementos Essenciais* (3ª ed), Porto Alegre, Artes Médicas, 1996, pp 120-144.
13. KNAUS WA, DRAPER EA, WAGNER DP, et al: APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13:818-829, 1985.
14. KNAUS WA, ZIMMERMAN JE, WAGNER DP, et al: APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 9:591-597, 1981.
15. KNAUS WA, WAGNER DP, DRAPER EA, et al: The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 100:1619-1636, 1991.
16. Le GALL JR, LEMESHOW S, SAULNIER F: A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 270:2957-2963, 1993.
17. Le GALL JR, LOIRAT P, ALPEROVITCH A, et al: A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med* 12:975-977, 1984.
18. LEMESHOW S, TERES D, PASTIDES H, et al: A method for predicting survival and mortality of ICU patients using objectively derived weights. *Crit Care Med* 13:519-525, 1985.
19. LEMESHOW S, TERES D, KLAR J, et al: Mortality Probability Models (MPM II) based on an international cohort of intensive care unit patients. *JAMA* 270:2478-2486, 1993.
20. CLARK CJ, REID WH, GILMOUR WH, et al: Mortality probability in victims of fire trauma: revised equation to include inhalation injury. *Br Med J (Clin Res)* 292:1303-1305, 1986.
21. CHAMPION HR, SACCO WJ, CARNAZZO AJ, et al: Trauma score. *Crit Care Med* 9:672-676, 1981.
22. HIGGINS TL, ESTAFANOUS FG, LOOP FD, et al: Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients. A clinical severity score. *JAMA* 267:2344-2348, 1992.
23. O'CONNOR GT, PLUME SK, OLMSTEAD EM, et al: Multivariate prediction of in-hospital mortality associated with coronary artery bypass graft surgery. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Circulation* 85:2110-2118, 1992.
24. LANGE HW, AEPPLI DM, BROWN DC: Survival of patients with acute renal failure requiring dialysis after open heart surgery: early prognostic indicators. *Am Heart J* 113:1138-1143, 1987.
25. LIAÑO F, GALLEGO A, PASCUAL J, et al: Prognosis of acute tubular necrosis: an extended prospectively contrasted study. *Nephron* 63:21-31, 1993.
26. LIEN J, CHAN V: Risk factors influencing survival in acute renal failure treated by hemodialysis. *Arch Intern Med* 145:2067-2069, 1985.
27. LINS RL, ELSEVIERS M, DAELEMANS R, et al: Prognostic value of a new scoring system for hospital mortality in acute renal failure. *Clin Nephrol* 53:10-17, 2000.
28. LOHR JW, McFARLANE MJ, GRANTHAM JJ: A clinical index to predict survival in acute renal failure patients requiring dialysis. *Am J Kidney Dis* 11:254-259, 1988.
29. SHUSTERMAN N, STROM BL, MURRAY TG, et al: Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure. Clinical epidemiologic study. *Am J Med* 83:65-71, 1987.
30. CIOFFI WG, ASHIKAGA T, GAMELLI RL: Probability of surviving postoperative acute renal failure. Development of a prognostic index. *Ann Surg* 200:205-211, 1984.
31. ZIMMERMAN JE, SHORTELL SM, KNAUS WA, et al: Value and cost of teaching hospitals: a prospective, multicenter, inception cohort study. *Crit Care Med* 21:1432-1442, 1993.
32. DOUMA CE, REDEKOP WK, van der MEULEN JH, et al: Predicting mortality in intensive care patients with acute renal failure treated with dialysis. *J Am Soc Nephrol* 8:111-117, 1997.
33. FERRAND E, ROBERT R, INGRAND P, et al: Withholding and withdrawal of life support in intensive-care units in France: a prospective survey. French LATARIEA Group. *Lancet* 357:9-14, 2001.
34. NYMAN DJ, SPRUNG CL: End-of-life decision making in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 26:1414-1420, 2000.
35. LEVINE DZ: Shared decision-making in dialysis: the new RPA/ASN guideline on appropriate initiation and withdrawal of treatment. *Am J Kidney Dis* 37:1081-1091, 2002.
36. HALSTENBERG WK, GOORMASTIC M, PAGANINI EP: Validity of four models for predicting outcome in critically ill acute renal failure patients. *Clin Nephrol* 47:81-86, 1997.
37. KNAUS WA, DRAPER EA, WAGNER DP, et al: Prognosis in acute organ-system failure. *Ann Surg* 202:685-693, 1985.
38. VINCENT JL, MORENO R, TAKALA J, et al: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 22:707-710, 1996.

39. VINCENT JL, DE MENDONCA A, CANTRAINED F, et al: Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 26:1793-1800, 1998.
40. LEVY EM, VISCOLI CM, HORWITZ RI: The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 275:1489-1494, 1996.
41. CHERTOW GM, LEVY EM, HAMMERMEISTER KE, et al: Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 104:343-348, 1998.
42. FIACCADORI E, MAGGIORE U, CLIMA B, et al: Incidence, risk factors, and prognosis of gastrointestinal hemorrhage complicating acute renal failure. *Kidney Int* 59:1510-1519, 2001.
43. LIMA EQ, CASTRO I, ZANETTA DMT, et al: Predicting Mortality in Acute Renal Failure (ARF) by Severity Scoring Systems (abstract). *J Am Soc Nephrol* 12:174A, 2001.
44. FERNANDES N, CENDOROGLO M, SUASSUNA P, et al: Use of APACHE II as a Prognostic Score Index for Non-ICU Patients with Acute Renal Failure (abstract). *J Am Soc Nephrol* 10:140A, 1999.
45. BATISTA PB: Prognóstico de Pacientes com Insuficiência Renal Aguda (Tese de Doutorado). Universidade Federal de São Paulo, 1998.
46. AVILA MON, ZANETTA DMT, YU ALF, et al: Is diuresis important in acute renal failure mortality? How much is enough? (abstract) *J Am Soc Nephrol* 8:122A, 1997.
47. LIMA EQ, AVILA MON, ZANETTA DMT, et al: Does the limit between oliguria and non-oliguria in acute renal failure need to be changed? *J Am Soc Nephrol* 12:174A 2001.



# DISTÚRBIOS DA IMUNIDADE NA INSUFICIÊNCIA DE MÚLTIPLOS ÓRGÃOS E SISTEMAS

José Hermógenes Rocco Suassuna  
José Luiz de Carvalho



*Quando, na febre contínua, a superfície do corpo encontra-se fria e internamente grande calor é sentido, e se a isso associa-se sede, então a afecção é mortal.*

Hipócrates (400 aC)

## INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, o papel do nefrologista na atenção clínica ao paciente com doença crítica tem sofrido modificações devido à presença cada vez mais assídua em centros de terapia intensiva (CTI). A disfunção renal ocorre em até 16% dos pacientes em tratamento intensivo, fazendo com que o rim ocupe o terceiro lugar na prevalência de insuficiências orgânicas<sup>1</sup>. A falência renal isolada tornou-se uma entidade relativamente rara, visto que em cerca de 70% dos casos a insuficiência renal aguda (IRA) ocorre no contexto da sepse e em 90% dos casos coexiste a falência de outro órgão ou sistema<sup>1</sup>. A gravidade do acometimento renal dos casos de IRA em unidades de terapia intensiva revela-se ainda pela necessidade de depuração extra-renal em cerca de 60% dos pacientes<sup>1,2</sup>.

A abordagem nefrológica tradicional, geralmente restrita à substituição da função renal, necessita incorporar conhecimentos e tecnologias, que fazem parte do dia-a-dia da terapia intensiva. A IRA, no contexto de outras falências orgânicas, em muito transcende a relativa "simplicidade" do tratamento da IRA isolada<sup>2,3</sup>. É essencial que os nefrologistas detenham conhecimentos fisiopatológicos e técnicos que os capacitem a oferecer atenção clínica adequada dentro de um contexto

clínico de alta complexidade, no qual o suporte a um órgão em falência pode resultar em grave agressão a outro sistema orgânico igualmente importante. Os distúrbios da imunidade associados à insuficiência orgânica múltipla interessam ao nefrologista não somente pela importância da infecção no prognóstico, mas também por seu envolvimento na etiologia da IRA, seu impacto sobre a escolha da modalidade de depuração e, mais recentemente, pelo desenvolvimento de métodos extracorpóreos específicos para a depuração dos mediadores envolvidos na síndrome séptica.

## HISTÓRICO, DEFINIÇÕES E EPIDEMIOLOGIA

Progressos nos cuidados agudos, nas técnicas de ressuscitação volêmica, na tecnologia de monitorização vital e em intervenções terapêuticas de alta complexidade (incluindo a depuração extra-renal) resultaram em aumento do tempo de sobrevivência de pacientes criticamente enfermos<sup>4</sup>. Todavia, apesar da superação da mortalidade inicial, muitos pacientes passaram a apresentar um curso clínico arrastado, desenvolvendo novas e complexas complicações, freqüentemente distintas, mas etiopatogenicamente relacionadas à doença inicial que os levou ao CTI<sup>4-6</sup>.

Data do final dos anos 60 os primeiros relatos de insuficiência orgânica remota (insuficiência pulmonar ou hepática) como complicação de sepse grave<sup>7</sup>. Em 1973, Tilney et al apresentaram a descrição clássica da insuficiência de múltiplos órgãos e sistemas (IMOS), descrevendo-a como complicação pós-operatória em pacientes submetidos a reparo cirúrgico da ruptura de aneurisma abdominal e definindo suas características proeminentes: falência orgânica distante da lesão tecidual ou infecção primária, ocorrendo dias após a admissão inicial na unidade de terapia intensiva<sup>8</sup>. Baue, em 1975, destacou os aspectos cumulativos e temporais da insuficiência de órgãos e sistemas, definindo-a como múltipla, progressiva e seqüencial<sup>9</sup>. Relatos subseqüentes correlacionaram o desenvolvimento de IMOS a infecções não-controladas, principalmente sepse por germes gram-negativos<sup>10,11</sup>. Posteriormente, notou-se a ocorrência de IMOS com outras bactérias e microrganismos<sup>12</sup>, assim como em doenças graves não infecciosas, como queimaduras extensas e pancreatites<sup>13,14</sup>.

Embora houvesse forte associação entre esses quadros de falência orgânica e sepse, passada ou corrente, eventualmente se notou que nenhum microrganismo ou tipo particular de infecção era a causa direta da IMOS<sup>12</sup>. Percebeu-se ainda que, nesses pacientes graves, a simples terapia antimicrobiana não era suficiente para a superação do problema. Apesar da preocupação com a resistência antibiótica, raramente essa era a causa da má evolução dos pacientes sépticos. A destruição do agente infeccioso primário não só não era o problema, como também, talvez, até pudesse contribuir para agravá-lo<sup>15</sup>.

Eventualmente, o foco sobre a etiologia da IMOS deslocou-se dos microrganismos para o próprio hospedeiro<sup>12</sup>. O elo comum aparentava ser uma resposta inflamatória disseminada secundária à ativação maciça de mediadores inflamatórios liberados após traumatismo grave, cirurgia de grande porte, infecções invasivas e outras enfermidades graves com grande destruição tecidual<sup>6,16-18</sup>.

A síndrome da IMOS caracteriza-se pelo desenvolvimento de disfunção progressiva, potencialmente reversível, em dois ou mais órgãos ou sistemas orgânicos<sup>19</sup>. Algum tempo após a doença primária, órgãos remotos ao ponto inicial da lesão entram seqüencialmente em falência. Apesar de o termo IMOS ter-se incorporado rapidamente ao jargão e ao dia-a-dia da medicina de cuidados intensivos, alguns ressaltam que ele enfatiza apenas o estágio avançado ou terminal da doença, com uma conotação do tipo "tudo ou nada"<sup>20</sup>. Na realidade, dentro do mesmo processo fisiopatológico, pacientes podem apresentar dis-

funções em um ou mais órgãos, com pouca ou nenhuma repercussão clínica (por exemplo, discretas alterações na função pulmonar ou nas esórias nitrogenadas), que podem regredir ou evoluir para insuficiência orgânica franca, como a insuficiência respiratória dependente de suporte ventilatório ou a IRA dependente de diálise.

A expressão clínica variável e a utilização intercambiável de termos para descrever diferentes estágios da doença<sup>21</sup> produziram uma considerável confusão no tocante ao significado de termos aparentemente afins e superponíveis como: bacteriemia, sepse, septicemia, resposta séptica, síndrome séptica e choque séptico, para citar apenas alguns. Para que houvesse uma padronização na terminologia aplicada à sepse e suas manifestações, em 1992, o Colégio Americano de Pneumologistas e a Sociedade de Medicina Intensiva definiram critérios operacionais, clínicos e laboratoriais para o emprego clínico<sup>19</sup>. O quadro 17.1 apresenta uma transcrição adaptada desses critérios.

Embora ainda persistam discrepâncias no tocante a definições específicas das falências orgânicas<sup>22,23</sup>, as definições do consenso ACCP/SCCM ajudaram na detecção e na implementação de tratamento precoce, quase que à beira do leito, sem necessidade de aguardar os demorados resultados microbiológicos. Pode-se dizer que a publicação e a ampla aceitação dos critérios viabilizaram a atual era de estudos multicêntricos de intervenções dirigidas para o binômio sepse/SIRS<sup>24</sup>. Os critérios propostos pelo consenso ACCP/SCCM possuem calibração prognóstica (i.e., maior mortalidade conforme o aumento da gravidade da definição operacional)<sup>25,26</sup> e têm permitido obtenção de dados epidemiológicos, previamente tolhidos pela falta de definições consistentes e universalmente aplicáveis<sup>27</sup>.

Recentemente, Angus et al. estudaram 192.980 casos de sepse grave compreendidos em uma coorte de mais de 6,5 milhões de pacientes, internados em 847 hospitais em sete estados americanos, e estimaram sua incidência, custo e prognóstico<sup>28</sup>. A incidência de sepse grave foi de três casos por 1.000 habitantes (751.000 casos por ano), superando a da AIDS e dos principais tipos de câncer. A doença resultou em 215.000 mortes/ano (28,6% dos casos), equivalente às mortes registradas por infarto do miocárdio. O custo médio por caso de US\$ 22.100 implicou um gasto calculado em US\$ 16,7 bilhões em 1995, valores esses destinados a crescer pela elevação dos custos de saúde e pelo aumento passivo da incidência em 1,5% ao ano. Do ponto de vista do impacto sobre os serviços de saúde, assim como sob a óptica econômica, esses dados confirmam que a IMOS (in-

**Quadro 17.1** – Terminologia e definições para sepse e suas seqüelas. Adaptado da proposição da “Conferência de Consenso do *American College of Chest Physicians (ACCP)* e *Society of Critical Care Medicine (SCCM)*”<sup>19</sup>.

Infecção	Fenômeno caracterizado por resposta inflamatória à presença de microrganismos, ou invasão de tecidos normalmente estéreis por esses organismos
Bacteriemia	Presença de organismos isolados em hemocultura (em geral um fenômeno transitório)
Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS)	Resposta inflamatória sistêmica a uma variedade de doenças clínicas graves, infecciosas ou não. A resposta é manifestada por duas ou mais das seguintes condições: temperatura > 38°C ou < 36°C; frequência cardíaca > 90bpm; frequência respiratória > 20ipm; leucócitos totais > 12.000/mm <sup>3</sup> , < 4.000/mm <sup>3</sup> ou > 10% formas imaturas. O termo SIRS deve ser aplicado para descrever a síndrome clínica anteriormente chamada de sepse. A palavra sepse somente deve ser usada quando a causa de SIRS é uma infecção documentada
Sepse	Situações em que há evidência clínica de infecção associada a uma resposta inflamatória sistêmica, traduzida por elevação ou diminuição da temperatura, taquicardia, taquipnéia, leucocitose ou leucopenia e/ou presença de formas imaturas de bastões no sangue periférico
Síndrome séptica	Sepse com evidência de alteração da perfusão de órgãos
Sepse/SIRS grave	Sepse (ou SIRS) associada à disfunção de órgãos, hipoperfusão ou hipotensão. Pode incluir (mas não se limitam a): acidose láctica, oligúria ou alteração aguda do estado mental
Hipotensão associada à sepse (ou SIRS)	Pressão arterial sistólica < 90mmHg, ou redução de $\geq 40$ mmHg do basal, na ausência de outras causas para hipotensão
Choque séptico	Sepse (ou SIRS) com hipotensão, apesar de ressuscitação volêmica adequada, associada à presença de anormalidades de perfusão que podem incluir (mas não se limitam a): acidose láctica, oligúria ou alteração aguda do estado mental. Pacientes com suporte inotrópico/vasopressor podem não mais apresentar hipotensão no momento que manifestam hipoperfusão ou disfunção orgânica mas, ainda assim, são considerados em choque séptico
Choque séptico refratário	Choque séptico com duração maior que 1 hora, que não respondeu à administração de líquidos ou intervenção farmacológica com drogas vasopressoras
Insuficiência de múltiplos órgãos e sistemas (IMOS)	Disfunção orgânica em paciente agudamente enfermo que requer intervenção para a manutenção da homeostasia

cluindo a sepse e suas seqüelas) representa o maior desafio terapêutico no tratamento do paciente criticamente enfermo nesse início de século.

### FISIOPATOLOGIA DA INFLAMAÇÃO SISTÊMICA NA SEPSE

A associação quase que invariável entre a IMOS com SIRS/sepse sugere a existência de uma conexão fisiopatológica. A resposta do organismo a uma agressão tecidual, infecciosa ou não, envolve mediadores celulares e humorais, incluindo monócitos e macrófagos, neutrófilos polimorfonucleares e seus produtos de desgranulação; plaquetas e seus produtos, endotélio vascular, fatores de coagulação, derivados do ácido araquidônico, linfócitos T e B e uma variedade de substâncias solúveis, notadamente as citocinas<sup>23,29</sup>. Essa pletera de fatores relaciona-se mediante uma rede de interações não inteiramente elucidada, mas que age em sintonia na tentativa de superar a agressão sofrida pelo hospedeiro. Paradoxalmente, os mesmos mediadores, mas interagindo de forma menos harmoniosa, estão envolvidos na gênese da SIRS e da IMOS.

Diversos produtos microbianos indutores de inflamação sistêmica encontram-se bem caracterizados. O mais estudado é a endotoxina – o lipopolissacarídeo (LPS) da parede celular de bactérias gram-negativas. O LPS tem afinidade pela proteína ligante de LPS (LBP), e o complexo liga-se ao receptor CD14 presente em células do sistema fagócito-mononuclear, resultando em ativação e expressão de genes inflamatórios<sup>30</sup>. Outros indutores potentes são toxinas de bactérias e vírus, que ativam o receptor das células T (TCR) diretamente, por meio da cadeia beta, sem contato com o sítio de reconhecimento de antígeno. Elas causam ativação inespecífica de grandes populações de células T, razão pela qual são chamadas de superantígenos<sup>31</sup>. Produtos microbianos outros, por mecanismos menos conhecidos, também podem desencadear ativação maciça de mediadores. Destacam-se entre esses as exo e enterotoxinas e os produtos da parede celular de leveduras e gram-positivos<sup>32</sup>.

A ampla mobilização e estímulo de células inflamatórias e imunes resulta na secreção de mediadores que ativam uma série de cascatas bio-

químicas, incluindo os sistemas do complemento e da cicloxigenase, enzimas proteolíticas, a coagulação e as citocinas<sup>33-37</sup>. Embora pertinente, uma discussão aprofundada de todos esses sistemas de mediadores extrapola o objetivo dessa revisão, voltada basicamente para os fenômenos mediados por citocinas.

As citocinas compreendem um grande grupo de mediadores endógenos envolvidos em uma intrincada rede de comunicações entre as células, imunes ou não. Cada uma delas, individualmente, é capaz de exercer múltiplas funções, frequentemente com considerável superposição com a de outras citocinas, e cada uma possui receptores e antagonistas expressos diferencialmente. Múltiplas citocinas, dotadas de ações inflamatórias ou imunomoduladoras, participam dos eventos fisiopatológicos da SIRS. Em geral, elas agem de modo autócrino ou parácrino, embora, na sepse/SIRS, também possam exercer efeito a distância do seu local de produção.

Do ponto de vista fisiopatológico, a resposta inflamatória mediada por citocinas atua como uma rede dotada de múltiplos elos e instâncias de amplificação e desativação. O tipo e a intensidade da resposta são regulados por interações complexas que amplificam a resposta inflamatória inicial, a fim de controlar a agressão e, a seguir, modular a inflamação, dando início ao processo de reparo e cicatrização<sup>20</sup>. Embora as citocinas pró-inflamatórias sejam essenciais para a resposta inflamatória, sua produção excessiva parece associar-se à IMOS e à mortalidade<sup>38-50</sup>. A SIRS ocorre por uma dificuldade ou incapacidade em restabelecer a homeostasia no local, ocorrendo descontrole e "transbordamento" do processo inflamatório para além do foco inicial, com desenvolvimento de uma reação sistêmica.

Em modelos experimentais de sepse e em seres humanos, as citocinas aparentam ser liberadas de forma seqüencial, em cascata<sup>20,44,51,52</sup>. As citocinas proximais, IL-1 (interleucina-1) e principalmente TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral-2), podem causar efeitos adversos diretos ou indiretos, pelo estímulo à geração de mediadores secundários como autacóides, fator ativador de plaquetas e complemento, assim como pela produção das citocinas IL-6 e IL-8, que intensificam e perpetuam a resposta inflamatória<sup>38,39,41,51,53-55</sup>. As ações da IL-6 incluem modulação da função de linfócitos, ativação da coagulação e indução da síntese das proteínas hepáticas de fase aguda, como a proteína C reativa. Ela também pode sub-regular a produção de TNF- $\alpha$  e IL-1- $\beta$ , importante na limitação da reação inflamatória. A IL-8 é um potente ativador com ação atrativa para leucócitos polimorfonucleares (quemocina), que participa da infiltração tecidual neutrofilica.

O óxido nítrico (NO) é produzido pela indução da NO-sintetase de células inflamatórias e vasculares em resposta ao estímulo de citocinas inflamatórias. Entre as ações deletérias atribuídas a esse importante mediador figuram os fenômenos hemodinâmicos adversos da sepse (por exemplo, vasodilatação e hipotensão), a lesão celular direta pelo radical livre peroxinitrito, a depressão miocárdica e o aumento da permeabilidade intestinal<sup>56,57</sup>.

Os efeitos nocivos das citocinas em pacientes sépticos incluem ainda a indução da síntese de NO, o aumento da expressão de moléculas de adesão ICAM-1 e 2 no endotélio vascular e de seus receptores complementares, as integrinas CD11a,b,c/CD18, em neutrófilos e monócitos, permitindo a adesão, a estagnação do fluxo vascular e a migração de células inflamatórias para os órgãos e tecidos acometidos<sup>58-60</sup>. A esses efeitos se soma a facilitação da coagulação intravascular, uma vez que as citocinas inflamatórias promovem a expressão endovascular do fator tecidual, sub-regulam a fibrinólise e prejudicam o sistema anticoagulante natural dependente da tromboomodulina/proteína C<sup>61-64</sup>.

É interessante notar que, na maioria dos estudos em pacientes com sepse, a relação entre os níveis plasmáticos das citocinas inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-1- $\beta$ , IFN- $\gamma$  – interferon-gama, IL-6, IL-8 e IL-12) e o prognóstico é inconsistente e variável<sup>39,40,65-69</sup>. Isso pode ser devido a: fatores próprios do hospedeiro, diferenças no tempo de coleta das amostras em relação ao início da sepse, existência de estágios ou gravidade variáveis da síndrome séptica e variação nos métodos de dosagem.

Do ponto de vista de conservação da espécie, faria pouco sentido se uma resposta inflamatória a uma doença (infecciosa ou não) não pudesse ser modulada e, quando não mais necessária, extinta. Não surpreende, portanto, a detecção de substâncias com atividade antiinflamatória em pacientes com SIRS e suas seqüelas. Além de antiinflamatórios endógenos como corticosteróides, catecolaminas e prostaglandinas E<sub>2</sub>, esses pacientes apresentam níveis circulantes elevados de citocinas antiinflamatórias (IL-10, IL-13, IL-4, TGF- $\beta$  fator de crescimento transformador- $\beta$ ) e de antagonistas naturais das citocinas inflamatórias como sTNFR-I, sTNFR-II e sIL-1r (respectivamente, os receptores solúveis de TNF- $\alpha$  e o receptor solúvel de IL-1- $\beta$ )<sup>29,52,70-75</sup>.

As citocinas antiinflamatórias parecem essenciais para sub-regular e controlar a resposta inflamatória local e sistêmica. No entanto, tal como ocorre com as citocinas inflamatórias, também a resposta antiinflamatória pode ser excessiva, con-

duzindo a um período de imunodeficiência (ou imunoparalisia) após a fase hiperinflamatória primária<sup>29,76-79</sup>. Isso pode explicar a suscetibilidade a superinfecções, comum em pacientes graves<sup>44,80-85</sup>, e a anergia de células T encontrada em vítimas de traumatismos, queimaduras e pancreatite<sup>44,85</sup>.

O comprometimento da defesa do hospedeiro apresenta-se por manifestações disfuncionais em monócitos e macrófagos, mesmo quando em número aumentado<sup>86</sup>. Nessas situações, observa-se diminuição na expressão dos antígenos classe II HLA-DR e HLA-DQ e comprometimento na capacidade de gerar e liberar espécies reativas de oxigênio e de sintetizar e secretar citocinas inflamatórias<sup>82,83,86-94</sup>. Pesquisadores alemães demonstraram que pacientes com expressão de HLA-DR em monócitos inferior a 30%, por mais de três ou quatro dias, apresentam mortalidade superior a 85%<sup>90,92,94</sup>. A baixa expressão de HLA classe II limita a capacidade de apresentação de antígenos que, em conjunto com citocinas antiinflamatórias, inibem a proliferação antígeno-específica do linfócito T<sup>95,96</sup> e podem contribuir para a ocorrência de anergia e apoptose nessa população<sup>97-99</sup>. A atividade dos linfócitos T e B também sofre influência das catecolaminas e/ou glicocorticóides induzidos pelo estresse e, talvez, por vasopressores e inotrópicos exógenos<sup>80</sup>.

### MODELOS TEÓRICOS DA PROGRESSÃO DE SIRS PARA IMOS

A última década testemunhou um avanço significativo no corpo de conhecimentos envolvendo a fisiopatologia básica da sepse, incluindo a identificação de uma grande variedade de mediadores e de seus mecanismos de interação molecular, a elucidação de vias de transdução intracelular de sinais, o delineamento de redes de amplificação e retroalimentação negativa e a identificação de moléculas efetoras, como o NO, as espécies reativas de oxigênio e as proteases inflamatórias e do sistema da coagulação. É preciso agora desenvolver um modelo coerente para explicar a organização dessa intrincada e variada rede de interações moleculares e celulares na sepse/SIRS e na sua ocasional progressão para IMOS. O modelo deve explicar, por exemplo, porque pacientes que apresentam cursos clínicos tão diferentes com doenças primárias aparentemente semelhantes ou, inversamente, porque doenças consideradas relativamente leves em um momento inicial desencadeiam várias complicações que os conduzem ao óbito. Em realidade, falta explicar como sistemas de defesa tão eficientes e essenciais para a manutenção da vida desorganizam-se e entram em uma

espiral progressiva de deterioração clínica que, ao longo de dias ou semanas, mostra-se totalmente refratária às intervenções terapêuticas.

É provável que o agrupamento de todos os pacientes dentro de um único grupo de entidades como a SIRS/sepse e suas seqüelas seja uma simplificação excessiva. Como ocorre em outros sistemas orgânicos, devem existir múltiplas vias que conduzam à falência orgânica e nem todas são acionadas em pacientes diferentes. O mesmo efeito adverso final pode ocorrer pela superposição de múltiplos mecanismos cujo momento de engajamento ou composição difere para cada pessoa. Doenças de natureza diversa podem ocorrer em um mesmo paciente, uma delas desencadeadora do quadro de inflamação e outra(s) mais tardia(s), determinando a falência dos sistemas orgânicos. Essa seqüência é típica de traumatismos, queimaduras e pancreatites graves. Após agressão não-infecciosa inicial, sobrevém a segunda doença, que desencadeia deterioração orgânica múltipla e progressiva.

Observações como essa levaram à proposição de que a IMOS se desenvolve mediante dois modelos diferentes. Alguns pacientes podem evoluir rapidamente para óbito em virtude de um estado inflamatório maciço e avassalador, com choque distributivo refratário, como ocorre na meningococemia (modelo de "um golpe" ou *one-hit*). Na maioria das situações clínicas, no entanto, a inflamação na SIRS/sepse não é tão catastrófica. Esses casos seguem um padrão bifásico, ou seja, são necessários dois ou mais ataques (modelo de "dois golpes" ou *two hits*) para colocar o paciente no curso da falência orgânica. O primeiro ataque ativa os sistemas inflamatórios (sensibilizando o paciente), e o segundo, em outra circunstância relativamente modesta, provoca o quadro de SIRS e IMOS. Essa teorização é atraente porque se ajusta a padrões observados na clínica e reproduz uma característica básica da imunidade: a sensibilização por um estímulo prévio resulta em uma resposta mais intensa a estímulos aplicados posteriormente.

A natureza do segundo golpe pode variar de paciente a paciente. Pode, por exemplo, ser uma simples questão epidemiológica, como resultado da maior prevalência de infecções nosocomiais em pacientes invadidos por tubos e cateteres. Em indivíduos sensibilizados, com pré-ativação da resposta inflamatória, a infecção nosocomial seria catastrófica. Outra possibilidade é que os efeitos adversos do primeiro golpe requeiram alguns dias de evolução subclínica antes de sua expressão total. Um exemplo seria a translocação de bactérias ou endotoxinas a partir do trato gastrintesti-

nal<sup>100,101</sup>. A integridade intestinal sofre como resultado do primeiro golpe e a endotoxemia tardia desencadeia a falência orgânica no hospedeiro pré-condicionado.

A terceira possibilidade, já mencionada, é o aumento da suscetibilidade do hospedeiro a novas infecções por conta da imunodeficiência causada pelos sistemas de regulação fisiológica opostos à SIRS. Após a fase hiperinflamatória inicial sobrevém a fase antiinflamatória<sup>20</sup>, também mediada por citocinas e moléculas afins. Sua persistência implicaria maior suscetibilidade a novas infecções nosocomiais, quase sempre o evento terminal na história natural da IMOS. Esse estado de depressão da imunidade configura uma nova síndrome que, por representar o oposto da SIRS, recebeu o acrônimo de CARS, significando *compensatory anti-inflammatory response syndrome*<sup>20,102</sup>.

Essa modelagem teórica da evolução de SIRS para IMOS possui implicações práticas significativas. Seria necessário implementar medidas terapêuticas o mais precoce possível no curso da enfermidade, à semelhança do que ocorre na trombólise do infarto agudo do miocárdio. Por determinar todo o curso posterior, à semelhança de um *big bang*, a doença primária necessita ser arrefecida para evitar excessos no condicionamento/ativação da resposta inflamatória. Bone, um dos mais influentes intensivistas de nosso tempo, propôs a evolução para IMOS em até cinco estágios sucessivos, em uma conceituação que não se contrapõe, mas complementa os modelos de um ou dois golpes<sup>20</sup>.

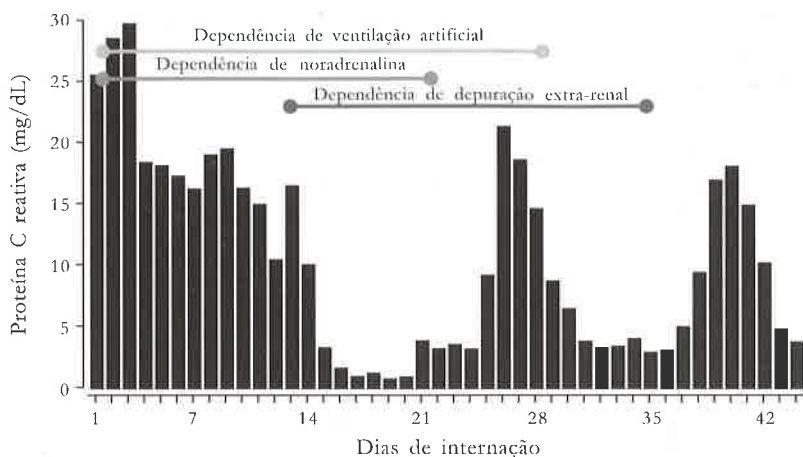
O primeiro estágio de **reação local no sítio da lesão ou infecção** acontece no microambiente tecidual. Trata-se de uma resposta inflamatória clássica, compartimentalizada, na qual citocinas como TNF- $\alpha$ , IL-1- $\beta$  e IL-6, além de eicosanóides e fator de agregação plaquetária (PAF), são liberadas com o objetivo de combater a agressão. Segue-se uma resposta antiinflamatória compensatória para modular e evitar os efeitos destrutivos do processo inflamatório. Mediadores antiinflamatórios (IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, receptores solúveis de TNF- $\alpha$ , antagonista do receptor de IL-1- $\beta$  e outros)<sup>103,104</sup> interferem com a função das células da inflamação, incluindo a expressão de moléculas HLA-DR na superfície de monócitos, e reduzem a produção de citocinas pró-inflamatórias<sup>89</sup>. Apesar de localmente existirem níveis significativos de citocinas, a reação tende a permanecer compartimentalizada<sup>105,106</sup>. Observa-se esse fenômeno em pacientes com pneumonia lobar, nos quais os níveis de citocinas são bem mais elevados no lado envolvido<sup>38</sup>.

Quando a infecção inicial é intensa, os mediadores extravasam para a circulação sistêmica, dando origem a uma **resposta sistêmica inicial**. Até determinados limites, a presença de mediadores circulantes é parte da resposta normal à infecção e ocorre após a geração local de um nível crítico de citocinas inflamatórias<sup>107</sup>. Os mediadores pró-inflamatórios ajudam a recrutar neutrófilos, linfócitos T e B e plaquetas para o local da lesão ou infecção<sup>108</sup>. Uma resposta antiinflamatória subsequente encarrega-se de suprimir a produção de mediadores inflamatórios e desencadear o processo de resolução e reparo local e sistêmico.

Agressões locais mais intensas podem ampliar a resposta normal e causar **inflamação sistêmica maciça**, associada aos sinais clássicos de SIRS, como hipotensão, febre ou hipotermia e taquicardia. Ocorre disfunção endotelial, aumento da permeabilidade microvascular e transudação para os órgãos<sup>38,109</sup>. Trombos plaquetários bloqueiam a microcirculação, causam má distribuição do fluxo sanguíneo e isquemia<sup>110-112</sup>. O sistema de coagulação é ativado e a via da proteína C torna-se disfuncional<sup>62,64</sup>. Por desequilíbrio entre mecanismos vasodilatadores e vasoconstritores, ocorre vasodilatação intensa, que exacerba a transudação e a má distribuição do fluxo sanguíneo<sup>113-115</sup>. Isso resulta em choque, comprometimento do fluxo sanguíneo para órgãos vitais e disfunção orgânica. Alguns pacientes com inflamação intensa morrem rapidamente, com choque refratário e falência orgânica, configurando o modelo de um golpe.

Se o paciente sobrevive à agressão inicial, mecanismos antiinflamatórios sub-regulam a inflamação. Entretanto, a reação compensatória também pode ser desmedida e determinar **imunossupressão excessiva**. É possível, mas não existe prova, que pacientes com respostas inflamatórias iniciais mais exuberantes estejam sujeitos a maior risco de imunodeficiência. A imunossupressão da sepse foi denominada de imunoparalisia<sup>79,90</sup>, janela de imunodeficiência<sup>76</sup> e de síndrome da resposta antiinflamatória compensatória (CARS)<sup>20</sup>. Os mecanismos de resolução da CARS ainda carecem de compreensão. Sabe-se que a IL-10 eventualmente suprime sua própria secreção, o que contribui para autolimitar a resposta antiinflamatória<sup>103</sup>. É paradoxal que, em pacientes com CARS, os mesmos mediadores pró-inflamatórios que causam a disfunção orgânica original sejam necessários para a resolução clínica.

Em alguns pacientes, episódios de SIRS e CARS sucedem-se, configurando uma resposta inflamatória mista (*MARS* ou *mixed antagonistic response syndrome*). Essa persiste até que seja restabelecido um equilíbrio salutar ou que o paciente su-

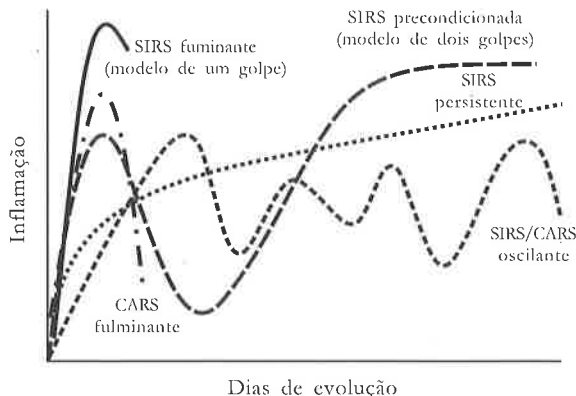


**Figura 17.1** – Evolução temporal dos níveis de proteína C reativa em paciente com quadro inicial de pneumonia comunitária grave complicada por falência orgânica múltipla. Nota-se a sucessão de períodos de inflamação sistêmica até a eventual recuperação clínica.

cumba a episódios repetidos de infecção, característico do curso clínico de pacientes com IMOS<sup>20,42</sup>. A figura 17.1 demonstra a evolução temporal do nível sérico da proteína C reativa, uma proteína de fase aguda sintetizada pelo fígado, principalmente em resposta ao estímulo com IL-6. Nota-se, na figura, a alternância entre períodos com predomínio de atividade inflamatória (picos), associada ao surgimento de infecções, com períodos de resolução da inflamação (vales), em que se presume predominar a resposta antiinflamatória. A figura 17.1 ilustra ainda que a monitorização com marcadores de inflamação pode falsear a piora clínica<sup>116</sup>, pois esses diminuem nos períodos de CARS, nos quais existe suscetibilidade para desenvolvimento de reinfeções graves e potencialmente letais.

O estágio de **dissonância imunológica** representa a fase final, em geral irreversível, da IMOS. Nessa situação, forças pró e antiinflamatórias reforçam-se umas às outras, criando uma situação inadequada, deletéria e progressiva, que foge ao controle homeostático e conduz ao acúmulo de falências orgânicas. Haveria grave desarranjo na resposta imunológica, com picos simultâneos de mediadores promotores e inibidores da inflamação. Isso explicaria a presença da SIRS e CARS no mesmo paciente<sup>117</sup>. Essa situação ocorre, por exemplo, na doença meningocócica letal, na qual níveis de IL-10 no soro e líquido podem elevar-se e correlacionar-se positivamente com as concentrações de TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-8<sup>118</sup>.

A figura 17.2 representa alguns padrões de evolução para IMOS. A SIRS fulminante (modelo de um golpe) é vista em traumatismos e infecções catastróficas, enquanto a SIRS persistente se asso-



**Figura 17.2** – Modelos teóricos da inter-relação entre a SIRS e a CARS em pacientes com falência orgânica múltipla.

cia à falta de resolução da infecção inicial, tipificada pelos pacientes com sepse abdominal não resolvida. No modelo de dois golpes, a infecção inicial condiciona o paciente ao desenvolvimento de SIRS após uma segunda agressão. No modelo de SIRS/CARS oscilante, o paciente passa por ciclos repetidos de inflamação e de imunoparalisia.

A modelagem teórica da fisiopatologia da IMOS propicia uma visão mais coerente da participação dos diversos mediadores, facilita a formulação de hipóteses para investigação e identifica pontos-chave para intervenção terapêutica. Em contrapartida, existe o risco de simplificação excessiva de um processo que é inerentemente complexo. É patente a ausência de um modelo único capaz de descrever os múltiplos padrões observados em estudos experimentais e na prática clínica diária. É possível que essa deficiência decorra da impossibilidade de modelar processos patológicos tão complexos dentro do raciocínio sindrômi-

co simplista e linear que estamos acostumados a utilizar para outras situações clínicas, como, por exemplo, a insuficiência de órgãos isolados. Nesse sentido, a IMOS não seria tão-somente o somatório das alterações funcionais de vários órgãos e sistemas, mas uma disfunção sinérgica que envolve todas as funções orgânicas, algumas mais perceptíveis do que outras.

A compreensão da organização e controle de modelos sinérgicos dinâmicos, envolvendo redes de elos e elementos interativos, recai sobre os domínios da teoria do caos ou lógica *фuzzy*. Sistemas em rede não são passíveis de controle por meio da manipulação de elementos ou elos isolados, uma vez que se baseiam no funcionamento simultâneo de respostas paralelas. Por atuar em rede, com superposição em várias instâncias, podem acomodar erros ou falta de elementos e, mesmo assim, fornecer múltiplas alternativas de resposta a uma determinada perturbação. Essa teoria dos sistemas, desconhecida pela maioria dos cientistas que atuam nas ciências biológicas, contrapõe-se à lógica científica reducionista que busca compreender a totalidade de um fenômeno complexo por meio do estudo individualizado das suas partes. Ela representa a antítese da teorização linear ou em cascata que domina os modelos fisiopatológicos correntes.

Arranjos lineares, do tipo cascata, são fáceis de controlar, pois erros ou interferências em um ou poucos elos são capazes de inativar o sistema. Embora, virtualmente, todas as descrições correntes das respostas inflamatória e imune sejam apresentadas sob a forma de gráficos de interações lineares, a resposta do hospedeiro à agressão, que compreende inflamação, imunidade e reparo tecidual, envolve redes integradas complexas e possui atributos dos sistemas caóticos. A IMOS tem-se mostrado refratária a uma série de intervenções que, em uma primeira avaliação, aparenta interferir em pontos-chave na cadeia de eventos. Em nosso entender, a modelagem desses eventos aguarda a aplicação da teoria da complexidade, a exemplo do que começa a se ensaiar para a rejeição a órgãos transplantados<sup>119</sup>.

## PROPOSTAS TERAPÊUTICAS

A mortalidade do choque séptico, um dos grandes precursores da IMOS, permanece em torno de 40%, apesar de todo o moderno armamentário terapêutico e da organização dos recursos humanos em equipes e centros de terapia intensiva<sup>32</sup>. Isso é frustrante, dado o conhecimento acumulado na última década. As abordagens terapêuticas, dirigidas contra citocinas e mediadores assem-

lhados, podem ser separadas em três grupos: 1. terapias não-antibióticas contra produtos ou estruturas microbianas; 2. terapias específicas contra mediadores da inflamação; e 3. terapias inespecíficas contra mediadores e moléculas efetoras.

Os principais agentes incitadores do processo inflamatório na sepse são as bactérias. A maioria dos estudos contra alvos microbianos envolveu a LPS, um dos elementos mais proximais na rede da inflamação produzida por bactérias gram-negativas. Até o presente, essas manobras foram desprovidas de sucesso. Ensaio clínico controlado com três anticorpos monoclonais (HA-1A, E5 e T88) contra estruturas invariáveis da molécula da endotoxina não afetaram a sobrevivência de pacientes com sepse<sup>120</sup>. Abordagens em investigação incluem o bloqueio da interação da LPS com a LBP ou da interação desse complexo com o CD14, a infusão de proteínas naturais neutralizadores de LPS, além da remoção extracorpórea de endotoxina com adsorção a cartuchos ou capilares contendo polimixina B<sup>121</sup>.

A história dos ensaios clínicos com terapias dirigidas contra os mediadores inflamatórios da sepse será possivelmente um dos grandes fiascos da pesquisa médica no século XX. Após a inclusão de mais de 12.000 pacientes, em dezenas de estudos, a um custo de alguns bilhões de dólares, nenhum conseguiu demonstrar melhora na sobrevivência da sepse e de suas seqüelas mais graves como o choque séptico. Uma discussão extensa sobre esses vários estudos e ensaios foge aos objetivos dessa revisão, mas pode ser encontrada em revisões recentes<sup>32,122-124</sup>. Alguns resultados encontram-se sumarizados na tabela 17.1, baseada na revisão de Astiz e Rackow<sup>32</sup>.

Diversas são as razões apontadas para explicar esse fracasso. Por exemplo, alguns estudos foram planejados e conduzidos em uma época na qual a complexidade da resposta inflamatória não era totalmente compreendida. Em realidade, a lista de possíveis explicações é muito mais extensa. As razões apontadas incluem: falta de padronização nos critérios de inclusão, estado avançado (irreversível) do processo inflamatório, diagnóstico bacteriológico ausente ou indisponível no momento da alocação do tratamento, inclusão de grupos heterogêneos de pacientes com e sem infecção e com sepse de origens diferentes, ineficácia real das drogas ou seu emprego contra alvos inadequados, intervenção em momento inadequado e/ou utilização por tempo insuficiente, necessidade de intervir simultaneamente em mais de um elo ou mediador (ver discussão sobre modelos teóricos) e administração de drogas antiinflamatórias para pacientes que já sofriam de imunoparalisia.



**Tabela 17.1** – Resultados agregados de 34 estudos clínicos randomizados e controlados envolvendo a terapia contra mediadores inflamatórios na SIRS, sepse e choque séptico<sup>32</sup>.

Mediador	Nº de estudos	Nº de pacientes	Mortalidade placebo (%)	Mortalidade tratamento (%)
Antiendotoxina	4	2.010	35	35
Anti-IL-1R	3	1.898	35	31
Antibradicinina	2	755	36	39
Anti-PAF	2	870	50	45
Anti-TNF	8	4.132	41	40
sTNF-R	2	688	38	40
r-TNFR55-IgG <sub>1</sub>	1	1.342	27	28
AINHs	3	514	40	37
Esteróide alta dose	9	1.267	35	39
Todos	34	13.376	37	37

Em retrospecto, é provável que esses estudos tenham falhado por não ter sido capazes de avaliar a resposta inflamatória do organismo (pró ou antiinflamatória) no momento da intervenção, considerando a SIRS simplesmente como um estado inflamatório descontrolado. Sabe-se agora que o sucesso terapêutico depende de melhor compreensão da evolução do processo de inflamação sistêmica na sepse, incluindo seus fatores desencadeadores e seus mecanismos moduladores endógenos, algo previsto por Bone, ainda em 1993, ao afirmar que os estudos até então tinham sido capazes de determinar, com relativo sucesso, **como** a SIRS/sepse se desenvolvia, mas a compreensão do **porquê** de seu desenvolvimento estava apenas começando<sup>21</sup>.

A segunda etapa de estudos envolvendo os mediadores da sepse tem incorporado o novo conceito de **imunomonitorização** da sepse/SIRS<sup>92,125-129</sup>. Propõe-se que a intervenção seja dirigida especificamente para resposta predominante – inflamatória ou antiinflamatória – mediante a monitorização seriada do estado inflamatório do hospedeiro com a utilização de diversos marcadores (por exemplo, citocinas inflamatórias e antiinflamatórias, proteínas de fase aguda, fenótipo, estado funcional das células envolvidas na inflamação e resposta imune). Espera-se, com isso, abreviar os problemas dos estudos anteriores, subregulando a resposta de pacientes muito adoentados ou revertendo à fase de imunoparalisia. Ainda não existem estudos extensos baseados nessa abordagem, mas as experiências preliminares são promissoras<sup>130,131</sup>.

Terapias inespecíficas baseadas em depuração extracorpórea são obviamente de grande interes-

se para o nefrologista. Além de facilitar o controle metabólico e o suporte renal de pacientes com IRA e SIRS/sepse, existe a impressão clínica de que alguns deles melhoram sua hemodinâmica ao ser colocados em diálise, em um comportamento oposto ao causado pelo estresse cardiovascular da depuração extra-renal. É interessante notar que, virtualmente, toda a informação disponível nesse sentido diz respeito às técnicas contínuas de depuração extra-renal. Provavelmente, isso decorre da contribuição irrisória do transporte difusivo para a faixa de peso molecular das citocinas<sup>132</sup>.

Muitos estudos demonstram passagem de mediadores para o ultrafiltrado, mas a massa removida é pequena<sup>133-139</sup>, com pouco ou nenhum efeito duradouro sobre os níveis plasmáticos<sup>133,136,138-140</sup>. Existe a proposta de utilizar altos volumes de hemofiltração para aumentar o *clearance* convectivo de citocinas. Apesar de alguns estudos favoráveis<sup>141-143</sup>, o custo e a complexidade do método têm feito a maioria dos clínicos aguardar resultados mais definitivos<sup>144,145</sup>.

Estudos sem coleta do sangue pré e pós-capilar subestimam o *clearance* por adsorção de citocinas à membrana do dialisador. Embora significativo nas primeiras horas, o *clearance* por adsorção decai rapidamente<sup>134,136</sup> e pode tornar-se negativo ao final de 12 a 24 horas por saturação e liberação de mediadores previamente adsorvidos<sup>135,136</sup>. Por conta da complexidade e do custo, a troca frequente de dialisadores (por exemplo, a cada 4 horas) não pode ser recomendada no presente momento.

É natural que se busque aumentar a eficiência de remoção de mediadores da sepse. Isso tem sido investigado com hemofiltros dotados de poros com maior diâmetro<sup>146</sup>, plasmáfereze e plas-

mafiltração<sup>147,148</sup>, sistemas de adsorção de toxinas<sup>149</sup> e, recentemente, um promissor sistema misto de hemofiltração acoplado à hemoadsorção (*CPEA* ou *coupled plasma filtration and adsorption*)<sup>150</sup>.

A plasmaférese, um procedimento caro e relativamente complexo, tem um longo histórico de utilização na sepse catastrófica, principalmente na meningococemia fulminante<sup>151</sup>. A proposição simplista de remover o plasma rico em mediadores inflamatórios e substituí-lo por plasma sadio é bastante atraente, mas não existe evidência de que isso seja verdadeiro. No único estudo randomizado e controlado realizado em pacientes com sepse, não foram observadas alterações nas concentrações plasmáticas de citocinas, a despeito de altos coeficientes de partição<sup>148</sup>. Nesse estudo, prejudicado pelo pequeno tamanho da amostra, também não houve diferença estatisticamente significativa na mortalidade e no número de órgãos em falência, embora se tenha notado um efeito imunomodulatório de atenuação da resposta de fase aguda.

Admitindo-se que a remoção inespecífica de substâncias e mediadores (inflamatórios e antiinflamatórios) possa beneficiar alguns pacientes, ainda assim existe grande incerteza quanto ao mecanismo subjacente. É possível que a remoção simultânea de determinada citocina, em conjunto com seu inibidor, possa influenciar sua bioatividade<sup>152</sup>. Entretanto, a maioria dos estudos promove uma impressão de melhora clínica sem que se detectem variações nas concentrações plasmáticas de citocinas. Uns demonstram diminuição na intensidade da resposta inflamatória<sup>148</sup>, enquanto outros mostram melhora na capacidade de monócitos secretarem citocinas inflamatórias, potencialmente diminuindo a imunoparalisia<sup>153,154</sup>. Existe também a possibilidade de que a melhora seja mediada por mediadores outros, removidos pela depuração ou adicionados pela reposição de plasma. Recentemente, tem-se proposto que essas terapias sejam capazes de produzir reduções simultâneas nos picos das substâncias pró e antiinflamatórias que caracterizam a dissonância imunológica, promovendo menor inflamação e imunodeficiência e facilitando o restabelecimento do equilíbrio. O problema com essa hipótese é que, quando funcionam, essas intervenções são feitas na fase inicial da SIRS, antes do momento que se presume ocorrer a fase de dissonância<sup>148,151,154</sup>.

Nossa hipótese alternativa, baseada na teoria da complexidade, repousa na capacidade desses procedimentos em interferir simultaneamente em múltiplos mediadores e vias de ativação. Mais importante do que influenciar a concentração desse ou daquele mediador específico, a depura-

ção conjunta de múltiplas substâncias pode reorientar o padrão de resposta da rede de mediadores e permitir que o sistema reencontre seu equilíbrio. Embora requeira interação com outros ramos da ciência, a aplicação da lógica *fuzzy* na investigação das doenças pode abrir um novo campo na pesquisa médica. Mesmo que não diretamente envolvidos nessa atividade, a participação dos nefrologistas nas unidades de terapia intensiva deve ser estimulada, assim como seu interesse pela fisiopatologia da sepse e suas nuances de tratamento. O futuro do tratamento da sepse e da IMOS, envolvendo a ampla utilização de procedimentos de depuração extracorpórea, pode estar intimamente entrelaçado com o da própria especialidade da nefrologia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GROENEVELD AB, TRAN DD, van der MEULEN J, et al: Acute renal failure in the medical intensive care unit: predisposing, complicating factors and outcome. *Nephron* 59:602-610, 1991.
2. LIANO F, JUNCO E, PASCUAL J, et al: The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 53(Suppl 66):S16-S24, 1998.
3. DRUML W: Prognosis of acute renal failure 1975-1995. *Nephron* 73:8-15, 1996.
4. BEALE R, BIHARI D: Multiple organ failure: the pilgrim's progress. *Crit Care Med* 21:S1-S3, 1993.
5. BARIE PS, HYDO LJ: Influence of multiple organ dysfunction syndrome on duration of critical illness and hospitalization. *Arch Surg* 131:1318-1323; discussion 1324, 1996.
6. CARRICO CJ, MEAKINS JL, MARSHALL JC, et al: Multiple-organ-failure syndrome. *Arch Surg* 121:196-208, 1986.
7. CLOWES Jr GH, ZUSCHNEID W, TURNER M, et al: Observations on the pathogenesis of the pneumonitis associated with severe infections in other parts of the body. *Ann Surg* 167:630-650, 1968.
8. TILNEY NL, BAILEY GL, MORGAN AP: Sequential system failure after rupture of abdominal aortic aneurysms: an unsolved problem in postoperative care. *Ann Surg* 178:117-122, 1973.
9. BAUE AE: Multiple, progressive, or sequential systems failure. A syndrome of the 1970s. *Arch Surg* 110:779-781, 1975.
10. BORDER JR, CHENIER R, MCMANAMY RH, et al: Multiple systems organ failure: muscle fuel deficit with visceral protein malnutrition. *Surg Clin North Am* 56:1147-1167, 1976.
11. FRY DE, PEARLSTEIN L, FULTON RL, et al: Multiple system organ failure. The role of uncontrolled infection. *Arch Surg* 115:136-140, 1980.
12. WILES JB, CERRA FB, SIEGEL JH, et al: The systemic septic response: does the organism matter? *Crit Care Med* 8:55-60, 1980.
13. AIKAWA N, SHINOZAWA Y, ISHIBIKI K, et al: Clinical analysis of multiple organ failure in burned patients. *Burns Incl Therm Inj* 13:103-109, 1987.
14. MARSHALL Jr WG, DIMICK AR: The natural history of major burns with multiple subsystem failure. *J Trauma* 23:102-105, 1983.
15. HURLEY JC: Antibiotic-induced release of endotoxin: a reappraisal. *Clin Infect Dis* 15:840-854, 1992.
16. CERRA FB: The systemic septic response: multiple systems organ failure. *Crit Care Clin* 1:591-607, 1985.

17. GORIS RJ: Pathophysiology of multiple organ failure with "sepsis". *Med Klin* 82:546-547, 1987.
18. BORDER JR: Hypothesis: sepsis, multiple systems organ failure, and the macrophage. *Arch Surg* 123:285-286, 1988.
19. Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20:864-874, 1992.
20. BONE RC: Systemic inflammatory response syndrome: a unifying concept of systemic inflammation, in *Sepsis and Multiorgan Failure*, edited by Fein AM, Abraham ED, Balk RA, Baltimore, Williams & Wilkins, 1997, pp 3-10.
21. BONE RC: Why new definitions of sepsis and organ failure are needed. *Am J Med* 95:348-350, 1993.
22. ABRAHAM E, MATTHAY MA, DINARELLO CA, et al: Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury, and acute respiratory distress syndrome: time for a reevaluation. *Crit Care Med* 28:232-235, 2000.
23. BALK RA: Pathogenesis and management of multiple organ dysfunction or failure in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Clin* 16:337-352, 2000.
24. BONE RC: The sepsis syndrome. Definition and general approach to management. *Clin Chest Med* 17:175-181, 1996.
25. RANGEL-FRAUSTO MS, PITTET D, COSTIGAN M, et al: The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 273:117-123, 1995.
26. BRUN-BUISSON C: The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* 26(Suppl 1): S64-S74, 2000.
27. ANGUS DC, WAX RS: Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med* 29:S109-S116, 2001.
28. ANGUS DC, LINDE-ZWIRBLE WT, LIDICKER J, et al: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 29:1303-1310, 2001.
29. BONE RC: Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med* 125:680-687, 1996.
30. LANDMANN R, ZIMMERLI W, SANSANO S, et al: Increased circulating soluble CD14 is associated with high mortality in gram-negative septic shock. *J Infect Dis* 171:639-644, 1995.
31. SCHAFER R, SHEIL JM: Superantigens and their role in infectious disease. *Adv Pediatr Infect Dis* 10:369-390, 1995.
32. ASTIZ ME, RACKOW EC: Septic shock. *Lancet* 351:1501-1505, 1998.
33. JOCHUM M, WHITE J, DUSWALD KH, et al: Pathobiochemistry of sepsis: role of proteinases, proteinase inhibitors and oxidizing agents. *Bebring Inst Mitt* 79:121-130, 1986.
34. CALANDRA T, GLAUSER MP: Cytokines and septic shock. *Diagn Microbiol Infect Dis* 13:377-381, 1990.
35. THIJLS LG, de BOER JP, de Groot MC, et al: Coagulation disorders in septic shock. *Intensive Care Med* 19:S8-S15, 1993.
36. SORENSEN J, KALD B, TAGESSON C, et al: Platelet-activating factor and phospholipase A2 in patients with septic shock and trauma. *Intensive Care Med* 20:555-561, 1994.
37. BRANDTZAEG P, HOGASEN K, KHERULF P, et al: The excessive complement activation in fulminant meningococcal septicemia is predominantly caused by alternative pathway activation. *J Infect Dis* 173:647-655, 1996.
38. TRACEY KJ, LOWRY SF, CERAMI A: Cachectin/TNF-alpha in septic shock and septic adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 138:1377-1379, 1988.
39. DAMAS P, REUTER A, GYSEN P, et al: Tumor necrosis factor and interleukin-1 serum levels during severe sepsis in humans. *Crit Care Med* 17:975-978, 1989.
40. CALANDRA T, BAUMGARTNER JD, GRAU GE, et al: Prognostic values of tumor necrosis factor/cachectin, interleukin-1, interferon-alpha, and interferon-gamma in the serum of patients with septic shock. Swiss-Dutch J5 Immunoglobulin Study Group. *J Infect Dis* 161:982-987, 1990.
41. MARANO MA, FONG Y, MOLDAWER LL, et al: Serum cachectin/tumor necrosis factor in critically ill patients with burns correlates with infection and mortality. *Surg Gynecol Obstet* 170:32-38, 1990.
42. CANNON JG, FRIEDBERG JS, GELFAND JA, et al: Circulating interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha concentrations after burn injury in humans. *Crit Care Med* 20:1414-1419, 1992.
43. ENDO S, INADA K, INOUE Y, et al: Two types of septic shock classified by the plasma levels of cytokines and endotoxin. *Circ Shock* 38:264-274, 1992.
44. HAMILTON G, HOFBAUER S, HAMILTON B: Endotoxin, TNF-alpha, interleukin-6 and parameters of the cellular immune system in patients with intraabdominal sepsis. *Scand J Infect Dis* 24:361-368, 1992.
45. CASEY LC, BALK RA, BONE RC: Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med* 119:771-778, 1993.
46. ERTEL W, KROMBACH F, KREMER JP, et al: Mechanisms of cytokine cascade activation in patients with sepsis: normal cytokine transcription despite reduced CD14 receptor expression. *Surgery* 114:243-250; discussion 250-241, 1993.
47. ROUMEN RM, HENDRIKS T, van der VEN-JONGEKRIJG J, et al: Cytokine patterns in patients after major vascular surgery, hemorrhagic shock, and severe blunt trauma. Relation with subsequent adult respiratory distress syndrome and multiple organ failure. *Ann Surg* 218:769-776, 1993.
48. PILLAY V, SAVAGE N, LABURN H: Circulating cytokine concentrations and cytokine production by monocytes from newborn babies and adults. *Pfingers Arch* 428:197-201, 1994.
49. PINSKY MR: Clinical studies on cytokines in sepsis: role of serum cytokines in the development of multiple-systems organ failure. *Nephrol Dial Transplant* 9:94-98, 1994.
50. THIJLS LG, HACK CE: Time course of cytokine levels in sepsis. *Intensive Care Med* 21(Suppl 2):S258-263, 1995.
51. van DEVENTER SJ, BULLER HR, ten CATE JW, et al: Experimental endotoxemia in humans: analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic, and complement pathways. *Blood* 76:2520-2526, 1990.
52. DINARELLO CA: Role of pro- and anti-inflammatory cytokines during inflammation: experimental and clinical findings. *J Biol Regul Homeost Agents* 11:91-103, 1997.
53. BLACKWELL TS, CHRISTMAN JW: Sepsis and cytokines: current status. *Br J Anaesth* 77:110-117, 1996.
54. HAMANO K, GOHRA H, NODA H, et al: Increased serum interleukin-8: correlation with poor prognosis in patients with postoperative multiple organ failure. *World J Surg* 22:1077-1081, 1998.
55. JIANG JX, TIAN KL, CHEN HS, et al: Plasma cytokines and endotoxin levels in patients with severe injury and their relationship with organ damage. *Injury* 28:509-513, 1997.
56. COBB JP, DANNER RL: Nitric oxide and septic shock. *JAMA* 275:1192-1196, 1996.
57. LORENTE JA, LANDIN L, RENES E, et al: Role of nitric oxide in the hemodynamic changes of sepsis. *Crit Care Med* 21:759-767, 1993.
58. ADAMS DH, SHAW S: Leucocyte-endothelial interactions and regulation of leucocyte migration. *Lancet* 343:831-836, 1994.

59. ASTIZ ME, DeGENT GE, LIN RY, et al: Microvascular function and rheologic changes in hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med* 23:265-271, 1995.
60. COWLEY HC, HENEY D, GEARING AJ, et al: Increased circulating adhesion molecule concentrations in patients with the systemic inflammatory response syndrome: a prospective cohort study. *Crit Care Med* 22:651-657, 1994.
61. ESMON CT: Possible involvement of cytokines in diffuse intravascular coagulation and thrombosis. *Baillieres Clin Haematol* 7:453-468, 1994.
62. ESMON CT, FUKUDOME K, MATHER T, et al: Inflammation, sepsis, and coagulation. *Haematologica* 84:254-259, 1999.
63. HACK CE, ZEFERLEDER S: The endothelium in sepsis: source of and a target for inflammation. *Crit Care Med* 29:S21-S27, 2001.
64. LEVI M, ten CATE H, van der POLL T, et al: Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *JAMA* 270:975-979, 1993.
65. CANNON JG, TOMPKINS RG, GELFAND JA, et al: Circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor in septic shock and experimental endotoxin fever. *J Infect Dis* 161:79-84, 1990.
66. de GROOTE MA, MARTIN MA, DENSEN P, et al: Plasma tumor necrosis factor levels in patients with presumed sepsis. Results in those treated with antilipid A antibody vs placebo. *JAMA* 262:249-251, 1989.
67. OFFNER F, PHILIPPE J, VOGELAERS D, et al: Serum tumor necrosis factor levels in patients with infectious disease and septic shock. *J Lab Clin Med* 116:100-105, 1990.
68. WAAGE A, HALSTENSEN A, ESPEVIK T: Association between tumour necrosis factor in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease. *Lancet* 1:355-357, 1987.
69. PINSKY MR, VINCENT JL, DEVIERE J, et al: Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest* 103:565-575, 1993.
70. ASTIZ M, SAHA D, LUSTBADER D, et al: Monocyte response to bacterial toxins, expression of cell surface receptors, and release of anti-inflammatory cytokines during sepsis. *J Lab Clin Med* 128:594-600, 1996.
71. KLUTH DC, REES AJ: Inhibiting inflammatory cytokines. *Semin Nephrol* 16:576-582, 1996.
72. HAUPT W, ZIRNGIBL H, RIESE J, et al: Depression of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and interleukin-10 production: a reaction to the initial systemic hyperactivation in septic shock. *J Invest Surg* 10:349-355, 1997.
73. KASAI T, INADA K, TAKAKUWA T, et al: Anti-inflammatory cytokine levels in patients with septic shock. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 98:34-42, 1997.
74. van der POLL T, van DEVENTER SJ: Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 13:413-426, 1999.
75. GOGOS CA, DROSOU E, BASSARIS HP, et al: Pro- versus antiinflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis* 181:176-180, 2000.
76. MILLS CD, CALDWELL MD, GANN DS: Evidence of a plasma-mediated "window" of immunodeficiency in rats following trauma. *J Clin Immunol* 9:139-150, 1989.
77. ZENI F, VINDIMIAN M, PAIN P, et al: Antiinflammatory and proinflammatory cytokines in patients with severe sepsis. *J Infect Dis* 172:1171-1172, 1995.
78. KREMER JP, JARRAR D, STECKHOLZER U, et al: Interleukin-1, -6 and tumor necrosis factor-alpha release is down-regulated in whole blood from septic patients. *Acta Haematol* 95:268-273, 1996.
79. VOLK HD, REINKE P, DOCKE WD: Clinical aspects: from systemic inflammation to immunoparalysis. *Chem Immunol* 74:162-177, 2000.
80. ABRAHAM E: Physiologic stress and cellular ischemia: relationship to immunosuppression and susceptibility to sepsis. *Crit Care Med* 19:613-618, 1991.
81. DITSCHKOWSKI M, KREUZFELDER E, REBMANN V, et al: HLA-DR expression and soluble HLA-DR levels in septic patients after trauma. *Ann Surg* 229:246-254, 1999.
82. HERSHMAN MJ, CHEADLE WG, WELLHAUSEN SR, et al: Monocyte HLA-DR antigen expression characterizes clinical outcome in the trauma patient. *Br J Surg* 77:204-207, 1990.
83. LIVINGSTON DH, APPEL SH, WELLHAUSEN SR, et al: Depressed interferon gamma production and monocyte HLA-DR expression after severe injury. *Arch Surg* 123:1309-1312, 1988.
84. WAKEFIELD CH, CAREY PD, FOULDS S, et al: Changes in major histocompatibility complex class II expression in monocytes and T cells of patients developing infection after surgery. *Br J Surg* 80:205-209, 1993.
85. BROWDER W, WILLIAMS D, PRETUS H, et al: Beneficial effect of enhanced macrophage function in the trauma patient. *Ann Surg* 211:605-612; discussion 612-603, 1990.
86. FAIST E, STORCK M, HULTNER L, et al: Functional analysis of monocyte activity through synthesis patterns of proinflammatory cytokines and neopterin in patients in surgical intensive care. *Surgery* 112:562-572, 1992.
87. SPEAR GT, JUNE RA, LANDAY AL: Oxidative burst capability of human monocyte subsets defined by high and low HLA-DR expression. *Immunol Invest* 18:993-1005, 1989.
88. CHEADLE WG, HERSHMAN MJ, WELLHAUSEN SR, et al: HLA-DR antigen expression on peripheral blood monocytes correlates with surgical infection. *Am J Surg* 161:639-645, 1991.
89. MUNOZ C, CARLET J, FITTING C, et al: Dysregulation of in vitro cytokine production by monocytes during sepsis. *J Clin Invest* 88:1747-1754, 1991.
90. VOLK HD, THIEME M, HEYM S, et al: Alterations in function and phenotype of monocytes from patients with septic disease - predictive value and new therapeutic strategies. *Behring Inst Mitt*:208-215, 1991.
91. LIN RY, ASTIZ ME, SAXON JC, et al: Altered leukocyte immunophenotypes in septic shock. Studies of HLA-DR, CD11b, CD14, and IL-2R expression. *Chest* 104:847-853, 1993.
92. ASADULLAH K, WOICIECHOWSKY C, DOCKE WD, et al: Very low monocytic HLA-DR expression indicates high risk of infection - immunomonitoring for patients after neurosurgery and patients during high dose steroid therapy. *Eur J Emerg Med* 2:184-190, 1995.
93. GIBBONS RA, MARTINEZ OM, LIM RC, et al: Reduction in HLA-DR, HLA-DQ and HLA-DP expression by Leu-M3+ cells from the peripheral blood of patients with thermal injury. *Clin Exp Immunol* 75:371-375, 1989.
94. DOCKE WD, SYRBE U, MEINECK A, et al: Improvement of monocyte function - a new therapeutic approach?, in *Sepsis: Current Perspectives in Pathophysiology and Therapy* (vol 18), edited by Reinhart K, Eyrich K, Sprung CL, Berlin, Springer-Verlag, 1994, pp 473-500.
95. CHANTRY D, TURNER M, ABNEY E, et al: Modulation of cytokine production by transforming growth factor-beta. *J Immunol* 142:4295-4300, 1989.
96. de WAAL MALEFYT R, HAANEN J, SPITS H, et al: Interleukin 10 (IL-10) and viral IL-10 strongly reduce antigen-specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via downregulation of class II major histocompatibility complex expression. *J Exp Med* 174:915-924, 1991.
97. AYALA A, HERDON CD, LEHMAN DL, et al: Differential induction of apoptosis in lymphoid tissues during sepsis: variation in onset, frequency, and the nature of the mediators. *Blood* 87:4261-4275, 1996.

98. HEIDECHE CD, HENSLEJ T, WEIGHARDT H, et al: Selective defects of T lymphocyte function in patients with lethal intraabdominal infection. *Am J Surg* 178:288-292, 1999.
99. HOTCHKISS RS, TINSLEY KW, SWANSON PE, et al: Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans. *J Immunol* 166:6952-6963, 2001.
100. LEMAIRE LC, VAN LANSCHOT JJ, STOUTENBEEK CP, et al: Bacterial translocation in multiple organ failure: cause or epiphenomenon still unproven. *Br J Surg* 84:1340-1350, 1997.
101. MOORE FA: The role of the gastrointestinal tract in postinjury multiple organ failure. *Am J Surg* 178:449-453, 1999.
102. HAVEMAN JW, MULLER KOBOLD AC, TERVAERT JW, et al: The central role of monocytes in the pathogenesis of sepsis: consequences for immunomonitoring and treatment. *Neth J Med* 55:132-141, 1999.
103. PLATZER C, MEISEL C, VOGT K, et al: Up-regulation of monocytic IL-10 by tumor necrosis factor-alpha and cAMP elevating drugs. *Int Immunol* 7:517-523, 1995.
104. FUKUSHIMA R, ALEXANDER JW, GIANOTTI L, et al: Isolated pulmonary infection acts as a source of systemic tumor necrosis factor. *Crit Care Med* 22:114-120, 1994.
105. KUPPER TS, DEITCH EA, BAKER CC, et al: The human burn wound as a primary source of interleukin-1 activity. *Surgery* 100:409-415, 1986.
106. PUREN AJ, FELDMAN C, SAVAGE N, et al: Patterns of cytokine expression in community-acquired pneumonia. *Chest* 107:1342-1349, 1995.
107. SAUDER DN, SEMPLE J, TRUSCOTT D, et al: Stimulation of muscle protein degradation by murine and human epidermal cytokines: relationship to thermal injury. *J Invest Dermatol* 87:711-714, 1986.
108. ABRAHAM E, WUNDERINK R, SILVERMAN H, et al: Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. TNF-alpha MAb Sepsis Study Group. *JAMA* 273:934-941, 1995.
109. PETRAK RA, BALK RA, BONE RC: Prostaglandins, cyclooxygenase inhibitors, and thromboxane synthetase inhibitors in the pathogenesis of multiple systems organ failure. *Crit Care Clin* 5:303-314, 1989.
110. CIPOLLE MD, PASQUALE MD, CERRA FB: Secondary organ dysfunction. From clinical perspectives to molecular mediators. *Crit Care Clin* 9:261-298, 1993.
111. RINALDO JE, GORRY M, STRIETER R, et al: Effect of endotoxin-induced cell injury on 70-kD heat shock proteins in bovine lung endothelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 3:207-216, 1990.
112. SIGURDSSON GH, CHRISTENSON JT, el-RAKSHY MB, et al: Intestinal platelet trapping after traumatic and septic shock. An early sign of sepsis and multiorgan failure in critically ill patients? *Crit Care Med* 20:458-467, 1992.
113. GOMEZ-JIMENEZ J, SALGADO A, MOURELLE M, et al: L-arginine: nitric oxide pathway in endotoxemia and human septic shock. *Crit Care Med* 23:253-258, 1995.
114. LUSH CW, KVIETYS PR: Microvascular dysfunction in sepsis. *Microcirculation* 7:83-101, 2000.
115. MIYAUCHI T, TOMOBE Y, SHIBA R, et al: Involvement of endothelin in the regulation of human vascular tonus. Potent vasoconstrictor effect and existence in endothelial cells. *Circulation* 81:1874-1880, 1990.
116. YENTIS SM, SONI N, SHELDON J: C-reactive protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 21:602-605, 1995.
117. RONCO C, RICCI Z, BELLOMO R: Importance of increased ultrafiltration volume and impact on mortality: sepsis and cytokine story and the role of continuous venovenous haemofiltration. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 10:755-761, 2001.
118. LEHMANN AK, HALSTENSEN A, SORNES S, et al: High levels of interleukin 10 in serum are associated with fatality in meningococcal disease. *Infect Immunol* 63:2109-2112, 1995.
119. OROSZ CG: ASTS hume lecture: the immunomythology of transplantation. *Graft* 1:175-180, 1999.
120. BONE RC: Why sepsis trials fail. *JAMA* 276:565-566, 1996.
121. COHEN J: Novel forms of therapy for sepsis: a critical review, in *Critical Care Symposium 1996*, edited by Society of Critical Care Medicine, New Orleans, 1996, pp 59-79.
122. ABRAHAM E: Why immunomodulatory therapies have not worked in sepsis. *Intensive Care Med* 25:556-566, 1999.
123. OBERHOLZERA, OBERHOLZER C, MOLDAWER LL: Sepsis syndromes: understanding the role of innate and acquired immunity. *Shock* 16:83-96, 2001.
124. PINSKY MR: Sepsis: a pro- and anti-inflammatory disequilibrium syndrome. *Contrib Nephrol* 132:354-366, 2001.
125. REINKE P, VOLK HD: Diagnostic and predictive value of an immune monitoring program for complications after kidney transplantation. *Urol Int* 49:69-75, 1992.
126. ADAMIK B, ZIMECKI M, WLASZCZYK A, et al: Immunological status of septic and trauma patients. I. High tumor necrosis factor alpha serum levels in septic and trauma patients are not responsible for increased mortality; a prognostic value of serum interleukin 6 [published erratum appears in *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 1997;45(4):350]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 45:169-175, 1997.
127. DENZEL C, RIESE J, HOHENBERGER W, et al: Monitoring of immunotherapy by measuring monocyte HLA-DR expression and stimulated TNFalpha production during sepsis after liver transplantation. *Intensive Care Med* 24:1343-1344, 1998.
128. VOLK HD, REINKE P, DOCKE WD: Immunological monitoring of the inflammatory process: Which variables? When to assess? *Eur J Surg Suppl* 584:70-72, 1999.
129. PAYEN D, FAIVRE V, LUKASZEWICZ AC, et al: Assessment of immunological status in the critically ill. *Minerva Anestesiol* 66:757-763, 2000.
130. KOX WJ, BONE RC, KRAUSCH D, et al: Interferon gamma-1b in the treatment of compensatory anti-inflammatory response syndrome. A new approach: proof of principle. *Arch Intern Med* 157:389-393, 1997.
131. KAHLKE V, DOHM C, BROTZMANN K, et al: Gender-related therapy: early IL-10 administration after hemorrhage restores immune function in males but not in females. *Shock* 14:354-359; discussion 359-360, 2000.
132. BARRERA P, JANSSEN EM, DEMACKER PN, et al: Removal of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor from human plasma by in vitro dialysis with polyacrylonitrile membranes. *Lymphokine Cytokine Res* 11:99-104, 1992.
133. BELLOMO R, TIPPING P, BOYCE N: Continuous venovenous hemofiltration with dialysis removes cytokines from the circulation of septic patients. *Crit Care Med* 21:522-526, 1993.
134. BOUMAN CS, van OLDEN RW, STOUTENBEEK CP: Cytokine filtration and adsorption during pre- and postdilution hemofiltration in four different membranes. *Blood Purif* 16:261-268, 1998.
135. COTTRELL AC, MEHTA RL: Cytokine kinetics in septic ARF patients on continuous veno-venous hemodialysis. (abstract). *J Am Soc Nephrol* 3:361, 1992.
136. De VRIESE AS, COLARDYN FA, PHILIPPE JJ, et al: Cytokine removal during continuous hemofiltration in septic patients. *J Am Soc Nephrol* 10:846-853, 1999.
137. HEERING P, MORGERA S, SCHMITZ EJ, et al: Cytokine removal and cardiovascular hemodynamics in septic patients with continuous venovenous hemofiltration. *Intensive Care Med* 23:288-296, 1997.

138. HOFFMANN JN, HARTL WH, DEPPISCH R, et al: Effect of hemofiltration on hemodynamics and systemic concentrations of anaphylatoxins and cytokines in human sepsis. *Intensive Care Med* 22:1360-1367, 1996.
139. SANDER A, ARMBRUSTER W, SANDER B, et al: Hemofiltration increases IL-6 clearance in early systemic inflammatory response syndrome but does not alter IL-6 and TNF alpha plasma concentrations. *Intensive Care Med* 23:878-884, 1997.
140. BRAUN N, ROSENFELD S, GIOLAI M, et al: Effect of continuous hemodiafiltration on IL-6, TNF-alpha, C3a, and TCC in patients with SIRS/septic shock using two different membranes. *Contrib Nephrol* 116:89-98, 1995.
141. HONORE PM, JAMEZ J, WAUTHIER M, et al: Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. *Crit Care Med* 28:3581-3587, 2000.
142. OUDEMANS-van STRAATEN HM, BOSMAN RJ, van der SPOEL JI, et al: Outcome of critically ill patients treated with intermittent high-volume haemofiltration: a prospective cohort analysis. *Intensive Care Med* 25:814-821, 1999.
143. RONCO C, BELLOMO R, HOMEJ P, et al: Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 356:26-30, 2000.
144. CUHACI B, LEE J, AHMED Z: Short-term high-volume hemofiltration in sepsis: is this the right way to go? *Crit Care Med* 29:2233-2234, 2001.
145. ROGIERS P: Hemofiltration treatment for sepsis: is it time for controlled trials? *Kidney Int* 55(Suppl 72):S99-S103, 1999.
146. UCHINO S, BELLOMO R, GOLDSMITH D, et al: Cytokine removal with a large pore cellulose triacetate filter: an ex vivo study. *Int J Artif Organs* 25:27-32, 2002.
147. STEGMAYR B: Apheresis of plasma compounds as a therapeutic principle in severe sepsis and multiorgan dysfunction syndrome. *Clin Chem Lab Med* 37:327-332, 1999.
148. REEVES JH, BUTT WW, SHANN F, et al: Continuous plasmafiltration in sepsis syndrome. Plasmafiltration in Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 27:2096-2104, 1999.
149. JABER BL, PEREIRA BJ: Extracorporeal adsorbent-based strategies in sepsis. *Am J Kidney Dis* 30:S44-S56, 1997.
150. TETTA C, CAVAILLON JM, CAMUSSI G, et al: Continuous plasma filtration coupled with sorbents. *Kidney Int* 53 (Suppl 66):S186-S189, 1998.
151. van DEUREN M, SANTMAN FW, van DALEN R, et al: Plasma and whole blood exchange in meningococcal sepsis. *Clin Infect Dis* 15:424-430, 1992.
152. DINARELLO CA: Cytokines: agents provocateurs in hemodialysis? *Kidney Int* 41:683-694, 1992.
153. LONNEMANN G, BECHSTEIN M, LINNENWEBERS, et al: Tumor necrosis factor-alpha during continuous high-flux hemodialysis in sepsis with acute renal failure. *Kidney Int* 55(Suppl 72):S84-S87, 1999.
154. RONCO C, BRENDOLAN A, LONNEMANN G, et al: A randomized cross-over study on coupled plasma filtration adsorption in septic shock (abstract). *J Am Soc Nephrol* 12:179A, 2001.

## CANAIS DE POTÁSSIO E CIRROSE HEPÁTICA: UMA NOVA PERSPECTIVA FISIOPATOLÓGICA

Júlio César Martins Monte  
Marcelino de Souza Durão Jr.  
Oscar Fernando Pavão dos Santos



### INTRODUÇÃO

Cirrose hepática acomete principalmente homens em idade produtiva e é uma das principais causas de morte nessa população, acarretando elevado custo socioeconômico. Enquanto as manifestações clínicas da cirrose têm sido amplamente documentadas, a fisiopatologia das principais complicações ainda é motivo de controvérsias.

A ascite, complicação mais comum da cirrose, é geralmente a primeira manifestação clínica da doença<sup>1</sup>. Os pacientes com cirrose compensada apresentam risco de 35 a 50% de desenvolver ascite nos primeiros cinco anos de doença<sup>1,2</sup>. O desenvolvimento de ascite é fator de mau prognóstico. Vários estudos relatam sobrevida média de 50-70% dos pacientes com cirrose e ascite durante o primeiro ano e inferior a 50% após o segundo ano de doença<sup>3-5</sup>.

A presença de ascite associa-se a alterações hemodinâmicas da circulação sistêmica, particularmente dos leitos vasculares esplâncnico e renal, as quais são decorrentes da ação de várias substâncias vasoativas<sup>6</sup>. Esses pacientes frequentemente apresentam tendência a hipotensão arterial e retenção salina.

Na evolução da cirrose, ocorre aumento do volume extracelular, principalmente à custa de balanço positivo de sódio<sup>7</sup>. Pacientes cirróticos que são internados para tratamento de ascite frequentemente excretam menos de 10mEq de sódio por dia<sup>8</sup>. Portanto, disfunção renal e formação de ascite fazem parte de um único mecanismo fisiopatológico. Em vista dessas considerações,

fica claro que entender a patogênese da disfunção renal no cirrótico é essencial para que possamos propor estratégias terapêuticas que diminuam a morbidade e melhorem a sobrevida desses pacientes.

### FISIOPATOLOGIA DA ASCITE

Três teorias relacionam ambos os eventos. A teoria clássica (*underfilling*) propõe que a hipertensão portal associada à diminuição de pressão oncótica (hipoalbuminemia) facilitam a transudação (alterando o equilíbrio das forças de Starling) por meio do sinusóide hepático e ocasionam a formação de ascite. Dessa forma, mecanismos antinatriuréticos são ativados em consequência da diminuição do volume circulante<sup>9</sup>.

A segunda teoria, proposta por Lieberman et al.<sup>10</sup>, sugere que a progressão da doença hepática estaria associada a um "sinal primário para a reabsorção de sódio". O balanço positivo de sódio promoveria a expansão do volume intravascular, a qual, associada à hipertensão portal e à hipoalbuminemia, determinaria o desenvolvimento de ascite.

A última teoria, e talvez a que melhor explica a relação entre as alterações hemodinâmicas renais e sistêmicas, é a da vasodilatação periférica. Nessa linha, a hipoperfusão renal representaria uma resposta diante da diminuição da volemia arterial efetiva secundária à vasodilatação sistêmica<sup>11</sup>.

Independente do mecanismo proposto, temos como denominador comum a qualquer hipótese um estado de hipoperfusão renal.

## PERFIL HEMODINÂMICO NA CIRROSE

Quando a perfusão renal é estimada por técnicas sensíveis, como a depuração de paramino-hipurato e inulina, pacientes hospitalizados para tratamento de ascite apresentam valores normais em apenas 15 a 20% dos casos<sup>12</sup>. Em aproximadamente 50% dos casos observa-se média a moderada hipoperfusão renal, e em cerca de 15%, intensa vasoconstrição renal, normalmente associada a insuficiência renal oligúrica<sup>12</sup>. Essa última condição é denominada síndrome hepatorenal (SHR) e está associada a uma elevada taxa de mortalidade. A histologia do rim nessas circunstâncias é normal, e após transplante hepático eles funcionam normalmente, sugerindo um mecanismo funcional na sua patogênese<sup>13,14</sup>.

Como ressaltado anteriormente, há forte evidência para a importância da vasodilatação sistêmica como evento primário na fisiopatologia da disfunção renal observada na cirrose<sup>15</sup>. Essa vasodilatação resultaria em persistente e progressivo estímulo aos barorreceptores, os quais ativariam sistemas vasoconstritores que atuariam na vasculatura renal, agravando a hipoperfusão. A circulação esplâncica escaparia desses efeitos devido à ação local de mecanismos vasodilatadores.

## SISTEMAS VASOCONSTRITORES

Os principais sistemas vasoconstritores ativados são o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), o sistema nervoso simpático (SNS), os sistemas das endotelinas (ET) e a produção não-osmótica de hormônio antidiurético.

Existem evidências demonstrando ativação do SRAA em pacientes cirróticos<sup>16,17</sup>. Portanto, hepatopatas com ascite apresentam elevados níveis plasmáticos de renina<sup>17</sup>. Apesar de os cirróticos apresentarem diminuição da depuração de renina, sabe-se hoje que o principal determinante é o aumento da secreção renal desse peptídeo<sup>18</sup>.

Em 1961, Shaldon et al. demonstraram altos níveis de catecolaminas circulantes em pacientes cirróticos. Assim, acredita-se que o mecanismo envolvido na ativação simpática parece ser o mesmo estímulo para o SRAA, ou seja, a vasodilatação sistêmica<sup>19</sup>. Além disso, há uma correlação positiva entre a atividade do SNS e a gravidade da doença hepática. O aumento da eferência simpática é um dos determinantes da vasoconstrição renal encontrada na doença hepática avançada. Assim, pacientes com importante hipertensão portal, intensa reabsorção de sódio e finalmente SHR possuem elevados níveis de catecolaminas circulantes<sup>20-24</sup>.

Outro importante vasoconstritor na cirrose é o hormônio antidiurético (ADH), tendo também como estímulo a vasodilatação sistêmica<sup>25</sup>. Em 1982, Bichet et al., estudando os efeitos da imersão em tanque de água até o pescoço em oito pacientes com cirrose alcoólica, demonstraram supressão do nível de ADH. Uma vez que essa manobra preenche a volemia central, esses resultados apontaram a favor de uma discrepância entre conteúdo e continente vascular, levando a um estímulo não-osmótico para o ADH. A presença de hiponatremia associada a uma dificuldade de eliminar excesso de água livre nesses pacientes caracteriza a secreção não-osmótica de ADH<sup>25-27</sup>.

O sistema das endotelinas constitui o quarto e último mais importante vasoconstritor ativado na cirrose. Moore et al. demonstraram elevados níveis circulantes de ET em pacientes com cirrose, particularmente naqueles com ascite e SHR<sup>28</sup>.

Com a progressão da doença hepática, observa-se elevação progressiva dos níveis plasmáticos de ADH, geralmente associados a um aumento da atividade simpática e do sistema renina-angiotensina. A ativação progressiva desses sistemas vasoativos vem contra a hipótese de que a retenção de sódio seja o evento primário na fisiopatologia da disfunção renal e ascite. Caso contrário, esses hormônios estariam suprimidos em vez de ativados<sup>29-30</sup>.

## SISTEMAS VASODILATADORES

Há basicamente dois fatores que determinam a vasodilatação sistêmica na cirrose: a presença de substâncias vasodilatadoras e a diminuição da resposta vascular sistêmica aos vasoconstritores ativados (SNS, SRA e ADH)<sup>31</sup>.

Em 1991, Vallance e Moncada propuseram um papel do óxido nítrico (NO) na vasodilatação arterial do cirrótico<sup>32</sup>. O NO é produzido pela oxidação da L-arginina. A enzima envolvida nessa reação é a óxido nítrico sintetase (NOS). Vários estudos utilizando inibidores da NOS demonstraram a participação do NO nos distúrbios hemodinâmicos da cirrose. Clària et al.<sup>33</sup> investigaram os efeitos de um inibidor da NOS, a N<sup>ω</sup>-nitro-L-arginina (NNA) na pressão arterial de ratos cirróticos com ascite e demonstraram que o efeito pressor do NNA foi maior nos ratos cirróticos em relação aos controles, sugerindo um aumento da atividade vascular de NO. Pizcueta et al.<sup>34</sup> demonstraram que a administração de outro inibidor da NOS, o N<sup>G</sup>-nitro-L-arginina metilester (L-NAME) em ratos cirróticos com ascite, associou-se com significativo aumento da pressão arterial e normalização da resistência vascular sistêmica. O aumento da



produção de NO tem sido atribuído, dentre outros fatores, à endotoxemia na cirrose, a qual aumentaria o NO por meio da NOS induzível (iNOS)<sup>35</sup>. Contudo, vários estudos experimentais utilizando vasculatura mesentérica de animais cirróticos demonstraram aumento da isoforma endotelial da NOS (eNOS)<sup>36</sup>. Sabe-se que a eNOS está envolvida na regulação fisiológica do tônus vascular. A relativa contribuição dessas duas isoformas na cirrose não está definida até que possamos dispor de inibidores específicos para essas enzimas.

Outro importante vasodilatador presente na cirrose é o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP)<sup>37</sup>. O CGRP é um peptídeo composto de 37 aminoácidos produzido por processamento alternativo do transcrito primário do gene da calcitonina<sup>38</sup>. Ele é distribuído ao longo do trato digestivo e age como potente vasodilatador<sup>39</sup>. Evidências clínicas e experimentais sugerem a participação do CGRP na vasodilatação da cirrose<sup>40</sup>.

Guarner et al.<sup>41</sup> sugeriram o papel das prostaglandinas (particularmente a prostaciclina – PGI<sub>2</sub>) na circulação hiperdinâmica do cirrótico. Eles observaram aumento da excreção urinária de prostaglandinas em pacientes cirróticos com e sem ascite. Adicionalmente, sabe-se do efeito deletério de antiinflamatórios não-hormonais sobre a função renal desses pacientes, sugerindo um mecanismo adaptador desempenhado pelas prostaglandinas na hemodinâmica renal.

Tentativas de bloquear ou inibir a ação desses vasodilatadores (NO, PGI<sub>2</sub>, CGRP) corrigem parcialmente a vasodilatação sistêmica nos modelos de cirrose, sugerindo a participação de outro mecanismo na regulação do tônus vascular.

### Canais de potássio e vasodilatação

Sob condições fisiológicas, as pequenas artérias encontram-se levemente contraídas, podendo relaxar ou aumentar o grau de contração, na dependência de dois fatores: primeiro, o aumento do fluxo sanguíneo determina uma pressão transmural que pode modular o tônus vascular por meio de um mecanismo miogênico; segundo fator importante na regulação do tônus é o potencial de membrana (Vm) da célula muscular lisa. O Vm é determinado pela permeabilidade da membrana a diversos íons, incluindo potássio, cálcio, sódio e cloro. Dentre esses íons, os canais de K constituem os principais reguladores do Vm e, por conseguinte, do tônus vascular. O bloqueio dos canais de K determinam despolarização da membrana, aumento da concentração de Ca<sup>++</sup> intracelular e ativação do sistema contrátil (actina-miosina).

Por outro lado, a ativação desses canais leva à hiperpolarização da membrana e ao relaxamento do vaso.

Por meio de técnicas de *patch-clamp* podem-se distinguir quatro tipos de canais de K na musculatura lisa: 1. canais de K dependentes da voltagem (K<sub>v</sub>); 2. canais de K ativados pelo cálcio (K<sub>Ca</sub>); 3. canais de K retificadores internos (K<sub>ir</sub>); 4. canais de K sensíveis ao ATP (K<sub>ATP</sub>).

### Canais de K sensíveis ao ATP (K<sub>ATP</sub>)

Recentemente, tem aumentado o interesse a uma quarta categoria de canais de K, cuja característica principal é sua inibição pelo aumento da concentração intracelular de ATP. Esses canais foram denominados canais de potássio ATP sensíveis ou K<sub>ATP</sub>. Noma<sup>42</sup>, em 1983, descreveu pela primeira vez canais K<sub>ATP</sub> em preparações de músculo cardíaco de rato. Desde então, por meio de estudos eletrofisiológicos, eles têm sido descritos em célula pancreática β, epitélio renal e todo tipo de célula muscular. Embora esses canais possam ser ativados pelos mesmos mecanismos vasodilatadores descritos anteriormente (i.e, hipóxia, vasodilatadores endógenos, isquemia), o papel fisiológico dos canais K<sub>ATP</sub> foi mais bem caracterizado em tecido pancreático. Em 1984, Cook e Hale<sup>43</sup> demonstraram que esses canais estavam envolvidos na regulação da secreção de insulina pela célula β pancreática.

Assim, acredita-se que o papel fisiológico dos canais de potássio sensíveis ao ATP é acoplar o metabolismo celular à atividade elétrica. O aumento local de glicose determina a elevação da concentração intracelular de ATP, determinando o fechamento desses canais. Esse bloqueio, promove a entrada de cálcio para dentro da célula, a qual ativa os grânulos secretores de insulina. O mecanismo de ação das sulfoniluréias é o bloqueio dos canais K<sub>ATP</sub> promovendo aumento na secreção de insulina.

Diferente das células pancreáticas, os canais K<sub>ATP</sub> em musculatura parecem estar inativos em condições normais, sugerindo que, diferente dos outros tipos de canais de K, estes não exercem efeito regulatório no tônus vascular. Clapham et al.<sup>44</sup> demonstraram que a glibenclamida não altera o tônus vascular normal *in vivo*. Adicionalmente, a concentração intracelular basal de ATP na célula muscular lisa é superior a 1mM, quantidade em que, sob condições normais, os canais K<sub>ATP</sub> estariam fechados.

Portanto, os canais K<sub>ATP</sub> podem desempenhar várias funções em diferentes tecidos. Assim, em musculatura lisa há evidências de que esse tipo de canal de K possa ser mais ativo sob condições

patológicas. Landry e Oliver<sup>45</sup> demonstraram, em cachorros sépticos, que o uso de sulfoniluréia restaura a pressão arterial sistêmica, sugerindo a participação de canais  $K_{ATP}$  na vasodilatação do choque endotóxico.

Vários vasodilatadores exercem seus efeitos acoplando-se a receptores de membrana associados à proteína G, a qual ativa a adenilciclase, aumentando a concentração intracelular de monofosfato de adenosina cíclica (cAMP). Esse aumento de cAMP ativa cinases dependentes como a proteína cinase A (PKA). Fortes evidências sugerem que os canais de  $K_{ATP}$  podem ser ativados por essa via. Adicionalmente, Wellman et al.<sup>46</sup> demonstraram, em célula muscular lisa de porcos, que o efeito vasodilatador do CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) ocorre via PKA. Nelson e Quayle<sup>47</sup>, em 1995, demonstraram reversão da resposta vasodilatadora da prostaciclina pela glibenclâmida, sugerindo ação mediada por canais  $K_{ATP}$ .

Outros vasodilatadores agem por meio da ativação da guanilciclase, aumentando cGMP (monofosfato de guanosina cíclico), a qual ativaria a correspondente cinase dependente (PKG). O principal vasodilatador que atua por essa via é o NO.

Miyoshi et al.<sup>48</sup> observaram ativação de canais de  $K_{ATP}$  em musculatura lisa pelo NO, sugerindo que esses canais podem ser ativados também via cGMP.

### Canais de potássio e cirrose

Recentemente, Moreau et al.<sup>49</sup> demonstraram, em ratos cirróticos, que a infusão de glibenclâmida aumentou a resistência vascular sistêmica. Adicionalmente, Atucha et al.<sup>50</sup>, estudando responsividade vascular a vasoconstritores exógenos em ratos com hipertensão portal, observaram que o bloqueio dos canais  $K_{ATP}$  aumenta a resposta contrátil à metoxamina.

Interessante também é o fato de que esses canais podem ser usados por vasodilatadores endógenos para mediar suas ações. Standen e Quayle<sup>51</sup> demonstraram que o CGRP utiliza esse mecanismo. Esse efeito é abolido, pela glibenclâmida, mas não por bloqueadores de canais  $K_{Ca}$ . Outros vasodilatadores, como  $PGI_2$  e NO, também hiperpolarizam a membrana da célula muscular lisa por meio da ativação desses canais. Sabe-se que todos os vasodilatadores citados estão de alguma forma envolvidos na fisiopatologia da vasodilatação da cirrose.

Dessa maneira, esses estudos sugerem que, ao menos em parte, os canais  $K_{ATP}$  possam estar envolvidos na vasodilatação do cirrótico.

Recentemente, tem sido proposto que o relaxamento alterado da musculatura lisa vascular via efluxo de K por meio da membrana pode contribuir para a vasodilatação na cirrose, desde que o uso de glibenclâmida (um bloqueador seletivo de  $K_{ATP}$ ) em ratos cirróticos reverteu parcialmente essas alterações em relação aos controles<sup>52</sup>.

Assim, o uso de moduladores de canais de K, como uma nova visão fisiopatológica das alterações hemodinâmicas da cirrose, pode tornar-se um coadjuvante importante na terapêutica desses pacientes.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- GINÉS P, QUINTERO E, ARROYO V: Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 7:122-128, 1987.
- D'AMICO G, MORABITO A, PAGLIARO J, et al: Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 31:468-475, 1986.
- SAUNDERS JB, WALTERS JRF, DAVIES P, et al: A 20-year prospective study of cirrhosis. *Br Med J* 282:263-226, 1981.
- POWEL WJ, KLATSKIN G: Duration of survival on patients with Laennec's cirrhosis. *Am J Med* 44:406-420, 1968.
- GINÉS P, SÁNCHEZ-FUERO A, FERNÁNDEZ-ESPARRACH G: Prognostic value of water excretion in cirrhosis with ascites (abstract). *J Am Soc Nephrol* 7:1387, 1996.
- MOLLER S, HENRIKSEN JH: Circulatory abnormalities in cirrhosis with focus on neurohumoral aspects. *Semin Nephrol* 17:505-519, 1997.
- SCHRIER RW, NIEDERBEGGER M, WEIGERT A, et al: Peripheral arterial vasodilatation: determinant of functional spectrum of cirrhosis. *Semin Liver Dis* 14:14-22, 1994.
- GINÉS P, FERNÁNDEZ-ESPARRACH G, ARROYO V, et al: Pathogenesis of ascites in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 17:175-189, 1997.
- WITTE CL, WITTE ML, DUMONT AF: Limb imbalance in the genesis and perpetuation of the ascites syndrome in hepatic cirrhosis. *Gastroenterology* 78:1059-1068, 1980.
- LIEBERMAN FL, DENILSON EK, REYNOLDS TB: The relationship of plasma volume, portal hypertension, ascites, and renal sodium retention in cirrhosis: the overflow theory of ascites formation. *Ann NY Acad Sci* 170:202-212, 1970.
- SCHRIER RW, ARROYO V, BERNARDI M, et al: Peripheral arterial vasodilatation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 8:1151-1157, 1988.
- RING-LARSEN H: Renal blood flow in cirrhosis: relation to systemic and portal hemodynamics and liver disease. *Scand J Clin Lab Invest* 37:635-642, 1977.
- KOPPEL MH, COBURN JN, MIMS NM, et al: Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome. Evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease. *N Engl J Med* 280:1367-1371, 1969.
- IWATSUKI S, POPOVTZER MM, CORMAN JL: Recovery from hepatorenal syndrome after orthotopic liver transplantation. *N Engl J Med* 289:1155-1159, 1973.
- GINÉS P, SCHRIER RW: The arterial vasodilatation hypothesis of ascites formation in cirrhosis, in: *Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment*, edited by Arroyo V, Ginés P, Ródes J, Schrier RW, Malden MA, Oxford, Blackwell Science, 1999, pp 411-427.
- ROSOFF L, ZIA P, REYNOLDS T, et al: Studies of renin and aldosterone in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 69:698-705, 1975.

17. EPZIFIN M: Renin-angiotensin system in liver disease, in *The Kidney and Liver Disease*, New York, Ed. Epstein M, 1996, pp 267-290.
18. SCHROEDER ET, EICH RH, SMULYAN H: Plasma renin level in hepatic cirrhosis. *Am J Med* 49:186-191, 1970.
19. SHALDON C, PEACOCK JH, WALTER RM, et al: The portal venous content of adrenaline and noradrenaline in portal hypertension. *Lancet* 1:957-61, 1961.
20. HENRIKSEN JH, MOLLER S, RING-LARSEN H, et al: The sympathetic nervous system in liver disease. *J Hepatol* 29:328-341, 1999.
21. GINÉS P, FERNÁNDEZ-ESPARRACH G, ARROYO V, et al: Pathogenesis of ascites in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 17:175-189, 1997.
22. GAUDIN C, BRAILLON A, POO JL, et al: Regional sympathetic activity, severity of liver disease and hemodynamics in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 13:161-168, 1991.
23. SCHRIER RW: Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis and pregnancy (Part 1). *N Engl J Med* 319:1065-1072, 1988.
24. SCHRIER RW: Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis and pregnancy (Part 2). *N Engl J Med* 319:1127-1134, 1988.
25. BICHET DG, SZATALOWICZ V, CHAIMOVITZ C, et al: Role of vasopressin in abnormal water excretion in cirrhotic patients. *Ann Intern Med* 96:413-417, 1982.
26. REZNICK RK, LANGER B, TAYLOR BR: Hyponatremia and arginine vasopressin secretion in patients with refractory hepatic ascites undergoing portocaval shunting. *Gastroenterology* 84:713-718, 1983.
27. BICHET DG, GROVES BM, SCHRIER RW: Mechanisms of improvement of water and sodium excretion by immersion in decompensated cirrhotic patients. *Kidney Int* 24:788-794, 1983.
28. MOORE K, WENDON J, FRAZER M: Plasma endothelin immunoreactivity in liver disease and hepatorenal syndrome. *N Engl J Med* 327:1774-1778, 1992.
29. BERNARDI M, FORMALÈ L, DI MARCO C, et al: Hyperdynamic circulation of advanced cirrhosis: a reappraisal based on posture-induced changes in hemodynamics. *J Hepatol* 22:310-318, 1995.
30. BURGHARDT W, WERNZE H, DIEHL KJ: Atrial natriuretic peptide in hepatic cirrhosis: relation to stage of disease, sympathoadrenal system and renin-aldosterone axis. *Klin Wochenschr* 64(Suppl 6):103-107, 1986.
31. ARROYO V, BOSCH J, RIVERA F, et al: The renin angiotensin system in cirrhosis. Its relation to functional renal failure, in *Hepato-Renal Syndrome*, edited by Bartoli E, Padua, Piccin Medical Books, 1979, pp 201-229.
32. VALLANCE P, MONCADA S: Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? *Lancet* 337:776-778, 1991.
33. CLÀRIA J, JIMÉNEZ W, ROS J: Pathogenesis of arterial hypotension in cirrhotic rats with ascites: role of the endogenous nitric oxide. *Hepatology* 15:343-349, 1992.
34. PIZCUETA P, PIQUÉ JM, FERNÁNDEZ M: Modulation of the hyperdynamic circulation of cirrhotic rats by nitric oxide inhibition. *Gastroenterology* 103:1909-1915, 1992.
35. GUARNER C, SORIANO G, TOMÁS A, et al: Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology* 18:1139-1143, 1993.
36. MARIN P, DING L, NUEDEBERG M, et al: Upregulation of endothelial constitutive NOS: a major role in the increased NO production in cirrhotic rats. *Am J Physiol* 270:F494-F499, 1996.
37. AMARA SG, JONAS V, ROSENFELD MG, et al: Alternative RNA processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products. *Nature* 298:240-244, 1982.
38. ROSENFELD MG, MERMOD JJ, AMARA SG, et al: Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue-specific RNA processing. *Nature* 304:129-135, 1983.
39. HAN SP, NAES I, WESTFALL TC: Calcitonin gene-related peptide is the endogenous mediator of nonadrenergic-noncholinergic vasodilation in rat mesentery. *J Pharmacol Exp Ther* 255:423-428, 1990.
40. GUPTA S, MORGAN TR, GORDAN GS: Calcitonin gene-related peptide in hepatorenal syndrome. A possible mediator of peripheral vasodilation. *J Clin Gastroenterol* 14(2):122-126, 1992.
41. GUARNER F, GUARNER C, PRIETO J, et al: Increased synthesis of systemic prostacyclin in cirrhotic patients. *Gastroenterology* 90:687-694, 1986.
42. NOMA A: ATP-regulated K<sup>+</sup> channels in cardiac muscle. *Nature* 305:147-148, 1983.
43. COOK DL, HALES CN: Intracellular ATP directly blocks K<sup>+</sup> channels in pancreatic beta-cells. *Nature* 311:271-273, 1984.
44. CLAPHAM JC, HAMILTON TC, LONGMAN SD, et al: Anti-hypertensive and hemodynamic properties of the potassium channel activating (-) enantiomer of cromakalim in animal models. *Drug Res* 41:385-391, 1991.
45. LANDRY DW, OLIVER JA: The ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel mediates hypotension in endotoxemia and hypoxic lactic acidosis in dog. *J Clin Invest* 89:2071-2074, 1992.
46. WELLMAN GC, QUAYLE JM, STANDEN NB: ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel activation by calcitonin gene-related peptide and protein kinase A in pig coronary arterial smooth muscle. *J Physiol* 507(Pt 1):117-129, 1998.
47. NELSON MT, QUAYLE JM: Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle. *Am J Physiol* 268(4 Pt 1):C799-C822, 1995.
48. MIYOSHI Y, NAKAYA Y, MORITOKI H: Nonendothelial-derived nitric oxide activates the ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel of vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett* 345:47-49, 1994.
49. MOREAU R, KOMEICHI H, KIRSTETTER P, et al: Altered control of vascular tone by adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in rats with cirrhosis. *Gastroenterology* 106:1016-1023, 1994.
50. ATUCHA NM, ORTÍZ C, FORTEPIANI LA, et al: Role of cyclic guanosine monophosphate and K<sup>+</sup> channels as mediators of the mesenteric vasculature hyporesponsiveness in portal hypertensive rats. *Hepatology* 27:900-905, 1998.
51. STANDEN NB, QUAYLE JM: K<sup>+</sup> channel modulation in arterial smooth muscle. *Acta Physiol Scand* 164:549-557, 1998.
52. ABBINK EJ, PICKKERS P, VAN ROSENDAAL AJ, et al: Vascular K (ATP) channel blockade by glibenclamide, but not by acarbose, in patients with type II diabetes. *Clin Sci (Lond)* 102:307-314, 2002.

SEÇÃO 5

**Insuficiência Renal Crônica**



## DOENÇAS CARDIOVASCULARES NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

Maria Eugênia F. Canziani



### INTRODUÇÃO

Apesar dos grandes avanços no tratamento de pacientes com insuficiência renal crônica (IRC), a mortalidade permanece alta nessa população<sup>1,2</sup>. Em nosso meio, a taxa de mortalidade anual varia de 10 a 20%, sendo que as doenças cardiovasculares (DCV) constituem a principal causa de óbito<sup>3</sup>. Nos dados de mortalidade dos pacientes em hemodiálise na Unidade Satélite da Fundação Oswaldo Ramos de 1996 a 2000, podemos observar que as DCV perfazem 50% das causas dos óbitos (Tabela 19.1).

**Tabela 19.1** – Mortalidade de pacientes em hemodiálise na Unidade Satélite da Fundação Oswaldo Ramos no período de 1996 a 2000.

	1996	1997	1998	1999	2000
Nº de paciente tratados	205	189	155	191	207
Nº de óbitos	18	20	17	15	11
Óbitos DCV (%)	9 (50)	11(55)	9 (52)	6 (40)	6 (54)

A freqüência dessas complicações torna relevante a questão do papel da uremia no desencadeamento, na manutenção e na progressão das lesões cardiovasculares. Fatores relacionados à insuficiência renal, tais como anemia, sobrecarga de volume, hipertensão arterial, fístula arteriovenosa, dislipidemia, podem servir para precipitar uma descompensação funcional de lesões cardiovasculares preexistentes ou induzir seu aparecimento. No Framingham Heart Study<sup>4</sup>, foram estudados 6.233 pacientes com IRC cuja creatinina variava de 1,5 a 3mg/dL, sendo observada DCV em 19% desses. No seguimento de 15 anos dessa população, a presença de DCV constituiu fator de risco para mortalidade.

Em estudo canadense<sup>5</sup>, no qual 882 pacientes foram avaliados no início do programa de diálise, observou-se que 39% deles apresentavam sinais de doença isquêmica (21% angina, 19% história de infarto), 48% algum grau de insuficiência cardíaca, 75% hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e 16% insuficiência vascular periférica. A presença dessas complicações constituiu fator de risco para mortalidade durante o tratamento dialítico.

Normas da National Kidney Foundation sugerem que todo paciente com IRC deve ser considerado de alto risco para DCV e propõem que o foco de ação seja direcionado para a prevenção e o tratamento da hipertrofia ventricular esquerda e da doença isquêmica, uma vez que estas são as complicações cardíacas mais freqüentes, suas manifestações clínicas são superponíveis (angina, infarto, insuficiência cardíaca e arritmias) e principalmente por estarem associadas a um aumento do risco de mortalidade dessa população<sup>6</sup>.

### HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA

A HVE é a complicação cardiovascular mais freqüentemente observada em pacientes urêmicos e seu desenvolvimento é precoce no curso da IRC<sup>7-13</sup>. Levin et al.<sup>11</sup> observaram HVE em 27% dos pacientes com *clearance* de creatinina > 50mL/min, 31% nos com *clearance* entre 25 e 49 mL/min e 45% daqueles com *clearance* < 25mL/min. Como já referido, 75% dos pacientes que iniciam diálise apresentam algum grau de HVE. Em um estudo realizado na Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)<sup>8</sup>, com pacientes cronicamente dialisados, a HVE esteve presente em 94% da população em hemodiálise e em 68% na diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD).

Uma grande variação da prevalência de HVE em pacientes com IRC pode ser encontrada na literatura. Fato esse explicado principalmente pelo método utilizado para seu diagnóstico. Atualmente, preconiza-se a utilização do ecocardiograma com cálculo da massa ventricular por meio da fórmula cúbica, que, ao ser corrigida pela superfície corpórea, determina o índice de massa. Quando esse índice for maior que  $134\text{g}/\text{m}^2$  no sexo masculino e  $110\text{g}/\text{m}^2$  no sexo feminino, indica a presença de HVE<sup>14</sup>.

Estudos com ressonância magnética sugerem que esse método pode ser mais preciso para estimar a massa ventricular de pacientes renais crônicos quando comparados a resultados de ecocardiograma<sup>15</sup>; entretanto, sua menor disponibilidade e maior custo tornam difícil sua utilização prática diária.

Várias causas estão associadas a gênese da HVE na IRC, tais como hipertensão arterial, anemia, fístula arteriovenosa, hipervolemia, hiperparatireoidismo, entre outras<sup>4,7,9-11,16-23</sup> (Fig. 19.1).

Estudos histomorfométricos<sup>7,16,17,24</sup> mostraram uma alteração da estrutura do tecido cardíaco, por meio dos quais foram observados expansão das células intersticiais com ativação dos fibroblastos e aumento de síntese de matriz e depósito de colágeno tipo IV, além de comprometimento do suprimento capilar. Esses autores<sup>7,16</sup> observaram um aumento de receptores de hormônio paratireóide (PTH), sistema renina-angiotensina, endotelina e fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) no músculo cardíaco, sugerindo que esses fatores poderiam estar associados à fibrose miocárdica.

Vale destacar o papel do PTH no desenvolvimento da HVE. A presença de PTH no meio de cultura de células de músculo cardíaco induz à hipertrofia e à hiperplasia dessas células<sup>25</sup>. Estudos

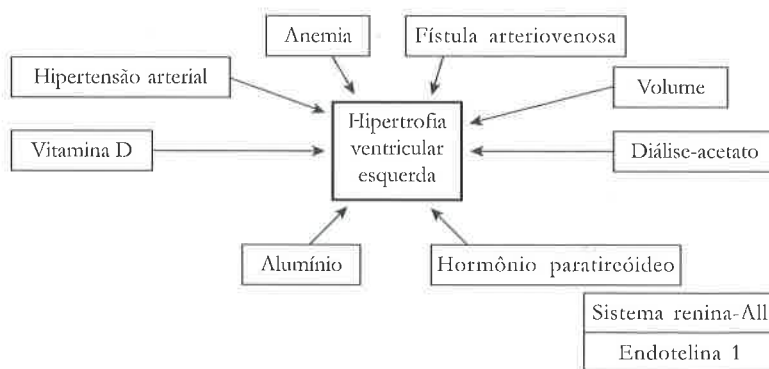
com ratos previamente paratireoidectomizados demonstram que esses não desenvolvem HVE após indução de IRC<sup>24</sup>. Além disso, em estudos clínicos com pacientes renais crônicos observou-se associação entre hiperparatireoidismo e aumento da massa de ventrículo esquerdo, sendo que a HVE regredia após paratireoidectomia<sup>21,22,26</sup>.

Os mecanismos pelos quais o PTH pode induzir a HVE incluem efeito trófico direto (mediado pelo aumento do cálcio intracelular) e secundário a hipertensão arterial (induzida pela hipercalcemia e pela alteração da complacência vascular), anemia e fibrose intersticial, já descritas anteriormente<sup>23</sup>.

Vários estudos demonstram a participação da hipertensão arterial na gênese da HVE<sup>18,19,27</sup>. Foley et al.<sup>19</sup> observaram correlação significativa entre pressão arterial e massa ventricular, em que para cada aumento de  $10\text{mmHg}$  na pressão arterial haveria um aumento de  $5,4\text{g}/\text{m}^2$  no índice de massa cardíaca.

A anemia e a presença de fístula arteriovenosa são fatores que induzem a circulação hiperkinética e também estão associadas à gênese da HVE nessa população<sup>19-21,28</sup>. Em estudos com pacientes renais crônicos em tratamento conservador, observou-se que a diminuição da hemoglobina estava associada a um aumento da massa ventricular<sup>11,29,30</sup>. Além disso, vários estudos demonstraram que o uso de eritropoetina reduziu a massa ventricular em pacientes em diálise<sup>28,31</sup>.

Está bem estabelecido na literatura que a presença de HVE em pacientes com hipertensão essencial é um fator prognóstico de arritmias ventriculares<sup>32</sup>. Em estudos realizados na UNIFESP, observou-se associação entre a presença de HVE e arritmia ventricular em pacientes submetidos à hemodiálise<sup>33</sup> e à CAPD<sup>34</sup>.



**Figura 19.1** – Fatores associados à gênese da hipertrofia ventricular esquerda na insuficiência renal crônica.

A fibrose miocárdica anteriormente descrita determina uma diminuição da complacência ventricular, que caracteriza a insuficiência cardíaca diastólica frequentemente encontrada nesses pacientes. A principal manifestação clínica dessa condição é a hipotensão arterial durante as sessões de hemodiálise. Koch et al.<sup>35</sup> demonstraram que a presença de hipotensão durante a diálise constitui fator de risco de mortalidade em pacientes hemodialisados.

No músculo cardíaco hipertrofiado ocorre também diminuição da reserva vasodilatadora, que, associada à diminuição da angiogênese, contribui na fisiopatogênese da doença isquêmica não-aterosclerótica que comentaremos mais adiante<sup>24,26</sup>.

Portanto, a presença de HVE está associada ao desenvolvimento de arritmias, insuficiência cardíaca sistólica e diastólica, isquemia miocárdica, além de constituir, por si só, um fator de risco independente para a mortalidade nessa população<sup>37-39</sup>.

Alguns estudos têm demonstrado maior efetividade da utilização de inibidores da enzima de conversão quando comparados com bloqueadores de canais de cálcio, na regressão da HVE em pacientes com IRC<sup>40,41</sup>. London et al.<sup>40</sup> estudaram 10 pacientes em uso de lisinopril e observaram redução significativa da massa ventricular após 24 meses de tratamento ( $182 \pm 34$  vs.  $134 \pm 31$ g/m<sup>2</sup>,  $p > 0,05$ ), independente do controle pressórico.

Outras intervenções, tais como controle volêmico<sup>27</sup>, correção da anemia<sup>11,28-31</sup>, controle do hiperparatireoidismo<sup>21,26,42</sup>, têm-se mostrado efetivas na redução da HVE nessa população.

## DOENÇA ISQUÊMICA

A doença isquêmica também é precoce no curso da IRC. Levin et al.<sup>20</sup> observaram que 30% dos pacientes com IRC em tratamento conservador

(média do *clearance* de creatinina  $\leq 36$ mL/min) apresentavam história de angina ou infarto agudo do miocárdio.

Vários fatores estão associadas à gênese da aterosclerose na IRC, tais como hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia, hiper-homocisteinemia, hiperparatireoidismo, hiperfosfatemia, aumento do estresse oxidativo, inflamação, entre outros<sup>13,24,43-47</sup> (Fig. 19.2).

Em registros americanos, diabetes e hipertensão arterial constituem as principais causas de IRC<sup>47</sup>; no Brasil, 17% dos pacientes em diálise são diabéticos<sup>3</sup>. A presença dessas doenças constituem fatores de risco para DCV bem estabelecidos na literatura, também em pacientes com IRC<sup>6,13</sup>.

A dislipidemia é frequente e precoce em pacientes renais crônicos<sup>44</sup>. As alterações iniciais são predominantemente qualitativas, com modificação da composição das lipoproteínas, sendo frequentemente observada diminuição de apolipoproteína AI e aumento da CIII. Dos pacientes em diálise, 50 a 75% apresentam aumento dos triglicérides e IDL-colesterol e diminuição do HDL-colesterol; sendo que esse perfil pode variar de acordo com a modalidade dialítica. O aumento da Lp(a), comum nessa população, também está associado a aterosclerose e constitui um fator independente de mortalidade<sup>44,45</sup>.

A hiper-homocisteinemia é observada em 5% da população em geral e em 35% dos pacientes com doença coronariana, enquanto 90% dos pacientes nefropatas apresentam aumento da homocisteína em algum momento da evolução da IRC. Ainda não está bem esclarecida a causa dessa alta prevalência. A hiper-homocisteinemia promove a aterosclerose por aumentar a oxidação de lípidos, a produção de radicais livres e a proliferação de células do músculo liso e colágeno da parede vascular, além de causar diretamente a disfunção endotelial que, sabidamente, é o pri-

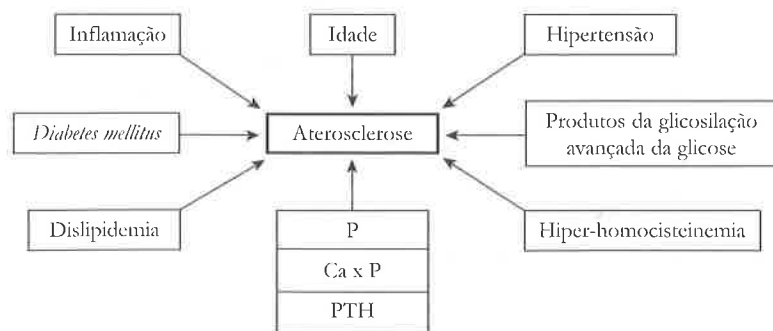


Figura 19.2 – Fatores associados à gênese da aterosclerose na insuficiência renal crônica.

meiro passo da aterosclerose. Além disso, assim como na população em geral, a hiper-homocisteinemia está associada a desenvolvimento de acidente vascular cerebral, infarto e aumento da mortalidade<sup>45</sup>.

Estudos recentes apontam para a importância da inflamação na iniciação e na progressão da aterosclerose<sup>48</sup>. Elevação de proteína C reativa (PCR) e de outras proteínas de fase aguda da inflamação tem sido descrita em pacientes com IRC<sup>46,49-51</sup>. Vários fatores, tais como bioincompatibilidade da membrana, qualidade da água, composição do dialisato, ocorrências de infecções e desnutrição, estão relacionados à presença de inflamação nesses pacientes<sup>49,50</sup>. Zimmermann et al.<sup>51</sup> observaram que a PCR aumentada foi um marcador de mortalidade geral e cardiovascular em pacientes submetidos à hemodiálise.

Outra característica da aterosclerose na IRC foi descrita em um estudo de necropsia<sup>47</sup>, no qual 27 pacientes com IRC foram comparados a 27 coronariopatas. Nesse estudo, observou-se que as coronárias dos pacientes renais apresentavam aumento de espessura da camada média, e as placas ateromatosas, marcada calcificação.

Atualmente, com a utilização de um método não-invasivo, a tomografia coronariana ultra-rápida (*electron beam coronary tomography* – EBCT), é possível quantificar calcificação coronariana. Segundo o consenso americano de cardiologia<sup>52</sup>, um teste positivo confirma a presença de placa aterosclerótica, e a extensão da calcificação correlaciona-se com o volume total da placa. A presença da calcificação na coronária prediz a ocorrência de eventos cardiovasculares dentro de dois a cinco anos, independente de outros fatores de risco como diabetes, hipertensão arterial, dislipidemia etc.

Estudos utilizando a EBCT evidenciaram que os escores de calcificação dos pacientes renais crônicos foram 2,5 a 5 vezes maiores que os de pacientes coronariopatas com a mesma idade<sup>53</sup>. Goodman et al.<sup>54</sup>, ao estudarem 39 pacientes jovens em hemodiálise, observaram que a calcificação coronariana foi freqüente e progressiva, e que aumentou com a idade e o tempo em programa dialítico. As concentrações séricas de fósforo, do produto cálcio-fósforo, e a quantidade de quelantes de fósforo contendo cálcio correlacionaram-se positivamente com os escores de cálcio na tomografia. Tamashiro et al.<sup>55</sup>, ao comparar os fatores de risco para progressão de calcificação coronariana de dois grupos de pacientes em hemodiálise, observaram que os pacientes com rápida progressão da placa apresentavam concentrações de triglicerídeos mais alta e de HDL-co-

lesterol mais baixa que aqueles com progressão lenta, sugerindo que as alterações lipídicas induziriam um aumento da placa aterosclerótica e por consequência ocorreria maior calcificação.

A calcificação vascular é um processo ativo e organizado, similar à formação óssea, na qual as células do músculo liso do vaso, rica em lípidos, servem de alvo para o depósito inicial de apatita. Essas células são capazes de sofrer diferenciação osteoblásticas e de produzir proteínas tais como fosfatase alcalina e osteopontina, envolvidas na formação óssea. Dentro do processo de aterosclerose, a calcificação confere fragilidade à placa, sendo essa a causa de sua rotura, o que propicia a ocorrência do evento clínico<sup>56,57</sup>.

Vale ressaltar que muitos pacientes com lesão aterosclerótica podem apresentar-se sem sintomas. Braun et al.<sup>58</sup> relataram que 75% dos pacientes evidenciando lesão grave à coronariografia eram totalmente assintomáticos. Por outro lado, a angina referida por pacientes em diálise pode indicar a presença da doença isquêmica não-aterosclerótica<sup>43</sup>.

Como já comentado, a doença isquêmica não-aterosclerótica caracteriza-se pela diminuição da reserva vasodilatadora relacionada a alterações da microcirculação e presença de HVE. Alguns estudos<sup>24,36,59</sup> demonstraram diminuição da angiogênese no músculo cardíaco de pacientes com IRC, sendo que a fisiopatogênese dessa condição ainda não está bem esclarecida. O diagnóstico desse tipo de isquemia pode ser feito utilizando métodos não-invasivos, como a cintilografia miocárdica ou ecocardiograma de estresse ou de perfusão, sendo a coronariografia normal. Em pacientes com IRC, a presença de um teste de tálcio (cintilografia) positivo aumenta o risco de óbito por DCV em 7,6 vezes<sup>60</sup>. Em estudo na UNIFESP<sup>61</sup>, observou-se associação significativa entre teste de tálcio positivo e presença de arritmia grave (Tabela 19.2).

**Tabela 19.2** – Relação entre a positividade do teste tálcio-dipiridamol e a presença de arritmia cardíaca grave (Classes Lown 3 e 4).

	Lown 0-2	Lown 3-4	Total
Tálcio positivo	4	7	11
Tálcio negativo	38	8	46
Total	42	15	57

Teste exato de Fisher,  $p = 0,004$ .

O manejo da doença isquêmica tem merecido destaque. Estudos recentes, comparando tratamento clínico com angioplastia e cirurgia, indi-



cam que as condutas mais invasivas, principalmente a cirurgia, estão associadas à maior sobrevida. Chertow et al.<sup>62</sup> compararam sobrevida em um ano de 640 pacientes após infarto agudo do miocárdio e observaram 45% de sobrevida no grupo de pacientes que recebeu tratamento clínico, 54% no grupo angioplastia e 69% no grupo cirurgia. Esse estudo ressaltou ainda que o insucesso do tratamento medicamentoso pode estar associado à pouca tolerância dos pacientes e à dose plena da medicação, principalmente por eles desenvolverem hipotensão durante a diálise. Nesse estudo, entretanto, os resultados não foram ajustados para co-morbidades e para o tipo de lesão.

Em estudo posterior<sup>63</sup>, com 407 pacientes com IRC, nos quais foram feitos ajustes para o tipo de lesão e co-morbidades, a sobrevida após um ano foi de 71% no grupo angioplastia e 84% no cirurgia, após três anos, de 46% e 66%, respectivamente, demonstrando que a cirurgia de revascularização deve ser a primeira escolha no tratamento de doença isquêmica aterosclerótica em pacientes renais crônicos.

Em conclusão, uma vez que as doenças cardiovasculares constituem a principal causa de mortalidade em pacientes renais crônicos, uma monitorização contínua e medidas preventivas e terapêuticas devem ser instituídas desde fases iniciais da IRC, na tentativa de minimizar os danos ao sistema cardiovascular e diminuir a mortalidade dessa população.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Outcome Measures in Patients With ESRD. *Am J Kidney Dis* 33:S10-S16, 1999.
- COLLINS AJ, HAO W, XIA H, et al: Mortality risks of peritoneal dialysis and hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 34:1065-1074, 1999.
- SESSO R: Inquérito epidemiológico em unidades de diálise do Brasil. *J Bras Nefrol* 22:23-26, 2000.
- CULLJTON BF, LARSON MG, WILSON PW, et al: Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 56:2214-2219, 1999.
- BARRETT BJ, PARFREY PS, MORGAN J, et al: Prediction of early death in end-stage renal disease patients starting dialysis. *Am J Kidney Dis* 29:214-222, 1997.
- LEVEY AS, BETO JA, CORONADO BF, et al: Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 32:853-906, 1998.
- AMANN K, RYCHLÍK I, MILTENBERGER-MILTENY G, et al: Left ventricular hypertrophy in renal failure. *Kidney Int* 54 (Suppl 68):S78-S85, 1998.
- CANZIANI ME, CENDOROGLO NETO M, SARAGOCA MA, et al: Hemodialysis versus continuous ambulatory peritoneal dialysis: effects on the heart. *Artif Organs* 19:241-244, 1995.
- FOLEY RN, PARFREY PS, HARNETT JD, et al: Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 47:186-192, 1995.
- FOLEY RN, PARFREY PS, SARNAK MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32:S112-S119, 1998.
- LEVIN A, SINGER J, THOMPSON CR, et al: Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 27:347-354, 1996.
- PARFREY PS, FOLEY RN, HARNETT JD, et al: Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 11:1277-1285, 1996.
- PARFREY PS: Cardiac disease in dialysis patients: diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management. *Nephrol Dial Transplant* 15:58-68, 2000.
- DEVEREUX RB, LUTAS EM, CASALE PN, et al: Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements. *J Am Coll Cardiol* 4:1222-1230, 1984.
- STEWART GA, FOSTER J, COWAN M, et al: Echocardiography overestimates left ventricular mass in hemodialysis patients relative to magnetic resonance imaging. *Kidney Int* 56:2248-2253, 1999.
- AMANN K, RITZ E, WIEST G, et al: A role of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblasts in uremia. *J Am Soc Nephrol* 4:1814-1819, 1994.
- AMANN K, KRONENBERG G, GEHLEN F, et al: Cardiac remodeling in experimental renal failure-an immunohistochemical study. *Nephrol Dial Transplant* 13:1958-1966, 1998.
- CANNELLA G, PAOLETTI E, RAVERA G, et al: Inadequate diagnosis and therapy of arterial hypertension as causes of left ventricular hypertrophy in uremic dialysis patients. *Kidney Int* 58:260-268, 2000.
- FOLEY RN, PARFREY PS, HARNETT JD, et al: Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 49:1379-1385, 1996.
- LEVIN A, THOMPSON CR, ETHIER J, et al: Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 34:125-134, 1999.
- LONDON GM, FABIANI F, MARCHAIS SJ, et al: Uremic cardiomyopathy: an inadequate left ventricular hypertrophy. *Kidney Int* 31:973-980, 1987.
- ROSTAND SG, DRUEKE TB: Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 56:383-392, 1999.
- STROZECKI P, ADAMOWICZ A, NARTOWICZ E, et al: Parathormon, calcium, phosphorus, and left ventricular structure and function in normotensive hemodialysis patients. *Ren Fail* 23:115-126, 2001.
- AMANN K, NEIMEIER KA, SCHWARZ U, et al: Rats with moderate renal failure show capillary deficit in heart but not skeletal muscle. *Am J Kidney Dis* 30:382-388, 1997.
- BOGIN E, MASSRY SG, HARARY I: Effect of parathyroid hormone on rat heart cells. *J Clin Invest* 67:1215-1227, 1981.
- SYMONS C, FORTUNE F, GREENBAUM RA, et al: Cardiac hypertrophy, hypertrophic cardiomyopathy, and hyperparathyroidism-an association. *Br Heart J* 54:539-542, 1985.
- FAGUGLI RM, REBOLDI G, QUINTALIANI G, et al: Short daily hemodialysis: blood pressure control and left ventricular mass reduction in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 38:371-376, 2001.
- PASCUAL J, TERUEL JL, MOYA JL, et al: Regression of left ventricular hypertrophy after partial correction of anemia with erythropoietin in patients on hemodialysis: a prospective study. *Clin Nephrol* 35:280-287, 1991.
- PORTOLES J, TORRALBO A, MARTIN P, et al: Cardiovascular effects of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 29:541-548, 1997.
- HAYASHI T, SUZUKI A, SHOJI T, et al: Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoi-

- etin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 35:250-256, 2000.
31. CANNELLA G, LA CANNA G, SANDRINI M, et al: Reversal of left ventricular hypertrophy following recombinant human erythropoietin treatment of anaemic dialysed uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 6:31-37, 1991.
  32. LEVY D, ANDERSON KM, SAVAGE DD, et al: Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 60:560-565, 1987.
  33. SARAGOCA MA, CANZIANI ME, CASSIOLATO JL, et al: Left ventricular hypertrophy as a risk factor for arrhythmias in hemodialysis patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 17(Suppl 2):S136-S138, 1991.
  34. CANZIANI ME, SARAGOCA MA, DRAIBE SA, et al: Risk factors for the occurrence of cardiac arrhythmias in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 13(Suppl 2):S409-S411, 1993.
  35. KOCH M, THOMAS B, TSCHOPE W, et al: Survival and predictors of death in dialysed diabetic patients. *Diabetologia* 36:1113-1117, 1993.
  36. AMANN K, BREITBACH M, RITZ E, MALL G: Myocyte/capillary mismatch in the heart of uremic patients. *J Am Soc Nephrol* 9:1018-1022, 1998.
  37. ALPERT MA: Cardiovascular factors influencing survival in dialysis patients. *Adv Perit Dial* 12:110-119, 1996.
  38. FOLLEY RN, PARFREY PS, HARNETT JD, et al: The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol* 5:2024-2031, 1995.
  39. SILBERBERG JS, BARRE PE, PRICHARD SS, et al: Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 36:286-290, 1989.
  40. LONDON GM, PANNIER B, GUERIN AP, et al: Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 90:2786-2796, 1994.
  41. CANNELLA G, PAOLETTI F, DELFINO R, et al: Prolonged therapy with ACE inhibitors induces a regression of left ventricular hypertrophy of dialyzed uremic patients independently from hypotensive effects. *Am J Kidney Dis* 30:659-664, 1997.
  42. PARK CW, OH YS, SHIN YS, et al: Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 33:73-81, 1999.
  43. GOLDSMITH DJ, COVIC A: Coronary artery disease in uremia: etiology, diagnosis, and therapy. *Kidney Int* 60:2059-2078, 2001.
  44. KASISKE BL: Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32(Suppl 3):S142-S156, 1998.
  45. MASSY ZA: Importance of homocysteine, lipoprotein (a) and non-classical cardiovascular risk factors (fibrinogen and advanced glycation end-products) for atherogenesis in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 15(Suppl 5): 81-91, 2000.
  46. NGUYEN-KHOA T, MASSY ZA, De BANDT JP, et al: Oxidative stress and haemodialysis: role of inflammation and duration of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 16:335-340, 2001.
  47. SCHWARZ U, BUZZELLO M, RITZ E, et al: Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 15:218-223, 2000.
  48. ROSS R: Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340:115-126, 1999.
  49. LIBETTA C, DE NICOLA L, RAMPINO T, et al: Inflammatory effects of peritoneal dialysis: evidence of systemic monocyte activation. *Kidney Int* 49:506-511, 1996.
  50. STENVINKEL P: Malnutrition and chronic inflammation as risk factors for cardiovascular disease in chronic renal failure. *Blood Purif* 19:143-151, 2001.
  51. ZIMMERMANN J, HERRLINGER S, PRUY A, et al: Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 55:648-658, 1999.
  52. RAGGI P: Detection and quantification of cardiovascular calcifications with electron beam tomography to estimate risk in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 54:325-333, 2000.
  53. BRAUN J, OLDENDORF M, MOSHAGE W, et al: Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 27:394-401, 1996.
  54. GOODMAN WG, GOLDIN J, KUIZON BD, et al: Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 342:1478-1483, 2000.
  55. TAMASHIRO M, ISEKI K, SUNAGAWA O, et al: Significant association between the progression of coronary artery calcification and dyslipidemia in patients on chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 38:64-69, 2001.
  56. DRUEKE TB: A clinical approach to the uraemic patient with extraskelatal calcifications. *Nephrol Dial Transplant* 11:37-42, 1996.
  57. SHANAHAN CM, CARY NR, METCALFE JC, et al: High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 93:2393-2402, 1994.
  58. BRAUN WE, PHILLIPS DE, VIDT DG, et al: Coronary artery disease in 100 diabetics with end-stage renal failure. *Transplant Proc* 16:603-607, 1984.
  59. TORNIG J, GROSS ML, SIMONAVICIENE A, et al: Hypertrophy of intramyocardial arteriolar smooth muscle cells in experimental renal failure. *J Am Soc Nephrol* 10:77-83, 1999.
  60. DAHAN M, VIRON BM, FARAGGI M, et al: Diagnostic accuracy and prognostic value of combined dipyridamol-exercise thallium imaging in hemodialysis patients. *Kidney Int* 54:255-362, 1998.
  61. SARAGOCA MA, CANZIANI ME, Gil MA, et al: Dipyridamol-thallium tests are predictive of severe cardiac arrhythmias in patients with left ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol* 17(Suppl 2):S139-S140, 1991.
  62. CHERTOW GM, NORMAND SL, SILVA LR, et al: Survival after acute myocardial infarction in patients with end-stage renal disease: results from the cooperative cardiovascular project. *Am J Kidney Dis* 35:1044-1051, 2000.
  63. SZCZEC LA, REDDAN DN, OWEN WF, et al: Differential survival after coronary revascularization procedures among patients with renal insufficiency. *Kidney Int* 60:292-299, 2001.

# HIPERTENSÃO ARTERIAL COMO CAUSA RELEVANTE DE INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

Edna Regina Silva Pereira

José Nery Praxedes



## INTRODUÇÃO

O termo *Nephrosklerose* (nefroesclerose), denominado por Fahr em 1919, tem sido extensivamente usado na literatura para descrever as alterações vasculares renais presumidas como decorrentes de hipertensão arterial (HA). Duas formas distintas são descritas: a nefroesclerose benigna (NB) e a nefroesclerose maligna (NM).

A NB apresenta como principal característica a presença de depósitos hialinos em paredes de arteríolas aferentes. Na parede de artérias interlobulares e arqueadas, os depósitos hialinos são incomuns; com mais freqüência, apresentam hipertrofia da camada média e fibrose da íntima. Essas lesões podem estar associadas à diminuição da luz vascular<sup>1,2</sup>. Os glomérulos podem ser secundariamente afetados e a lesão mais característica é seu colapso isquêmico, com retração do tufo glomerular junto ao pólo vascular, enrugamento da membrana basal e posterior glomerulosclerose global. Lesões de glomerulosclerose segmentar e focal também têm sido descritas em rins de pacientes hipertensos<sup>1,3</sup>.

A NM compromete principalmente a íntima dos vasos, e as artérias interlobulares são preferencialmente envolvidas<sup>1,2</sup>. As lesões incluem: 1. proliferação de células musculares na íntima (proliferação miointimal) e formação de fibras colágenas, levando a um padrão típico de fibrose concêntrica da íntima, com aspecto de "casca de cebola"; 2. necrose fibrinóide de células de músculo liso de pequenas artérias e arteríolas, podendo estender-se para o glomérulo. Essas lesões po-

dem provocar um estreitamento irreversível da luz vascular. O colapso isquêmico dos glomérulos é muito freqüente e ocasionado pela obliteração dos vasos pré-glomerulares. Já a glomerulosclerose segmentar ou global, observada em fase mais tardia, pode ser decorrente tanto de isquemia como de cicatrização de áreas necróticas<sup>1,3</sup>.

É consenso que a HA em fase maligna pode ser causa de insuficiência renal; porém permanece controverso se a HA essencial "benigna" seria causa de insuficiência renal crônica terminal (IRCT)<sup>4,5</sup>. Esta discussão tem sido particularmente intensa nesta última década, quando os registros de diálise, em especial os dados publicados pelo United States Renal Data System (USRDS), apontam a nefroesclerose hipertensiva como causa freqüente e crescente de IRCT nos pacientes que iniciam diálise<sup>6</sup>.

## DIAGNÓSTICO

Na ausência de biópsia renal, o diagnóstico clínico de NB é feito por exclusão de HA em fase maligna e de outras causas de doença primária renal. Critérios sugeridos para o diagnóstico clínico<sup>7</sup> são: 1. HA de longa data com evidência de lesão em outros órgãos, tais como retinopatia graus I e II ou hipertrofia do ventrículo esquerdo; 2. função renal normal quando do diagnóstico de HA; 3. proteinúria < 1,5g em 24 horas; 4. sedimento urinário normal. Entretanto, Schlessinger et al.<sup>7</sup> demonstraram que a maioria dos pacientes com diagnóstico clínico de NB não preenche esses critérios.

Hipertensão arterial maligna é uma síndrome clínica caracterizada por elevação abrupta da pressão arterial com lesão de órgão-alvo<sup>8</sup>. A presença de retinopatia graus III (hemorragia e exsudato) e IV (papiledema) é considerada característica da HA em fase maligna<sup>8</sup>.

As manifestações clínicas da NM incluem: início abrupto de proteinúria, podendo evoluir em um terço dos pacientes com proteinúria > 4g<sup>9</sup>, hematúria microscópica em 50 a 100% dos casos e hematúria macroscópica em 20% deles<sup>9</sup>. A insuficiência renal é comum, e creatinina sérica > 2,2mg/dL ocorreu em 31% dos pacientes na série de Lip et al.<sup>10</sup>. A função renal pode estar normal no início, mas, muitas vezes, deteriora-se progressivamente, podendo evoluir para insuficiência renal crônica terminal dentro de semanas ou meses se a pressão arterial não for adequadamente controlada<sup>9</sup>.

## EPIDEMIOLOGIA DA NEFROESCLEROSE HIPERTENSIVA

### REGISTROS DE DIÁLISE

Segundo dados do USRDS, hipertensão como causa presumida de IRCT ocorreu em 26% do total de 68.870 pacientes que iniciaram tratamento dialítico, em 1995, nos EUA (Estados Unidos da América)<sup>6</sup>. Dados do European Dialysis and Transplant Association (EDTA) mostram percentuais menores, porém em aumento progressivo, de 7% em 1977 para 13% dos pacientes que iniciaram diálise em 1995<sup>11</sup>. Comparativamente nos países asiáticos, hipertensão é relativamente menos frequente como etiologia de IRCT; apenas 6%, conforme dados do Japanese Registry<sup>12</sup>, e 7% nos dados do Jinling Hospital na China<sup>13</sup>. Hipertensão também é causa frequentemente presumida de IRCT nos dados publicados pelo Registro Latino Americano de Diálise e Transplante: 21% em 1993<sup>14</sup>. No Brasil, dados do Ministério da Saúde registraram taxa de 22% em 1997<sup>15</sup>.

Os dados de registros de diálise parecem contraditórios, uma vez que a hipertensão maligna<sup>16</sup> e outras complicações da hipertensão – tais como mortalidade por acidentes vasculares cerebrais e doença isquêmica coronariana – têm diminuído sua incidência<sup>17</sup>. Por outro lado, o aumento da expectativa de vida, o declínio da função renal com a idade, bem como a diminuição do risco de morte por doença cardíaca e cerebrovascular podem estar contribuindo para o aumento da incidência de nefroesclerose como causa de IRCT.

### ESTUDOS CLÍNICOS

Em relação ao risco de hipertensos leves e moderados desenvolverem insuficiência renal clínica-

mente importante, os dados da literatura também têm sido conflitantes. Quando se analisam grandes estudos epidemiológicos de hipertensão, a frequência de insuficiência renal é baixa (1,5 a 2%)<sup>4,18</sup>. Porém, estudos de projeção realizados por Perneger et al.<sup>19</sup>, na população adulta dos EUA, compreendendo indivíduos entre 30 e 69 anos de idade, estimam que 1 em cada 13 pacientes (7,7%) hipertensos desenvolverá elevação da creatinina sérica. A duração média entre o início da HA e a elevação da creatinina sérica foi de 15,6 anos para pacientes negros e 21,6 anos para pacientes brancos. Nesse estudo, a maioria (73%) dos que desenvolvem complicação renal da HA é hipertensa leve (pressão arterial diastólica entre 90 e 104mmHg)<sup>19</sup>.

Rostand et al.<sup>20</sup>, analisando retrospectivamente a evolução clínica de 94 pacientes hipertensos tratados e controlados (PAD ≤ 90mmHg), por uma média de 58 meses, encontraram elevação da creatinina sérica em 15%. Já Madhavan et al.<sup>21</sup>, estudando prospectivamente 2.125 homens com HA leve a moderada, tratados, não encontraram elevação significativa da creatinina em um período de cinco anos de seguimento.

Evidências mais conclusivas foram encontradas por Klag et al.<sup>22</sup>. Esses autores analisaram 332.544 homens com idade variando de 35 a 57 anos, selecionados para o estudo MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) no período de 1973 a 1975. Estudaram a relação entre pressão arterial e subsequente desenvolvimento de IRCT. Após uma média de seguimento de 16 anos, 814 casos de IRCT foram identificados. O risco relativo de desenvolver IRCT variou de 3,1 a 22,1, conforme o estágio da pressão arterial. Nesse estudo, a hipertensão foi identificada como fator de risco independente para insuficiência renal. A associação foi maior com a elevação da pressão arterial sistólica do que com a diastólica e foi diretamente proporcional ao nível de pressão arterial.

Esses estudos, em conjunto, sugerem que a HA está associada com o aumento do risco de desenvolver insuficiência renal crônica. Entretanto, deve-se considerar que os dados dos registros de diálise e evidentemente os estudos clínicos e epidemiológicos não são baseados em biópsias renais. Portanto, o diagnóstico clínico de nefroesclerose hipertensiva como etiologia da perda da função renal pode estar sendo superdimensionado.

### ESTUDOS HISTOLÓGICOS

Em uma série de biópsias renais, publicada por Farrington et al.<sup>23</sup>, nefroesclerose hipertensiva foi encontrada em 10% dos pacientes com rins de tamanho normal e insuficiência renal de etiologia

desconhecida. Em uma grande série de 7.339 biópsias renais, utilizando dados do registro de glomerulonefrites de 20 centros, Innes et al.<sup>24</sup> encontraram uma freqüência de 2,5% de NB em pacientes referidos como portadores de glomerulopatias.

Raros são os estudos delineados com o objetivo de estabelecer o diagnóstico histológico da perda de função renal em hipertensos. Zucchelli e Zuccala<sup>25</sup> realizaram um estudo prospectivo, incluindo biópsia renal e avaliação de artérias renais (Doppler ou arteriografia), em 56 pacientes hipertensos consecutivos, diagnosticados clinicamente como portadores de nefrosclerose. Em apenas 48% desses casos o diagnóstico de nefrosclerose foi confirmado, enquanto 35% apresentavam aterosclerose de artérias renais, o que pode ter sido a verdadeira causa da perda da função renal por nefropatia isquêmica ou microembolia por colesterol. Uma relação mais estreita entre o diagnóstico clínico de nefrosclerose hipertensiva e o histológico foi encontrada em afro-americanos, como demonstrado por Fogo et al.<sup>26</sup>. Durante a fase de seleção para o estudo, African American Study of Kidney Disease (AASK), 39 pacientes hipertensos, com depuração de creatinina entre 25 e 70mL/min e sem proteinúria importante, foram biopsiados. Uma investigação sistemática para estenose de artérias renais não foi realizada. Nesse estudo, o diagnóstico histológico confirmou o diagnóstico clínico de nefrosclerose em 85% dos casos.

Seguindo a mesma linha de investigação, recentemente reportamos resultados obtidos em um estudo de 81 pacientes hipertensos<sup>27</sup>, com creatinina sérica maior que 1,5mg/dL, que foram submetidos a biópsia renal no período de 1988 a 1998 no Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. Pacientes com HA secundária, síndrome nefrótica ou portadores de doenças sistêmicas, que sabidamente lesam o rim, foram excluídos do estudo. Arteriografia foi realizada em todos os pacientes para excluir estenose de artérias renais. Como resultado, a análise histológica revelou NB em 22% dos pacientes, NM em 43% e doenças primárias renais em 35% (Tabela 20.1). A glomerulosclerose segmentar e focal (GESF) foi a doença primária renal mais freqüente em nossa série. Do ponto de vista histológico, em certos casos, não há como diferenciar de forma inequívoca GESF primária de secundária à HA. Logo, é possível que alguns pacientes identificados em nossa série como GESF primária possam na verdade ser portadores de GESF secundária à HA, o que aumentaria a freqüência de nefrosclerose hipertensiva.

**Tabela 20.1** – Diagnóstico histológico principal.

Diagnóstico	n (%)
<b>Nefrosclerose hipertensiva</b>	<b>53 (65)</b>
Benigna	18 (22)
Maligna	35 (43)
<b>Doença primária renal</b>	<b>28 (35)</b>
Glomerulosclerose segmentar e focal	15 (19)
Glomerulopatia da IgA	9 (11)
Glomerulonefrite membranosa	2 (03)
Glomerulonefrite mesangiocapilar	1 (01)
Nefrite intersticial crônica	1 (01)
<b>Total</b>	<b>81 (100)</b>

IgA = imunoglobulina A.

Nossos resultados apresentados na tabela 20.2 e figura 20.1 demonstram que pacientes com nefrosclerose hipertensiva, quando comparados com portadores de doença primária renal, apresentam menor creatinina sérica, menor proteinúria e maior tamanho renal. Todavia, os valores sobrepõem-se, sendo muito difícil na prática clínica prever o diagnóstico na ausência de biópsia renal.

Em nossa casuística, o diagnóstico diferencial entre NB e NM também foi difícil. Poucos parâmetros clínicos diferenciaram esses dois subgrupos (Tabela 20.3). NB predominou no sexo masculino e a média de idade foi 10 anos maior, quando comparada com NM. Em 44% dos pacientes, as alterações no fundo de olho eram graus I e II e 37% exibiam pressão arterial diastólica < 110mmHg. Logo, seriam diagnosticados clinicamente como portadores de NB. Os valores da pressão arterial e proteinúria esperados em pacientes com NM foram sobrepostos, como demonstrado nas figuras 20.2 e 20.3.

## FISIOPATOLOGIA

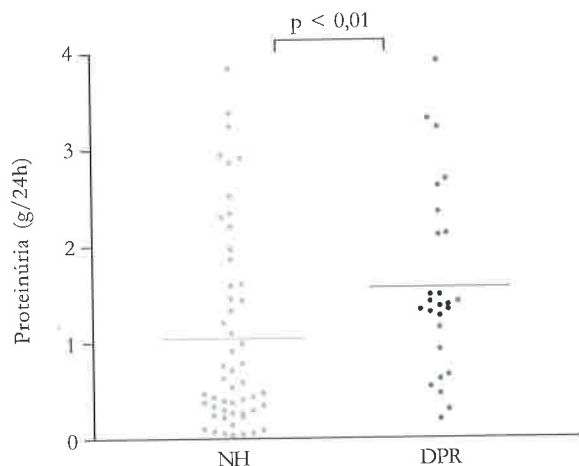
Dois mecanismos são propostos como causa da lesão renal em pacientes hipertensos<sup>28</sup>.

1. A visão tradicional, em que a insuficiência renal é atribuída à isquemia do glomérulo em decorrência do estreitamento progressivo da luz de artérias e arteríolas pré-glomerulares.
2. A hipótese alternativa ou complementar, baseada na teoria de progressão de doença renal defendida por Brenner et al.<sup>29</sup>, em modelos experimentais de hipertensão e na presença de lesões de glomerulosclerose segmentar e focal associadas à HA<sup>30</sup>. Propõe-se que uma redução no número de néfrons, decorrente de isquemia, induz uma adaptação nos néfrons remanescentes, com vasodilatação da arteríola aferente, transmissão da hipertensão sistêmica, bem como hipertensão intraglomerular, hiper-

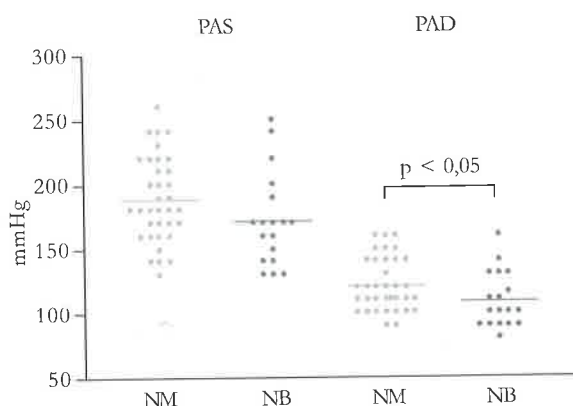
**Tabela 20.2** – Comparação das características demográficas e clínicas entre os grupos doença primária renal (DPR) e nefrosclerose hipertensiva (NH).

Variável	DPR (n = 28)	NH (n = 53)	p
Sexo masculino/feminino	16/12	37/16	0,25
Raça branca/não-branca	12 /16	26/27	0,59
História familiar de HA (%)	58	77	0,07
Idade (anos)	39,1 ± 12,5	42,6 ± 11,7	0,29
Tempo conhecido de HA (anos)	5,2 ± 6,5	8,2 ± 7,5	0,06
PAS (mmHg)	182 ± 37	182 ± 35	0,93
PAD (mmHg)	118 ± 28	116 ± 22	0,86
Categorias de HA			
PAD < 110mmHg (%)	46	49	0,82
PAD ≥ 110mmHg (%)	54	51	
Graus de retinopatia			
0 e II (%)	56	54	0,88
III e IV (%)	44	46	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,8 ± 4,5	25,2 ± 3,4	0,98
Creatinina sérica (mg/dL)	5,3 ± 3,8	3,3 ± 2,0	< 0,01*
Depuração de creatinina (mL/min)	29,2 ± 19,6	35,1 ± 18,6	0,22
PtU 24h (g)	1,5 ± 0,9	1,0 ± 1,0	0,03*
Presença de hematúria (%)	11	4	0,21
Hematócrito (%)	35,1 ± 7,6	40,3 ± 5,8	< 0,01*
Ácido úrico (mg/dL)	8,6 ± 2,5	8,3 ± 2,1	0,72
Colesterol total (mg/dL)	214 ± 43	213 ± 45	0,84
HDL-colesterol (mg/dL)	36 ± 12,0	37 ± 8,4	0,88
Tamanho renal (cm)	8,7 ± 1,3	9,8 ± 0,8	< 0,01*
Parede posterior do VE (mm)	11,2 ± 2,5	12,3 ± 2,6	0,13
Septo interventricular (mm)	11,6 ± 2,6	13,1 ± 2,7	0,05
MVE (g)	277 ± 120	336 ± 129	0,15

\* p < 0,05. Valores em média ± desvio-padrão; HA = hipertensão arterial; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; IMC: índice de massa corpórea; PtU 24h = proteinúria de 24 horas; HDL = lipoproteínas de alta densidade; VE = ventrículo esquerdo; MVE = massa do ventrículo esquerdo.



**Figura 20.1** – Proteinúria de 24 horas nos grupos nefrosclerose hipertensiva (NH) e doença primária renal (DPR). As barras horizontais representam os valores médios.

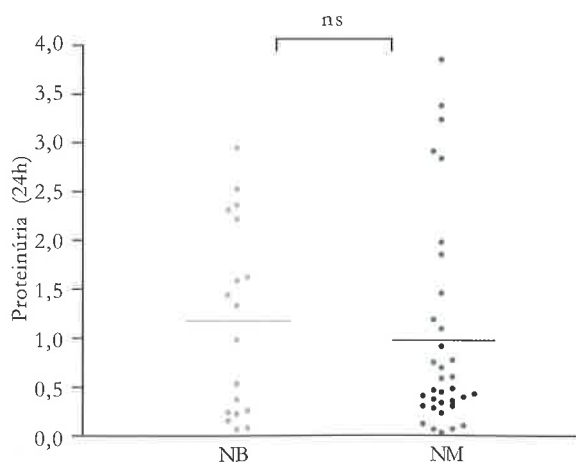


**Figura 20.2** – Pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) nos subgrupos nefrosclerose benigna (NB) e nefrosclerose maligna (NM). As barras horizontais representam os valores médios.

**Tabela 20.3** – Comparação das características demográficas e clínicas entre os subgrupos nefrosclerose benigna (NB) e nefrosclerose maligna (NM).

Variável	NB (n = 18)	NM (n = 35)	p
Sexo masculino/feminino	16/2	21/14	0,03*
Raça branca/não-branca (%)	44/56	51/49	0,63
História familiar de HA (%)	72	80	0,55
Idade (anos)	48,1 ± 9,2	39,8 ± 12,0	0,01*
Tempo conhecido de HA (anos)	8,9 ± 7,9	7,9 ± 7,4	0,56
PAS (mmHg)	172 ± 36	188 ± 33	0,06
PAD (mmHg)	109 ± 22	121 ± 21	0,02*
Categorias de HA			
PAD < 110mmHg (%)	72	37	0,01*
PAD ≥ 110mmHg (%)	28	63	
Graus de retinopatia			
I e II (%)	75	44	0,04
III e IV (%)	25	56	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,2 ± 2,1	24,3 ± 4,1	0,13
Creatinina sérica (mg/dL)	2,3 ± 0,8	3,8 ± 2,3	< 0,01*
Depuração de creatinina (mL/min)	41,3 ± 18,7	31,2 ± 17,8	0,11
PtU 24h (g)	1,1 ± 0,9	0,9 ± 1,0	0,58
Presença de hematúria (%)	–	6	–
Hematócrito (%)	42,7 ± 5,0	39,1 ± 5,9	0,06
Ácido úrico (mg/dL)	7,7 ± 1,7	8,7 ± 2,2	0,12
Colesterol total (mg/dL)	217,0 ± 36,4	210,9 ± 49,4	0,17
HDL-colesterol (mg/dL)	35,5 ± 6,8	39,0 ± 9,2	0,13
Tamanho renal (cm)	10,0 ± 1,0	9,6 ± 0,6	0,03*
Parede posterior do VE (mm)	11,8 ± 9,6	12,6 ± 2,3	0,14
Septo interventricular (mm)	12,5 ± 3,0	13,4 ± 2,6	0,15
MVE (g)	303 ± 132	357 ± 126	0,17

\* p < 0,05. Valores em média ± desvio-padrão. HA = hipertensão arterial; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; IMC = índice de massa corpórea; PtU 24h = proteinúria de 24 horas; HDL = lipoproteínas de alta densidade; VE = ventrículo esquerdo; MVE = massa do ventrículo esquerdo.



**Figura 20.3** – Proteinúria de 24 horas nos subgrupos nefrosclerose benigna (NB) e maligna (NM). As barras horizontais representam os valores médios.

filtração glomerular e esclerose glomerular. O aumento da pressão intraglomerular em hipertensos poderia também ocorrer por falha no mecanismo de auto-regulação renal, com diminuição da resistência da arteríola aferente e transmissão da hipertensão sistêmica para o glomérulo<sup>31</sup>.

Estudos em ratos espontaneamente hipertensos<sup>31,33</sup> mostram que, na fase inicial da hipertensão, apesar da grande elevação da pressão arterial, a pressão do capilar glomerular permanece normal devido a um mecanismo de auto-regulação eficiente, com vasoconstrição da arteríola aferente e limitação da lesão renal. Já em ratos espontaneamente hipertensos com idade mais avançada, foi observada uma diminuição da resistência da arteríola aferente, elevação da pressão no capilar glomerular e aceleração da lesão glomerular<sup>33</sup>.

Essas observações em ratos espontaneamente hipertensos têm sido comparadas à hipertensão essencial em humanos, cujo mecanismo de autorregulação renal eficiente tem sido utilizado para explicar a ausência de lesão renal significativa na maioria dos hipertensos essenciais. Em ratos Dahl sal-sensíveis, outro modelo de HA geneticamente mediada<sup>31,34</sup>, observa-se, como característica, diminuição da resistência da arteríola aferente, resultando em exposição do glomérulo à hipertensão sistêmica.

Por outro lado, em modelos experimentais de HA induzida, como o modelo DOCA (acetato de deoxicorticosterona) – sal em ratos<sup>35</sup> –, e o modelo de Goldblatt, “dois-rins e um-clipe”<sup>36</sup>, a redução da resistência da arteríola aferente também ocorre, predispondo à lesão glomerular em vigência de hipertensão. Por sua vez, estudos em humanos têm descrito lesões de GESF em rins de pacientes com hipertensão renovascular, tanto no rim isquêmico como no rim contralateral<sup>37,38</sup>. Esses estudos sugerem a participação de mecanismos hemodinâmicos na patogênese da GESF, considerada secundária à hipertensão. Embora os modelos de hipertensão induzida não sejam o ideal para se estudar os efeitos da HA de longa data, destacam, porém, a hipertensão intraglomerular como fator importante na lesão renal progressiva.

Todavia, resultados diferentes foram obtidos em outros estudos. Feld et al.<sup>39</sup>, estudando, por um período de dois anos, ratos espontaneamente hipertensos tratados com anti-hipertensivos e pressão arterial controlada, não encontraram diferenças significativas entre as alterações vasculares e glomerulares do grupo de hipertensos tratados quando comparado ao grupo dos não-tratados, sugerindo que as lesões não foram dependentes da hipertensão. Vale ressaltar que nesse estudo não foram realizadas medidas de pressão intraglomerular. Sterzel et al.<sup>40</sup>, em um elegante estudo longitudinal baseado em avaliação funcional (micropunção) e morfológica, em ratos Dahl sal-sensíveis, não encontraram correlação entre o aumento da pressão intraglomerular e as alterações glomerulares. Nesse estudo, as alterações glomerulares observadas à microscopia eletrônica foram precoces e precederam o desenvolvimento da hipertensão. Entretanto, as lesões vasculares e glomerulares foram agravadas pelo desenvolvimento da hipertensão<sup>40</sup>. Os estudos de Feld et al.<sup>39</sup> e Sterzel et al.<sup>40</sup> contrapõem-se à hipótese de que as alterações glomerulares (glomerulosclerose) sejam decorrentes do aumento da pressão intraglomerular e os autores sugerem que essas podem resultar de um defeito genético.

Uma vez que medidas da pressão do capilar glomerular não são uniformes nos vários modelos experimentais, outros mecanismos podem estar envolvidos na lesão glomerular atribuída à hipertensão, como lesão da célula endotelial<sup>41</sup>, lesão da célula epitelial<sup>42</sup>, fluxo aumentado de macromoléculas pelo mesângio<sup>43</sup>, anormalidades metabólicas associadas à hipertensão e aterosclerose<sup>44,45</sup>.

Atualmente, além das duas hipóteses que fundamentam a lesão glomerular como base para a insuficiência renal secundária à HA, novas evidências apontam a participação da fibrose tubulointersticial como evento importante, senão primário, na diminuição progressiva da função renal na nefroesclerose<sup>41,46</sup>. Assim, Mai et al., em importante estudo<sup>47</sup>, utilizando o modelo experimental de hipertensão “dois-rins e um-clipe” em ratos, focalizaram as alterações induzidas pela hipertensão (rím não-clipado) no compartimento tubulointersticial. Seus resultados mostram um envolvimento inicial do interstício – com proliferação de células tubulares, recrutamento de células mononucleares, como também depósito de colágeno e fibronectina – precedendo a lesão glomerular. Esses autores sugerem que o envolvimento inflamatório tubulointersticial, na hipertensão, é primário e não secundário à lesão glomerular. O estímulo inicial para o infiltrado celular pode ser a lesão da célula endotelial por meio da lesão mecânica induzida pela hipertensão, o que é defendido por Luft e Haller<sup>41</sup>.

Entretanto, a isquemia crônica pode também ter um papel relevante nas alterações tubulointersticiais induzidas pela hipertensão<sup>46,48</sup>. Por exemplo, fibrose tubulointersticial tem sido descrita em rins clipados na hipertensão experimental<sup>48</sup> e em humanos com estenose importante da artéria renal<sup>37</sup>. Além disso, a HA também induz à obliteração dos capilares pós-glomerulares<sup>49</sup> e, conseqüentemente, à isquemia tubular. Truong et al.<sup>48</sup>, estudando os efeitos da isquemia renal crônica em ratos submetidos a clampeamento unilateral da artéria renal, observaram que a isquemia altera a expressão de antígenos na superfície de células tubulares e induz ao aparecimento de abundante infiltrado inflamatório crônico, com preservação da estrutura glomerular. Portanto, a isquemia crônica produzida por alterações de grandes ou pequenos vasos, como na nefroesclerose, induziria tanto alterações glomerulares como tubulointersticiais. Adicionalmente, o fluxo aumentado de proteínas pelo mesângio<sup>43,50</sup> poderia resultar em aumento no fluxo urinário de proteínas, resultando em exagerada reabsorção de proteínas no túbulo proximal com subseqüente lesão tubulointersticial.



É importante ressaltar que recentemente vários mecanismos intermediários no processo de cicatrização renal foram descobertos, ampliando o conhecimento fisiopatológico da progressão das doenças renais<sup>51,52</sup>, em especial a participação de citocinas e os fatores de crescimento. O papel de substâncias vasoativas, tais como angiotensina II (AII) e endotelina, que participam na regulação da hemodinâmica sistêmica e local, tem sido valorizado na progressão das doenças renais, por meio de seus efeitos proliferativos e fibrogênicos, seja por uma ação direta ou modulada por outros fatores de crescimento como o fator de crescimento transformador (TGF- $\beta$ ) e o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF)<sup>53,54</sup>. Assim, Su et al.<sup>55</sup> observaram que, em paredes de artérias mesentérica e carótida de ratos, a infusão de AII induz à proliferação de células de músculo liso, independente dos efeitos da AII na pressão arterial. Tamaki et al.<sup>56</sup>, por sua vez, estudando ratos Dahl sal-sensíveis com HA grave induzida por dieta rica em sal, relataram a associação entre a lesão hipertensiva em vasos e glomérulos e o aumento da expressão de TGF- $\beta$ -1, sugerindo sua participação nesse modelo. Já Porreca et al.<sup>57</sup> observaram aumento da atividade do TGF- $\beta$  em monócitos de sangue periférico de pacientes hipertensos com hipertrofia miocárdica e espessamento miointimal da carótida, sugerindo a participação do TGF- $\beta$  oriundo de macrófagos e monócitos na doença hipertensiva cardiovascular.

Substâncias vasoativas liberadas pelo endotélio também podem estar envolvidas na patogênese da nefrosclerose. Dessa forma, Ono et al.<sup>58</sup>, estudando os efeitos agudos a longo prazo da L-arginina em ratos espontaneamente hipertensos, avaliados com 85 semanas de idade em que a nefrosclerose naturalmente ocorreria, observaram grande melhora histológica e da função renal em ratos tratados com L-arginina por três semanas. No que se refere a estudos em humanos, Higashi et al.<sup>59</sup>, avaliando a função endotelial em hipertensos comparados com normotensos, observaram uma menor resposta vasodilatadora à infusão de L-arginina em hipertensos. A disfunção endotelial foi independente para hipertensão e idade e pelo menos em parte está relacionada à diminuição da produção de óxido nítrico.

Assim, a amostra supracitada de estudos sugere que substâncias vasoativas, envolvidas na patogênese da hipertensão essencial, podem também contribuir para o desenvolvimento progressivo de lesões vasculares, glomerulares e tubulointersticiais crônicas descritas na nefrosclerose.

## CONCLUSÕES

Nefrosclerose hipertensiva, em suas formas benigna e maligna, pode promover o desenvolvimento de insuficiência renal crônica. Portanto, mesmo sendo baixo o risco individual de pacientes hipertensos desenvolverem insuficiência renal, devido à alta prevalência de hipertensão na população, isso pode resultar em um número considerável de pacientes hipertensos que irão desenvolver IRCT e necessitar de terapia renal substitutiva ao longo do tempo.

Como a doença primária renal ainda ocorre em uma fração substancial de pacientes hipertensos com diminuição da função renal, a biópsia renal é imprescindível para o diagnóstico definitivo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. HELMCHEN U, WENZEL UO: Benign and malignant nephrosclerosis and renovascular disease, in *Renal Pathology: with Clinical and Functional Correlations* (2<sup>nd</sup> ed), edited by Tisher CC, Brenner BM, Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1994, pp 1201-1236.
2. MALHEIROS DMAC, SALDANHA LB: Nefrosclerose hipertensiva - visão do patologista. *HiperAtivo* 4:248-252, 1998.
3. FREEDMAN BI, ISKANDAR SS, BUCKALEW Jr VM, et al: Renal biopsy findings in presumed hypertensive nephrosclerosis. *Am J Nephrol* 14:90-94, 1994.
4. FREEDMAN BI, ISKANDAR SS, APPEL RG: The link between hypertension and nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis* 25:207-221, 1995.
5. ZUCCHETTI P, ZUCCALA A: Can we accurately diagnose nephrosclerosis? *Nephrol Dial Transplant* 10(Suppl 6):2-5, 1995.
6. US. Renal Data System: *USRDS 1997 Annual Data Report*, Bethesda, MD. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, 1997.
7. SCHLESSINGER SD, TANKERSLEY MR, CURTIS JJ: Clinical documentation of end-stage renal disease due to hypertension. *Am J Kidney Dis* 23:655-660, 1994.
8. KITTYAKARA C, GUZMAN NJ: Malignant hypertension and hypertensive emergencies. *J Am Soc Nephrol* 9:133-142, 1998.
9. NOLAN CH, LINAS SL: Malignant hypertension and other hypertensive crises, in *Diseases of Kidney* (6<sup>th</sup> ed), edited by Schrier RW, Gottschalk CW, Boston, Little, Brown and Company, 1997, pp 1475-1554.
10. LIP GY, BEEVERS M, BEEVERS G: The failure of malignant hypertension to decline: a survey of 24 years' experience in a multi-racial population in England. *J Hypertens* 12:1297-1305, 1994.
11. VALDERRÁBANO F, GÓMEZ-CAMPDERÁ F, JONES EHP: Hypertension as cause of end-stage disease: Lessons from international registries. *Kidney Int* 54(Suppl 68):60-66, 1998.
12. D'AMICO G: Comparability of the different registries on renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 25:113-118, 1995.
13. LI L: End-stage renal disease in China. *Kidney Int* 49:287-301, 1996.
14. MAZZUCHI N, SCHWEDT E, FERNANDEZ JM, et al: Latin American Registry of dialysis and renal transplantation: 1993 annual dialysis data report. *Nephrol Dial Transplant* 12:2521-2527, 1997.

15. MINISTÉRIO DA SAÚDE: Assistência médica ao paciente com doença renal crônica, Brasília, Brasil, 1997 (Relatório).
16. STEWART JH, DISNEY AP, MATHEW TH: Trends in the incidence of end-stage renal failure due to hypertension and vascular disease in Australia, 1972-1991. *Aust N Z J Med* 24:696-700, 1994.
17. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 24:2413-2446, 1997.
18. MOUNTOKALAKIS TD: The renal consequences of arterial hypertension. *Kidney Int* 51:1639-1653, 1997.
19. FERNEGER TV, KLAG MJ, FELDMAN HI, et al: Projections of hypertension-related renal disease in middle-aged residents of the United States. *JAMA* 269:1272-1277, 1993.
20. ROSTAND SG, BROWN G, KIRK KA, et al: Renal insufficiency in treated essential hypertension. *N Engl J Med* 320:684-688, 1989.
21. MADHAVAN S, STOCKELL D, COHEN H, et al: Renal function during antihypertensive treatment. *Lancet* 345:749-751, 1995.
22. KLAG MJ, WHELTON PK, RANDALL BL, et al: Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 334:13-18, 1996.
23. FARRINGTON DA, LEVINSON DA, GREENWOOD RN, et al: Renal biopsy in patients with unexplained renal impairment and normal size. *Q J Med* 263:221-233, 1989.
24. INNES A, JOHNSTON PA, MORGAN AG, et al: Clinical features of benign hypertensive nephrosclerosis at time of renal biopsy. *Q J Med* 86:271-275, 1993.
25. ZUCCHETTI P, ZUCCALA A: Recent data on hypertension and progressive renal disease. *J Hum Hypertens* 10:679-682, 1996.
26. FOGO A, BREYER JA, SMITH MC, et al: Accuracy of diagnosis of hypertensive nephrosclerosis in African Americans: a report from the African American Study of Kidney Disease (AASK) Trial. AASK Pilot Study Investigators. *Kidney Int* 51:244-252, 1997.
27. CAETANO ERSP, ZATZ R, SALDANHA LB, et al: Hypertensive nephrosclerosis as a relevant cause of chronic renal failure. *Hypertension* 38:171-176, 2001.
28. RITZ E, FLISER D, SIEBELS M: Pathophysiology of hypertensive renal damage. *Am J Hypertens* 6:241-244, 1993.
29. BRENNER BM, MEYER TW, HOSTETER TH: Dietary protein intake and the progressive nature of the 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.
30. HARVEY JM, HOWIE AJ, LEE SJ, et al: Renal biopsy findings in hypertensive patients with proteinuria. *Lancet* 340:1435-1436, 1992.
31. HAYASHI K, EPSTEIN M, SARUTA T: Altered myogenic responsiveness of the renal microvasculature in experimental hypertension. *J Hypertens* 14:1387-1401, 1996.
32. FELD LG, VAN LIEW JB, GALASKE RG, et al: Selectivity of renal injury and proteinuria in the spontaneously hypertensive rat. *Kidney Int* 12:332-343, 1977.
33. IVERSEN BM, SEKSE I, OFSTAD J: Resetting of renal blood flow autoregulation in spontaneous hypertensive rats. *Am J Physiol* 252:480-486, 1987.
34. TAKENAKA T, FORSTER H, DE MICHELI A, et al: Impaired myogenic responsiveness of renal microvessels in Dahl salt-sensitive rats. *Circ Res* 71:471-480, 1992.
35. MOORE LC, SCHNERMANN J, YARIMIZU S: Feedback mediation of SNGFR autoregulation in hydropenic and DOCA- and salt-loaded rats. *Am J Physiol* 237: F63-F74, 1979.
36. INSCHO EW, CARMINES PK, COOK AK, et al: Afferent arteriolar responsiveness to altered perfusion pressure in renal hypertension. *Hypertension* 15:748-752, 1990.
37. THADHANI R, PASCUAL M, NICKELEIT V, et al: Preliminary description of focal segmental glomerulosclerosis in patients with renovascular disease. *Lancet* 347:231-233, 1996.
38. ALKHUNAIZI AM, CHAPMAN A: Renal artery stenosis and unilateral focal and segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 29:936-941, 1997.
39. FELD LG, VAN LIEW JB, BRENTJENS JR, et al: Renal lesions and proteinuria in the spontaneously hypertensive rat made normotensive by treatment. *Kidney Int* 20:606-614, 1981.
40. STERZEL RB, LUFT FC, GAO Y, et al: Renal disease and the development of hypertension in salt-sensitive Dahl rats. *Kidney Int* 33:1119-1129, 1988.
41. LUFT FC, HALLER H: Hypertension-induced renal injury: is mechanically mediated interstitial inflammation involved? *Nephrol Dial Transplant* 10:9-11, 1995.
42. KRIZ W: Evolving role of the podocyte in chronic renal failure. *Kidney Blood Press Res* 20:180-183, 1997.
43. ABBATE M, BENIGNI A, BERTANI T, et al: Nephrotoxicity of increased glomerular protein traffic. *Nephrol Dial Transplant* 14:304-312, 1999.
44. TOLINS JP, STONE BG, RAIJ L: Interactions of hypercolesterolemia and hypertension in initiation of glomerular injury. *Kidney Int* 41:1254-1261, 1992.
45. HOTTA O, TAGUMA Y, CHIBA S, et al: Possible relationship between hyperinsulinemia and glomerular hypertrophy in nephrosclerosis. *Ren Fail* 18:271-278, 1996.
46. LUKE RG: Hypertensive nephrosclerosis: pathogenesis and prevalence. Essential hypertension is an important cause of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 14:2271-2278, 1999.
47. MAI M, GEIGER H, HILGERS KF, et al: Early interstitial changes in hypertension-induced renal injury. *Hypertension*, 22:754-765, 1993.
48. TRUONG LD, FARHOOD A, TASBY J, et al: Experimental chronic renal ischemia: morphologic and immunologic studies. *Kidney Int* 41:1676-1689, 1992.
49. BOHLE A, MACKENSEN-HAEN S, WEHRMANN M: Significance of postglomerular capillaries in the pathogenesis of chronic renal failure. *Kidney Blood Press Res* 19:191-195, 1996.
50. EDDY AA: Interstitial nephritis induced by protein-overload proteinuria. *Am J Pathol* 135:719-733, 1989.
51. ZATZ R: Haemodynamically mediated glomerular injury: the end of a 15-years-old controversy? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 5:468-475, 1996.
52. REMUZZI G, RUGGENENTI P, BENIGNI A: Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 51:2-15, 1997.
53. EGIDO J: Vasoactive hormones and renal sclerosis. *Kidney Int* 49:578-597, 1996.
54. MATSUSAKA T, HYMES J, ICHIKAWA I: Angiotensin in progressive renal diseases: theory and practice. *J Am Soc Nephrol* 7:2025-2043, 1996.
55. SU EJ, LOMBARDI DM, SIEGAL J, et al: Angiotensin II induces vascular smooth muscle cell replication independent of blood pressure. *Hypertension* 31:1331-1337, 1998.
56. TAMAKI K, OKUDA S, NAKAYAMA M, et al: Transforming growth factor- $\beta$ 1 in hypertensive renal injury in Dahl salt-sensitive rats. *J Am Soc Nephrol* 7:2578-2589, 1996.
57. PORRECA E, Di FEBBO C, MINCIONE G, et al: Increased transforming growth factor- $\beta$  production and gene expression by peripheral blood monocytes of hypertensive patients. *Hypertension* 30(1 Pt1):134-139, 1997.
58. ONO H, ONO Y, FROHLICH E: L-Arginine reverses severe nephrosclerosis in aged spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 17:121-128, 1999.
59. HIGASHI Y, OSHIMA T, OZONO R, et al: Aging and severity of hypertension attenuate endothelium-dependent renal vascular relaxation in humans. *Hypertension* 30(2 Pt1):252-258, 1997.

# ANÁLISE CRÍTICA DAS DIETAS RECOMENDADAS NAS DIVERSAS FASES DA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

Miguel Carlos Riella  
Cristina Martins



## INTRODUÇÃO

A desnutrição é um determinante forte e direto do prognóstico de pacientes com insuficiência renal crônica (IRC). Embora existam vários fatores metabólicos influenciando a deterioração do estado nutricional desses pacientes, a dieta tem, sem dúvida, um papel crucial. Ao analisar os aspectos da dieta, tanto antes como após o início da terapia dialítica (hemo ou diálise peritoneal), algumas questões devem ser consideradas, como:

- A dieta causa desnutrição ou alterações metabólicas?
- A dieta pode recuperar o estado nutricional de desnutridos e melhorar ou manter as anormalidades metabólicas?
- A adequacidade da dieta e sua aderência pelo paciente foram avaliadas e monitorizadas?
- Alguma restrição alimentar alterou a taxa de perda da função renal?

O objetivo desse capítulo é delinear, de maneira sintética, o impacto da dieta nas diversas fases da IRC.

## PRÉ-DIÁLISE

A nutrição na fase pré-diálise da IRC tem como objetivo retardar a progressão da doença, reduzir a toxicidade urêmica e manter ou recuperar o estado nutricional dos pacientes.

As maiores problemáticas da dieta nessa fase são a quantidade e a qualidade da oferta protéica e quando iniciar o controle alimentar.

Sem dúvida, a quantidade recomendada de todos os nutrientes não pode ser negligenciada (Quadro 21.1), principalmente em quilocalorias. Por exemplo, é importante o fato que, conforme a IRC progride, a ingestão calórica dos pacientes tende a diminuir<sup>2</sup>.

## QUANTIDADES DAS PROTEÍNAS NA DIETA

Há muito se tem conhecimento de que uma dieta hipoprotéica pode melhorar os sintomas urêmicos e prevenir ou tratar algumas de suas complicações. Estudos mais recentes relatam que essa dieta pode também retardar a progressão da IRC.

Uma metanálise, incluindo 1.413 pacientes com IRC não-diabética e 108 diabéticos insulino-dependentes com IRC, avaliou apenas estudos randomizados, controlados e com acompanhamento superior a um ano<sup>3</sup>. Os resultados mostraram maior redução do risco de progressão da lesão renal (46%,  $p < 0,001$ ) nos diabéticos recebendo uma dieta hipoprotéica.

Outra metanálise avaliou seis estudos, que totalizavam 890 pacientes não-diabéticos, randomizados e acompanhados durante um ano<sup>4</sup>. Em cinco dos seis estudos, o número de mortes “renais” foi menor no grupo com dieta hipoprotéica do que no controle. No grupo com dieta hipoprotéica, o risco de morte “renal” foi de 0,54, ou seja, 46% a menos de probabilidade de desenvolver insuficiência renal.

**Quadro 22.1** – Recomendações nutricionais diárias na pré-diálise<sup>1</sup>.

Quilocalorias (kcal/kg) Manutenção de peso	35
Proteína (g/kg) Repleção e diabéticos com IRC	0,8-1,0
Manutenção	0,6-0,8 (60-80% AVB) ou 0,3 + suplementação com aminoácidos essenciais (0,3) ou 0,3 + suplementação com cetoácidos (0,3)
Carboidratos (oral)	50-65% do total de quilocalorias
Lípides	25-35% ou o restante das quilocalorias estimadas
Sódio (g)	1-3 (individualizado para pressão arterial e edema)
Potássio (g)	Individualizado, usualmente sem necessidade de restrição
Líquido	Normalmente sem necessidade de restrição
Fósforo (mg)	800 ou $\leq 10\text{mg/kg/dia}$
Cálcio (mg)	1.000-1.500

E o que significa uma dieta hipoprotéica? Partindo da referência que aproximadamente 0,8g/kg/dia (Recommended Dietary Allowances – RDA, 1989) é a quantidade necessária de proteínas para manter o balanço nitrogenado da maioria da população, qualquer quantidade abaixo desse nível é considerada hipoprotéica. Vários estudos em pacientes com IRC sugerem que a ingestão protéica pode ser reduzida com segurança para 0,6g/kg/dia (dieta convencional com alimentos mistos), ou mesmo para 0,3g/kg/dia se suplementada com uma mistura de aminoácidos essenciais ou cetoácidos<sup>5-7</sup>. No caso da dieta hipoprotéica mista, com alimentos convencionais, para assegurar uma oferta satisfatória de aminoácidos essenciais, dois terços da proteína ingerida devem ser de alto valor biológico (principalmente fontes de origem animal, como ovos, carne e leite).

Tanto os aminoácidos essenciais como os cetoácidos estão disponíveis no mercado (por exemplo Ketosteril<sup>®</sup>), porém o custo de ambos ainda é uma grande limitação.

No passado, acreditava-se que as dietas poderiam ser mais hipoprotéicas e que o nitrogênio proveniente da degradação da uréia poderia ser reutilizado na síntese de aminoácidos. O objetivo primário dessa recomendação protéica era controlar a uremia. Sabe-se hoje, entretanto, que o nitrogênio proveniente da uréia não contribui significativamente para a síntese protéica na uremia<sup>8</sup>.

Quanto à eficácia de uma dieta muito hipoprotéica (0,3g/kg/dia), suplementada com aminoácidos essenciais, estudos<sup>8</sup> mostram melhora dos sintomas urêmicos, manutenção do estado nutricional e balanço nitrogenado positivo por longos períodos de tempo. Porém, acredita-se que essas

dietas, quando baseadas nas necessidades de aminoácidos dos indivíduos normais, não sejam adequadas para pacientes com IRC. Isso porque alguns aminoácidos se tornam *condicionalmente* essenciais na uremia. Por exemplo, a tirosina, que não é um aminoácido essencial, tem sua síntese alterada na uremia, sugerindo a necessidade de suplementação. O mesmo se aplica à histidina: sua falta na uremia acarreta um balanço nitrogenado negativo, além de mal-estar e *rash* cutâneo. Da mesma forma, a serina sintetizada basicamente no rim deve ser suplementada, já que se apresenta usualmente reduzida em indivíduos urêmicos<sup>8</sup>. Novas composições de aminoácidos têm sido estudadas para a suplementação desses pacientes, porém muita pesquisa ainda é necessária nessa área.

Vários estudos também comprovam a eficácia da dieta muito hipoprotéica (0,3g/kg/dia) suplementada com cetoácidos na redução dos sintomas urêmicos e manutenção dos parâmetros nutricionais. Além disso, essa combinação parece melhorar o hiperparatireoidismo secundário<sup>9</sup> e a acidose metabólica. Com o controle da acidose metabólica ocorre diminuição do catabolismo protéico e conseqüente melhora do balanço nitrogenado. Também, as dietas suplementadas com cetoácidos parecem beneficiar o metabolismo da glicose desses pacientes.

É importante lembrar que a suplementação com aminoácidos essenciais ou cetoácidos só funciona se o paciente aderir à dieta muito restrita em proteínas (0,3g/kg/dia). No caso de uma ingestão protéica maior, os suplementos são simplesmente oxidados, ou seja, utilizados como fonte calórica<sup>8</sup>. Para qualquer modalidade de restrição

protéica, entretanto, é essencial uma oferta energética adequada, para se evitar o balanço nitrogenado negativo e a deficiência nutricional.

A aderência do paciente é geralmente a maior dificuldade prática, pois a dieta deve ser transformada em vegetariana, e ainda exige cuidados com a inclusão de certos vegetais, como as leguminosas.

### Estudo MDRD (The Modification of Diet in Renal Disease Study)<sup>10</sup>

Esse foi um grande estudo multicêntrico e randomizado que teve como objetivo avaliar, finalmente, a influência das dietas hipoprotéicas na progressão da IRC. Um critério levado em consideração foi a pressão arterial. Foram utilizadas drogas anti-hipertensivas, inclusive os inibidores da enzima conversora, e os diabéticos foram excluídos do estudo.

No grupo A, com 585 pacientes e taxa de filtração glomerular entre 25 e 55ml/minuto, os indivíduos foram aleatoriamente designados para uma dieta hipoprotéica convencional (0,58g/kg/dia) ou para uma usual contendo 1,3g/kg/dia de proteína.

No grupo B ficaram 255 pacientes com taxa de filtração glomerular entre 13 e 24ml/minuto. Nesse grupo, os indivíduos foram aleatoriamente colocados em uma dieta hipoprotéica convencional (0,58g/kg/dia) ou em uma muito hipoprotéica (0,28g/kg/dia), suplementada com cetoácidos.

Os pacientes foram acompanhados em média por 2,2 anos. Os resultados mostraram aderência razoavelmente boa à dieta. Não houve variação no declínio da função renal entre os grupos (considerando dieta e pressão arterial). Porém, no grupo com IRC moderada (grupo A), houve declínio mais lento da função renal após o quarto mês de instituição da dieta hipoprotéica. No grupo com IRC avançada (grupo B), não houve diferença das duas dietas sobre o declínio da função renal. Também foi observado que, em pacientes com proteinúria maior que 1g/dia, houve atraso significativo na progressão da IRC quando a pressão arterial foi rigidamente controlada.

No grupo B (IRC avançada), a ingestão protéica variou muito, sendo que alguns pacientes ingeriram quantidades similares àquelas do grupo A. Em uma análise secundária do estudo foram feitas correlações entre a quantidade de proteína ingerida e a taxa de declínio da função renal<sup>11,12</sup>. Os resultados revelaram que uma redução da ingestão protéica igual ou superior a 0,2g/kg/dia foi associada com declínio mais lento da taxa de filtração glomerular. Então, um paciente com um declínio da taxa de filtração glomerular 29% mais lento prolongaria em 41% o tempo de início da diálise.

Em conclusão, esse estudo, infelizmente, parece não esclarecer bem os benefícios de uma dieta hipoprotéica em torno de 0,6-0,7g/kg/dia. Em geral, parece que a restrição protéica pode retardar a diálise por vários anos, mas isso pode significar um grande esforço para alguns pacientes. Esses pontos devem ser balanceados no momento da decisão de prescrever ou não a restrição protéica.

### QUALIDADE DAS PROTEÍNAS NA DIETA

Além da quantidade da proteína recomendada, a fonte pode também ser importante para a progressão da IRC. As proteínas animais, comparadas às vegetais, parecem influenciar adversamente a taxa de filtração glomerular e a progressão da doença renal.

Um estudo em diabéticos avaliou as respostas renal, metabólica e hormonal da ingestão protéica animal *versus* vegetal<sup>13</sup>. Os indivíduos receberam principalmente proteínas de origem animal (1,1g/kg/dia; 70% animal e 30% vegetal) durante quatro semanas, e depois passaram para outro período de quatro semanas, com ingestão protéica exclusivamente vegetal (0,95g/kg/dia). A taxa de filtração glomerular e o fluxo plasmático renal foram significativamente mais baixos com a proteína vegetal.

A soja tem sido sugerida, em vários estudos, como fonte protéica que melhor atrasa a progressão da doença renal. Em um estudo em nosso Centro (Clínica de Doenças Renais de Curitiba), foi avaliado o efeito hemodinâmico renal de uma carga de 70 gramas de proteína de diferentes fontes (carne de gado, frango, peixe, albumina do ovo e soja) sobre a taxa de filtração glomerular de indivíduos normais<sup>14</sup>. Os resultados mostraram que a carne vermelha aumentou significativamente o *clearance* de creatinina, quando comparado o período inicial com os tempos pós-ingestão. Também, a carne vermelha teve *clearances* de creatinina renal elevados por tempo mais prolongado do que os demais tipos de proteínas utilizados. A soja foi a única fonte protéica que não teve aumento significativo no *clearance* de creatinina nesses indivíduos.

Soroka et al.<sup>15</sup> compararam o efeito de uma dieta vegetariana relativamente pobre em proteínas (0,75g/kg/dia), e com base na soja, com outra também contendo 0,75g/kg/dia de proteínas, porém de origem animal. A duração do estudo foi de seis meses para cada dieta (*crossover*). Os resultados mostraram melhor taxa de aderência à dieta vegetariana, porém não houve diferença entre a média da taxa de filtração glomerular, que não mudou durante o ano todo do estudo. O estado

nutricional, avaliado pela antropometria e exames laboratoriais, foi similar em ambas as dietas. Esse estudo, portanto, mantém a questão se realmente é a quantidade ou também a qualidade da proteína que possui menor influência na progressão da IRC.

Os mecanismos envolvidos no fato de a proteína afetar a função renal normal e a progressão da IRC ainda não estão bem esclarecidos. Tem sido sugerido que a composição de aminoácidos da proteína pode estar envolvida nessa resposta. Existem, também, muitas limitações quanto às metodologias utilizadas para avaliar o papel de diferentes tipos de proteínas no desenvolvimento e progressão da IRC. Pelo fato de os estudos terem mantido a quantidade da proteína próxima à "usual", ainda não está claro se a redução na sua quantidade total teria o mesmo efeito. De qualquer forma, uma dieta vegetariana, se adequadamente implementada, pode ser uma alternativa segura e viável em substituição à dieta contendo proteína animal.

#### INÍCIO DO CONTROLE ALIMENTAR

A recomendação de quando iniciar, assim como quanto prescrever de proteínas para os pacientes com IRC, é baseada nos seguintes critérios<sup>8</sup>:

- Grau da IRC.
- Presença de progressão da IRC.
- Nível de proteinúria.
- Uso ou não de glicocorticóides.

**Insuficiência renal crônica discreta (taxa de filtração glomerular maior que 60mL/minuto)** – esses pacientes geralmente apresentam creatinina sérica em torno de 2mg/dL. Não é recomendada a redução na ingestão protéica, a não

ser que haja sinais de progressão da IRC. O objetivo nessa fase é controlar a pressão arterial e outros fatores, como a hiperlipidemia.

**Insuficiência renal crônica moderada (taxa de filtração glomerular entre 25 e 60mL/minuto)** – é geralmente recomendado iniciar uma dieta com 0,6-0,8g/kg/dia de proteínas, sendo <sup>2</sup>/<sub>3</sub> de alto valor biológico (carne, peixe e ovos), juntamente com um controle rigoroso da pressão arterial. Para aqueles diabéticos com IRC, é recomendada uma ingestão protéica de 0,8-1g/kg/dia de proteína de alto valor biológico<sup>16</sup>. No caso de progressão da IRC na vigência dessa dieta hipoprotéica convencional em torno de 0,6g/kg/dia, pode ser recomendada uma dieta vegetariana (0,3g/kg/dia), suplementada com aminoácidos essenciais ou cetoácidos. A restrição de fósforo é essencial, mas felizmente isso se consegue facilmente com a restrição protéica.

**Insuficiência renal crônica avançada (taxa de filtração glomerular entre 5 e 25mL/minuto)** – ambas as dietas recomendadas para a IRC moderada podem ser indicadas nessa fase. Ambas reduzem os sintomas urêmicos e as complicações metabólicas da uremia e pode haver atraso no declínio da função renal residual. É importante lembrar que os pacientes com taxa de filtração glomerular maior que 10mL/min estão mais sujeitos à desnutrição.

#### HEMODIÁLISE

A aderência à dieta prescrita (Quadro 21.2) é usualmente o maior desafio para o paciente em hemodiálise (HD) e suas famílias. A dieta especial pode

**Quadro 21.2** – Recomendações nutricionais diárias na hemodiálise<sup>17</sup>.

Quilocalorias (kcal/kg)	
Manutenção de peso	32-38 (média 35)
Proteína (g/kg)	
Repleção	1,2-1,4
Manutenção	1,2 (50-80% AVB)
Carboidratos (oral)	50-60% do total de quilocalorias
Fibras (g)	20-25
Lípides	25-35% ou o restante das quilocalorias estimadas
Sódio (g)	1-3 (individualizado para pressão arterial, edema e ganho de peso interdialítico)
Potássio (g)	1-3
Líquido (mL)	500 + volume urinário de 24h
Fósforo (mg)	800-1.200
Cálcio (mg)	1.000-1.500

implicar mudanças significativas nos hábitos alimentares e no padrão comportamental do indivíduo. E, mesmo com aconselhamento nutricional adequado e freqüente, a ingestão alimentar pode ser insuficiente para muitos pacientes, principalmente para aqueles já desnutridos.

A maioria dos estudos que analisou o estado nutricional de pacientes em HD encontrou evidência de desnutrição calórico-protéica<sup>18-20</sup>. No National Cooperative Dialysis Study (NCDS)<sup>21</sup>, um dos primeiros e mais completos estudos demonstrando a correlação entre a desnutrição e o mau prognóstico em HD, o grupo de pacientes que apresentou as taxas mais baixas de catabolismo protéico (PCR), refletindo ingestão deficiente de proteínas, teve a maior prevalência de insucesso na terapia dialítica e na saída do programa. Esse mesmo grupo de pacientes também apresentou as maiores taxas de mortalidade dentro de 12 meses após o término do estudo. Outro estudo<sup>22</sup>, com mais de 12.000 pacientes em HD, identificou que a albumina sérica foi o indicador mais poderoso de mortalidade. O risco de morte dos pacientes com concentrações de albumina sérica abaixo de 2,5g/dL foi próximo a 20 vezes àqueles com 4,0 a 4,5g/dL. Um grande problema, entretanto, é identificar se a causa primária da redução dos níveis de albumina sérica é a ingestão alimentar deficiente, as perdas protéicas no procedimento dialítico, e aumento do catabolismo endógeno ou a inibição da síntese decorrente de processo inflamatório crônico.

A ingestão calórica adequada é um pré-requisito para a utilização eficiente da proteína ingerida e a manutenção ou repleção das reservas corpóreas de nutrientes. Vários estudos demonstraram que os pacientes em HD não possuem gasto energético maior do que os indivíduos normais, medido por meio da calorimetria indireta<sup>23,24</sup>. Portanto, de maneira geral, para os indivíduos clinicamente estáveis em HD, sedentários ou com atividade física leve, são recomendados de 32 a 38kcal/kg/dia, com média de 35kcal/kg, para manutenção de peso e balanço nitrogenado neutro, dependendo da atividade e da composição corpórea<sup>25</sup>. Um grande problema é que pode ser difícil para os pacientes alcançarem essa ingestão calórica recomendada. Vários estudos sugerem que a ingestão calórica dos pacientes em HD está abaixo da recomendada, e é mais comum e grave do que a ingestão protéica<sup>26,27</sup>. Em média, os pacientes ingerem 24 a 27kcal/kg/dia. Mesmo em estudos nos quais os pacientes foram acompanhados mais cuidadosamente por nutricionistas, a ingestão calórica diária média foi de  $22,8 \pm 8,8$ kcal/kg<sup>26</sup>. O

National Cooperative Dialysis Study<sup>21</sup> revelou que 23% dos pacientes estudados apresentavam ingestão calórico-protéica insuficiente.

A anorexia parece ser um dos fatores mais significativos da desnutrição em HD. Ela pode ocorrer devido à toxicidade urêmica, aos efeitos debilitantes da doença crônica, à depressão emocional e às enfermidades associadas, como infecções, que podem tanto reduzir o apetite como aumentar o catabolismo do paciente. A anorexia pode também ser atribuída às alterações na acuidade gustativa, talvez causada pela deficiência de zinco. Outros fatores são as restrições graves de sódio, potássio e líquidos, tornando a dieta pouco palatável e de difícil aderência. O uso crônico de múltiplos medicamentos pode competir com a ingestão alimentar e/ou promover redução do apetite, assim como conduzir à obstipação, à redução da motilidade gastrointestinal e às interações droga-nutriente.

As disfunções gastrointestinais, como náuseas, vômitos, gastrite, diarreia e obstipação, podem afetar a ingestão, a digestão e a absorção de nutrientes. A fadiga pós-diálise, os episódios hipotensivos intradialíticos e a necessidade freqüente de hospitalizações, devido a problemas intercorrentes, também podem prevenir a ingestão adequada de nutrientes.

Os fatores psicológicos são grandes, senão os maiores causadores da anorexia desses pacientes. O tratamento envolve mudanças no estilo de vida e ajustes em todos os aspectos da rotina do indivíduo. Também, as restrições financeiras e as condições de pobreza, comuns nessa população, podem dificultar diretamente a aquisição de alimentos. Um exemplo comum decorrente das limitações aquisitivas é a falta de próteses dentárias ou a dentição em más condições. De maneira similar, as deficiências físicas e mentais podem impedir seleção, compra, preparo e ingestão alimentar.

Diferente do energético, os requerimentos protéicos dos pacientes em HD parecem ser maiores do que para os indivíduos normais. Existem poucos estudos avaliando a necessidade protéica na HD de manutenção, e esses foram geralmente realizados com um número pequeno de pacientes, foram de curta duração e utilizaram marcadores nutricionais para avaliar a resposta clínica. Nenhum estudo prospectivo até o momento avaliou o efeito de diferentes níveis de ingestão protéica nas taxas de morbidade e mortalidade. Os estudos que analisaram a morbidade e a mortalidade foram retrospectivos e utilizaram a ingestão protéica alimentar, freqüentemente avaliada pela taxa de catabolismo protéico.

Os resultados de um estudo pequeno<sup>28</sup>, porém bem controlado, sugeriram que, para aqueles pacientes ingerindo aproximadamente 25 ou mesmo 35kcal/kg/dia, uma ingestão protéica de 1,1g/kg/dia pode não ser suficiente para manter o balanço nitrogenado positivo. Em um estudo retrospectivo<sup>29</sup>, com 98 pacientes não-diabéticos em HD, foi analisada a correlação entre a ingestão protéica alimentar, determinada pela taxa de aparecimento do nitrogênio protéico (PNA), a frequência e o número de dias de hospitalizações, e a taxa de mortalidade durante um período de 12 meses. Os pacientes foram divididos em quatro grupos, baseado na média da PNA: 0,63, 0,93, 1,02 e 1,2g/kg/dia. Os resultados mostraram que tanto a frequência de hospitalizações como a taxa de mortalidade foram inversamente correlacionadas com a ingestão protéica. A frequência e o número de dias de hospitalização e a taxa de mortalidade foram particularmente elevados em pacientes com uma PNA, de 0,63g/kg/dia. Portanto, a recomendação protéica em HD é de, no mínimo, 1,2g/kg/dia. As necessidades podem ser maiores, dependendo do nível de estresse e das necessidades metabólicas aumentadas. A qualidade da proteína também é importante, sendo recomendado 50 a 80% de alto valor biológico (AVB), assegurando a ingestão adequada de aminoácidos essenciais.

De maneira geral, os pacientes são orientados para restringir sódio na dieta, principalmente evitando alimentos enlatados e os processados. É essencial revisar continuamente os pontos importantes da dieta hipossódica com o paciente, pois a aderência pode diminuir significativamente com o tempo.

A não-aderência à restrição hídrica é outro grande problema para esses pacientes. Um estudo<sup>30</sup> mostrou que aqueles em programa de HD a longo prazo ( $\geq 10$  anos) apresentaram ganho de peso interdialítico (GPID) maior do que aqueles com menor tempo (um a três anos). Também foi mostrado que os homens ganham mais do que as mulheres, e o GPID declina com o avanço da idade. A não-aderência ao GPID recomendado pode ser devida a problemas na homeostasia do sódio e a fatores psicológicos, mas pode, também, ser em decorrência de uma recomendação de ingestão hídrica não-individualizada. O volume de excreção urinária é um bom guia para a recomendação da ingestão diária de líquidos. Essa recomendação é normalmente de 500mL mais o volume de urina de 24 horas. Em caso de clima quente (maior transpiração), febre e diarreia, recomenda-se aumentar a ingestão hídrica (por exemplo, 750mL mais o volume urinário diário). A ingestão

de líquidos também deve estar de acordo com o GPID desejável, que pode ser calculado em termos relativos (por exemplo, porcentagem do peso seco), para considerar as diferenças individuais na estrutura física. Ainda não existe, na literatura, um consenso quanto à porcentagem média aplicável de GPID para esses pacientes.

Enfim, as recomendações de vários nutrientes são intensamente restritivas. Entretanto, a desnutrição pode ser um problema maior para a morbimortalidade do que o risco imposto por uma dieta mais liberal.

## DIÁLISE PERITONEAL

A maioria das recomendações nutricionais (Quadro 21.3) da diálise peritoneal (DP) é baseada em estudos com a diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD). Como existem diferentes técnicas de DP, muita pesquisa ainda é necessária para definir as necessidades nutricionais dos métodos mais modernos.

A ingestão por via oral pode necessitar de controle ou redução calórica para prevenir ganho excessivo de peso e obesidade. As recomendações calóricas da dieta de pacientes em DP devem considerar a absorção constante de glicose por meio do dialisato. A glicose é utilizada como agente osmótico pelo fato de ser efetiva, de baixo custo e segura.

A absorção de glicose varia entre os indivíduos, devido às diferenças na permeabilidade da membrana peritoneal, assim como nos programas de diálise (concentração de glicose, tempo de permanência no peritônio, número e volume de trocas). Menos quilocalorias podem ser absorvidas na diálise peritoneal automatizada (APD), pelo fato de o tempo de permanência do dialisato ser menor. Em geral, a quantidade de glicose absorvida por meio do dialisato é estimada em 20 a 30% da ingestão calórica usual do paciente. Alguns podem absorver mais de 800kcal por dia por meio do dialisato<sup>32</sup>. Essas quilocalorias podem contar com mais do que um terço das necessidades diárias do paciente<sup>33</sup>. A não-restrição calórica alimentar e o sedentarismo podem resultar em ganho de peso indesejado e hipertrigliceridemia<sup>32</sup>. Por outro lado, é esperado que o paciente, necessitando de repleção de peso, possa beneficiar-se da absorção de quilocalorias por meio do líquido de diálise. Entretanto, geralmente no início do programa de terapia dialítica, muitos pacientes parecem diminuir espontaneamente a ingestão alimentar, em particular de carboidratos. Isso, provavelmente, ocorre em resposta a essa absorção de glicose<sup>34</sup>.



**Quadro 21.3** – Recomendações nutricionais diárias na diálise peritoneal contínua<sup>31</sup>.

Quilocalorias (kcal/kg) (incluindo a glicose do dialisato) Manutenção de peso	25-35
Proteína (g/kg)	
Repleção e peritonite	1,4-1,6
Manutenção	1,2-1,3*
Carboidratos (oral)	35% do total de quilocalorias
Fibras (g)	20-25
Lípides	35% ou o restante das quilocalorias estimadas
Sódio (g)	3-4g (individualizado para pressão arterial e retenção hídrica)
Potássio (g)	Não restringido, exceto se o nível sérico alto
Líquido	Pode não ser restringido, depende da pressão arterial e da retenção hídrica
Fósforo (mg)	1.000-1.200
Cálcio (mg)	1.000-1.500

\* Como já citado no texto, há evidência atual de que pacientes em CAPD não atingem estes valores de ingestão protéica e, no entanto, mantêm-se em balanço nitrogenado. Talvez a maior oferta calórica beneficiada pela absorção peritoneal de glicose seja o principal fator.

Alguns estudos mostram um gasto energético em CAPD significativamente mais baixo do que na HD<sup>35,36</sup>. Entretanto, em um estudo pequeno, 12 pacientes em CAPD foram comparados com 11 indivíduos saudáveis, e o gasto energético foi medido utilizando a calorimetria indireta<sup>37</sup>. Os resultados não mostraram diferenças entre os grupos. Portanto, pode haver grandes variações individuais no gasto energético desses pacientes.

Devido à predisposição à obesidade, parece razoável uma recomendação total (dieta + dialisato) de 25 a 35kcal/kg/dia para a manutenção de peso<sup>38,39</sup>. A restrição calórica para a redução de peso, e mesmo para sua manutenção, é difícil nesses pacientes. Isso deve-se, principalmente, à recomendação de aumento da ingestão protéica e pelo fato de os carboidratos serem a base da alimentação usual. Por outro lado, alguns estudos mostram que a ingestão calórica de muitos pacientes em CAPD é baixa, apesar da absorção constante de glicose do dialisato<sup>34,40</sup>. Com o tempo em CAPD, a oferta energética parece ser o principal determinante do balanço nitrogenado<sup>40</sup>.

Devido às perdas constantes de proteínas e aminoácidos no dialisato, a ingestão alimentar adequada é essencial para manter o estado nutricional dos pacientes em DP. Além das perdas, outros fatores também podem elevar os requerimentos protéicos nessa população, como as anormalidades endócrinas e bioquímicas, a anemia, o uso de certos medicamentos, a inatividade física e certas condições co-mórbidas (por exemplo,

diabetes, infecções, doença cardiovascular)<sup>41</sup>. Mesmo os pacientes estáveis podem apresentar dificuldade em alcançar e seguir as recomendações protéicas, em associação com uma ingestão calórica adequada. Em situações de estresse, como na peritonite, é improvável que o paciente seja capaz de alcançar a recomendação nutricional aumentada e manter ou repor as reservas corpóreas somente por meio da dieta. Durante um episódio de peritonite, as manifestações gastrointestinais, como náuseas, vômitos e dor abdominal, causam perda do apetite e agravam os efeitos catabólicos da infecção. A peritonite pode, também, requerer hospitalização e ser complicada por íleo prolongado<sup>42</sup>.

Os requerimentos protéicos são normalmente derivados de estudos de balanço nitrogenado. Blumenkrantz et al.<sup>43</sup> relatam que, para manter o balanço nitrogenado positivo ou neutro, um mínimo de 1,1g/kg/dia de proteínas, juntamente com uma oferta calórica adequada, é necessário para o paciente clinicamente estável em CAPD. A recomendação protéica geral em DP é 1,2 a 1,3g/kg/dia, juntamente com um total (dieta + dialisato) de 35kcal/kg/dia de ingestão calórica<sup>38,39</sup>. Por outro lado, parece que nem todos os pacientes necessitam dessa quantidade de proteínas. Um balanço nitrogenado neutro ou positivo parece ser encontrado com uma ingestão protéica a partir de 0,7g/kg/dia. Um outro fato importante dos estudos sobre requerimentos protéicos é que eles são baseados no balanço nitrogenado, conside-

rando primariamente a perda de nitrogênio uréico. Nos pacientes em DP, uma quantidade significativa de nitrogênio não-uréico é perdida no dialisato, e as necessidades protéicas podem ser subestimadas utilizando as fórmulas usuais de determinação<sup>41</sup>. Também, a necessidade protéica mais baixa pode ser dependente da ingestão calórica, do tipo de proteína consumida e da quantidade de massa muscular do indivíduo. A ingestão calórica parece ser o maior determinante do balanço nitrogenado. A oferta total de quilocalorias menor que 35kcal/kg/dia pode levar a um balanço nitrogenado mais baixo. A qualidade da proteína também é importante, e é recomendado no mínimo 50% de alto valor biológico (AVB).

Outra explicação para a manutenção do balanço nitrogenado positivo com uma ingestão baixa de proteínas é a indução de mudanças adaptativas a curto prazo, diminuindo a oxidação de aminoácidos e a degradação protéica<sup>46</sup>. Porém, parece lógico assumir que uma dieta pobre em proteínas deixa o paciente em DP vulnerável à desnutrição, principalmente durante períodos de estresse catabólico. Alguns pacientes podem beneficiar-se com quantidades de 1,4 a 2,1g/kg/dia de proteínas, especialmente durante os meses iniciais do tratamento<sup>40</sup>.

As carnes brancas (por exemplo, peixe e frango) e a clara do ovo são as fontes de proteínas preferencialmente recomendadas, pois possuem menor teor de lipídes e colesterol. É importante que toda a equipe encoraje a ingestão protéica desses pacientes continuamente. Para aqueles incapazes de ingerir a quantidade recomendada e apresentando níveis reduzidos de albumina sérica, um suplemento pode ser indicado. Os suplementos mais apropriados são aqueles contendo somente proteínas, ou rico nesse nutriente, porém pobre em carboidratos e lipídes.

O uso de dialisato contendo aminoácidos, embora ainda não disponível para a rotina, pode ser uma grande alternativa para minimizar as perdas, aumentando a absorção e possibilitando melhora dos níveis séricos de proteínas. Esse dialisato pode também auxiliar no controle de peso, hiperglicemia e hipertrigliceridemia desses pacientes.

O equilíbrio na ingestão de carboidratos e lipídes é necessário para suprir as necessidades calóricas totais. Caso contrário, as proteínas ingeridas são utilizadas como fonte energética. Os carboidratos complexos devem ser preferidos, fornecendo aproximadamente 35% do total das quilocalorias estimadas para o dia (o normal é entre 50 e 60%). Essa recomendação mais baixa se deve à quantidade constante de glicose absorvida por meio do dialisato<sup>44</sup>. A restrição de car-

boidratos, entretanto, pode ser difícil de ser alcançada pela maioria dos pacientes. Para facilitar, é normalmente recomendada a restrição de doces concentrados e o uso de adoçante artificial, em vez da sacarose.

Existe alta prevalência de anormalidades lipídicas nos pacientes em DP, incluindo a hipertrigliceridemia. Para os pacientes com níveis elevados de triglicerídeos séricos, é recomendada uma redução na ingestão de carboidratos e aumento de lipídes. De maneira geral, é recomendado 30 a 35% do total das quilocalorias na forma de lipídes, com preferência aos mono e poliinsaturados. Essa é também a recomendação feita à população em geral. No caso de nível elevado de colesterol sérico, indica-se redução na ingestão de lipídes saturados (principalmente) e de colesterol. A restrição grave da ingestão de lipídes e colesterol pode ser difícil de ser alcançada, pois muitos alimentos ricos em gorduras, como as carnes, são excelentes fontes de proteínas de alto valor biológico.

O balanço do sódio e a pressão sangüínea podem ter bom controle na DP. Três a quatro gramas de sódio podem ser eliminados diariamente, dependendo do programa de DP<sup>45</sup>. Portanto, a quantidade de sódio recomendada depende da excreção urinária e peritoneal. Para determinar as necessidades de sódio, cada paciente deve ser avaliado individualmente para parâmetros como peso, pressão sangüínea, taquipnéia e edema. O paciente deve estar ciente, também, dos sintomas da hipotensão e dos métodos para evitá-la. Muitos pacientes têm boa resposta com pouca ou nenhuma restrição de sódio. Entretanto, pode ser necessário restringi-lo naqueles que usam poucas trocas de glicose hipertônica. Por exemplo, em caso de ganho excessivo de peso e hipertrigliceridemia, a restrição de sódio é recomendada com o objetivo de diminuir ou evitar o aumento do número de trocas com altas concentrações de glicose.

Não é difícil remover até 2 litros de líquido por dia através da ultrafiltração no paciente anúrico. Porém, é necessário o uso freqüente de soluções de diálise contendo altas concentrações de glicose, especialmente para aqueles com a membrana peritoneal hiperpermeável.

Existe preocupação quanto ao uso excessivo de soluções hipertônicas de diálise pelo fato de que, a longo prazo, pode ocorrer comprometimento da integridade da membrana, induzindo a uma hiperpermeabilidade. Essa mudança pode, também, estar relacionada aos produtos finais da glicosilação no peritônio e ser exacerbada pela peritonite<sup>46</sup>.

Com o uso crescente da APD, tem surgido a necessidade especial do controle da ingestão de sódio nessa modalidade. A característica do método é realizar trocas com curto tempo de permanência, onde a primeira fase do ciclo permite a passagem de água livre por poros pequenos, causando hipernatremia. Por isso, torna-se necessária uma restrição de sódio mais agressiva nesses pacientes.

Os pacientes em DP usualmente não apresentam níveis sanguíneos elevados de potássio. Isso pode ocorrer devido à sua excreção fecal aumentada<sup>46</sup>. Aproximadamente 30% da quantidade de potássio ingerida pode ser perdida através das fezes<sup>43</sup>. Os 70% restantes são removidos pela urina e dialisato. O *clearance* semanal de potássio na DP contínua é melhor do que na HD. Entretanto, no caso de hipercalemia, é necessário investigação quanto à adequacidade da diálise, sendo recomendada a restrição de potássio na dieta. Deve ser verificado, também, a presença de acidose, sangramento gastrointestinal e o uso concomitante de betabloqueadores e inibidores da enzima de conversão no manejo da hipertensão arterial. Esses medicamentos promovem a elevação do potássio sérico.

Por outro lado, a hipocalemia pode ocorrer em uma parcela dessa população, especialmente naquelas com uso de diuréticos, apresentando diarreia, vômitos ou com ingestão pobre de proteínas. Nesse caso, o paciente deve ser encorajado a aumentar a ingestão de potássio na dieta, ou até mesmo utilizar suplementos de potássio.

Os líquidos não são geralmente restringidos na DP, embora alguns autores recomendem limitação da ingestão em 750 a 1.000mL/dia<sup>46</sup>. A maioria dos pacientes pode tolerar uma ingestão de 3 litros ou mais por dia, principalmente na presença de alguma função renal residual. O paciente hipertenso, relacionado à sobrecarga de sódio e líquido, pode necessitar de restrição desses dois elementos. A drenagem de líquidos varia muito entre os indivíduos, e o balanço hídrico é mantido por meio da manipulação da quantidade e concentração de dialisato e da frequência das trocas. Porém, os pacientes devem ser monitorizados para peso e pressão sanguínea. O peso seco ideal deve ser determinado e ajustado em cada controle mensal. O paciente deve ser orientado para manter-se o mais próximo possível desse peso. No caso de redução de peso por perda de volume hídrico, pode ser indicada a suspensão da troca hipertônica do dia e o aumento da ingestão de líquido e sal. Por outro lado, no caso de aumento do peso hídrico, é indicada a restrição de sódio e, eventualmente, pode ser recomendada uma troca hipertônica adicional.

Pelo fato de as taxas de morbidade e mortalidade aumentarem com o decréscimo do estado nutricional, é extremamente importante tratar agressivamente os pacientes em DP. A oferta alimentar por via oral deve encorajar as preferências alimentares individuais e utilizar estratégias específicas para cada problema. No caso de desnutrição ou risco nutricional, as restrições alimentares, como as de sódio e líquido, devem ser removidas para facilitar maior ingestão calórico-protéica e de outros nutrientes.

## CONCLUSÃO

A dieta do paciente renal crônico, pré-diálise ou em diálise, depende de muitos fatores, entre eles a fase da doença, o estado nutricional e clínico e o grau de sua aderência. Em muitas situações, pode ser necessário limitar a ingestão de alimentos favoritos e recomendar outros menos desejáveis. Entretanto, pelo grande risco nutricional apresentado por esses pacientes, em parte relacionado à ingestão alimentar deficiente, é importante selecionar somente aquelas restrições alimentares que podem ter respostas significativas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. RIELLA MC, MARTINS C: Nutrição na progressão da insuficiência renal crônica, em *Nutrição e o Rim*, editado por Riella MC, Martins C, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2001, pp 91-102.
2. KOPPLE JD, GREENE T, CHUMLEA C, et al: Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: results from the MDRD study. *Kidney Int* 57:1688-1703, 2000.
3. PEDRINI MT, LEVEY AS, LAU J, et al: The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and non-diabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 124:627-632, 1996.
4. FOUQUE D, LAVILLE M, BOISSEL JP, et al: Controlled low protein diets in chronic renal insufficiency: meta-analysis. *BMJ* 304:216-220, 1992.
5. MITCH WE: Dietary protein restriction in chronic renal failure: nutritional efficacy, compliance, and progression of renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2:823-831, 1991.
6. KOPPLE JD, LEVEY AS, GREENE T, et al: Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 52:778-791, 1997.
7. WALSER M, MITCH WE, MARONI BJ, et al: Should protein intake be restricted in predialysis patients? *Kidney Int* 55:771-777, 1999.
8. MARONI BJ: Requirements of protein, calories and fat in the predialysis patient, in *Handbook of Nutrition and the Kidney*, edited by Mitch WE, Klahr S, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1993, pp 144-200.
9. MITCH WE, ABRAS E, WALSER M: Long-term effects of a new ketoacid-amino acid supplement in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 22:48-53, 1982.
10. KLAHR S, LEVEY AS, BECK GJ, et al: The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 330:877-884, 1994.

11. LEVEY AS, ADLER S, CAGGIULA AW, et al: Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis* 27:652-663, 1996.
12. LEVEY AS, GREENE T, BECK GJ, et al: Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol* 10:2426-2439, 1999.
13. KONTESSIS PS, TREVISAN R, BOSSINAKOU I, et al: Renal, metabolic, and hormonal responses to proteins of different origin in normotensive, nonproteinuric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 18:1233-1240, 1995.
14. RIELLA MC, MARTINS C, EMED S, et al: Effect of different dietary protein loads on glomerular filtration rate in normal subjects (abstract). *Kidney Int* 36(Suppl 27):S-301, 1989.
15. SOROKA N, SILVERBERG DS, GREJMLAND M, et al: Comparison of a vegetable-based (soya) and a animal-based low-protein diet in predialysis chronic renal failure patients. *Nephron* 79:173-180, 1998.
16. JACOBSON HR, STRIKER GE: Report on a workshop to develop management recommendations for the prevention of progression in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 25:103-106, 1995.
17. MARTINS C, RIELLA MC: Nutrição e hemodiálise, em *Nutrição e o Rim*, editado por Riella MC, Martins C, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2001, pp 114-131.
18. MARKMANN P: Nutritional status of patients of hemodialysis and peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 29:75-78, 1988.
19. BILBREY C, COHEN T: Identification and treatment of protein-calorie malnutrition in chronic hemodialysis patients. *Dial Transplant* 18:669-678, 1989.
20. CIANCIARUSO B, BRUNORI G, KOPPLE JD, et al: Cross-sectional comparison of malnutrition in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 26:475-486, 1995.
21. SHOENFELD PY, HENRY RR, LAIRD NM, et al: Assessment of nutritional status of the national cooperative dialysis study population. *Kidney Int* 23:S80-S88, 1983.
22. LOWRIE EG, LEW NL: Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 15:458-482, 1990.
23. SCHNEEWEISS B, GRANINGER W, STOCKENHUBER F, et al: Energy metabolism in acute and chronic renal failure. *Am J Clin Nutr* 52:596-601, 1990.
24. MONTEON F, LAIDLAW S, SHAIB J, et al: Energy expenditure in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 30:741-747, 1986.
25. AHMAD KR, KOPPLE JD: Nutrition in maintenance hemodialysis patients, in *Nutritional Management of Renal Disease*, edited by Kopple JD, Massry SG, New York, Williams & Wilkins, 1997, pp 563-593.
26. DWYER JT, KOPPLE JD, MARONI BJ, et al: Dietary intake and nutritional status in the HEMO pilot study population (abstract). *J Am Soc Nephrol* 6:576, 1995.
27. LORENZO V, BONIS E, RUFINO M, et al: Caloric rather than protein deficiency predominates in stable chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 10:1885-1889, 1995.
28. SLOMOWITZ L, MONTEON F, GROSVENOR M, et al: Effect of energy intake on nutritional status in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 35:704-711, 1989.
29. ACCHIARDO SR, MOORE LW, LATOUR PA: Malnutrition as the main factor in morbidity and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int* 24:199-203, 1983.
30. IFUDU O, CHAN E, BREZSNYAK WF, et al: Interdialytic weight gain and missed dialysis treatments in long-term hemodialysis patients. *Dial Transpl* 24:292-303, 1995.
31. MARTINS C, PECCOITS RFS, RIELLA MC: Nutrição e diálise peritoneal, em *Nutrição e o Rim*, editado por Riella MC, Martins C, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2001, pp 133-148.
32. DESANTOS NG, CAPODICASA G, SENATORE T, et al: Glucose utilization from dialysate in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Int J Artif Organs* 2:119-124, 1979.
33. GRODSTEIN G, BLUMENKRANTZ M, KOPPLE J, et al: Glucose absorption during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 19:564-567, 1981.
34. Von BAEYER H, GAHL GM, RIEDINGER H, et al: Adaptation of CAPD patients to continuous peritoneal energy uptake. *Kidney Int* 23:29-34, 1983.
35. KRAPT R, ZABETAKIS P, GLEIM G, et al: Reduced resting metabolic rate (RMR) is a risk factor for obesity in peritoneal dialysis (PD) patients (abstract). *Perit Dial Int* 12:S73, 1992.
36. ZABETAKIS P, PARK W, GLEIM G, et al: Resting energy expenditure is reduced in patients on peritoneal dialysis and does not change with time on dialysis (abstract). *J Am Soc Nephrol* 5:506, 1994.
37. HARTY J, CONWAY L, CAMPBELL I, et al: Energy metabolism in CAPD patients - a controlled study (abstract). *Perit Dial Int* 15(Suppl 1):S40, 1995.
38. PENG S, FONQUE D, KOPPLE J: Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) causes anabolism in malnourished CAPD patients (abstract). *J Am Soc Nephrol* 4:414, 1993.
39. KOPPLE J, BLUMENKRANTZ MJ: Nutritional requirements for patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 24(Suppl 16):S-295-S-302, 1983.
40. BERGSTRÖM J, FÜRST P, ALVSTRAND A, et al: Protein and energy intake, nitrogen balance and nitrogen losses in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 44:1048-1057, 1993.
41. HEIMBÜRGER O, LINDHOLM B, BERGSTRÖM J: Nutritional effects and nutritional management of chronic peritoneal dialysis, in *Nutritional Management of Renal Disease*, edited by Kopple JD, Massry SG, New York, Williams & Wilkins, 1997, pp 619-668.
42. RUBIN J: Nutritional support during peritoneal dialysis-related peritonitis. *Am J Kidney Dis* 15:551-555, 1990.
43. BLUMENKRANTZ MJ, KOPPLE JD, MORAN JK, et al: Metabolic balance studies and dietary protein requirements in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 21:849-861, 1982.
44. RUBIN J, NOLPH K, ARFANIA D, et al: Protein losses in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 28:218-221, 1981.
45. NOLPH KD, SORKIN MI, MOORE H: Autoregulation of sodium and potassium removal during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Artif Intern Organs* 26:334-338, 1980.
46. GOKAJ R, HARTY J: Nutrition and peritoneal dialysis, in *Handbook of Nutrition and the Kidney* (3<sup>rd</sup> ed), edited by Mitch WE, Klahr S, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998, pp 269-293.

# SEÇÃO 6

**Diálise**



# HEMODIÁLISE PROLONGADA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA

Frederico Ruzany  
José Hermógenes Rocco Suassuna



## INTRODUÇÃO

A aplicação bem-sucedida da substituição artificial da função renal nos quadros de insuficiência renal aguda (IRA) teve início com Kollf, na época da ocupação da Holanda pelas forças nazistas<sup>1</sup>. Na guerra da Coréia, médicos militares utilizaram o rim artificial Kollf-Brigham na IRA pós-traumática<sup>2</sup> e demonstraram, pela primeira vez, que a diálise era capaz de interferir com seu prognóstico. Em comparação com a Segunda Guerra Mundial, a mortalidade, geralmente vinculada à hiperpotassemia, diminuiu de 91 para 65%<sup>3</sup>. Naquela época, a hemodiálise, recurso caro e complexo, era empregada apenas em casos desesperadores. O tempo de tratamento era longo, pela baixa eficiência do procedimento e pela dificuldade em canular vasos e montar o aparato repetidas vezes. Desde as primeiras publicações, ficou evidente que a diálise mais intensa e repetida se associava com melhor prognóstico<sup>3,4</sup>.

O aperfeiçoamento de técnicas, máquinas, filtros e outros equipamentos beneficiaram inicialmente os portadores de insuficiência renal crônica (IRC) terminal<sup>5</sup>, mas foram naturalmente estendidos aos portadores de IRA<sup>6,7</sup>. Houve sensível e progressiva melhora na eficiência dos procedimentos, logo seguida por considerável redução na duração do tratamento<sup>8</sup>. Com base na experiência no tratamento crônico-ambulatorial, a prescrição padrão recomendada para hemodiálise na IRA era de três sessões de hemodiálise por semana, com duração média de 4 horas<sup>9</sup>.

Ao mesmo tempo que evoluía a tecnologia, mudava o perfil dos pacientes. Surgiram e disseminaram-se os centros de terapia intensiva (CTI)<sup>10</sup> e aumentou a faixa etária e a gravidade global da população hospitalar em geral<sup>11</sup>. A população de pacientes com IRA mudou, tornando-se mais idosa, mais doente e com maior prevalência de complicações como hipotensão, sepses e insuficiência de múltiplos órgãos e sistemas (IMOS)<sup>12-15</sup>. Apesar do aforismo de que os pacientes morriam **com** IRA mas não **de** IRA<sup>9</sup>, era evidente a dificuldade da hemodiálise intermitente (HDI) convencional em controlar a bioquímica e a volemia de pacientes graves e instáveis<sup>16,18</sup>.

A inadequação das técnicas de tratamento empregadas na IRA tornou-se mais evidente após o desenvolvimento das técnicas de depuração contínua. Até então, os nefrologistas tratavam a IRA no paciente com doença crítica praticamente da mesma forma que em pacientes que deambulavam na enfermaria. Aceitava-se a incapacidade de dialisar um paciente grave enfermo e hipotenso como uma fatalidade clínica. Com a disponibilidade da hemofiltração arteriovenosa contínua, surgiu uma técnica capaz de evitar (ou ao menos não agravar) a instabilidade hemodinâmica e de proporcionar ultrafiltração e depuração de solutos com razoável eficiência<sup>19</sup>. Mediante a incorporação de bombas de sangue e de dialisado, os sistemas contínuos evoluíram de arteriovenosos para venovenosos e transformaram-se em técnicas de hemodiálise e hemodiafiltração contínuas<sup>20</sup>,

coletivamente chamadas de terapias contínuas de reposição da função renal ou, simplesmente, hemodiálises contínuas (HDC).

A característica operacional marcante nos sistemas contínuos é o fluxo de sangue, lento suficientemente para não representar um fator de estresse cardiovascular, mas muito superior ao do dialisado. Isto assegura grande transferência de soluto do sangue para o dialisado efluente, maximizando a depuração do sangue em relação ao fluxo e ao volume do dialisado<sup>21</sup>. Apesar do baixo *clearance*, a expansão da variável tempo (24 horas por dia) permite atingir um controle metabólico aceito como "adequado" se comparado ao tratamento da IRC. Na sua concepção original, quase artesanal, os sistemas contínuos ofereciam a vantagem de empregar um mínimo de equipamento e um volume de solução de dialisado bastante confortável para ser manipulado na beira do leito.

Não há dúvida que com a introdução das HDC passou-se a dispor de um conjunto de técnicas eficazes e relativamente simples para o controle clínico e metabólico de pacientes com IRA no CTI (de certa forma comparável ao ventilador mecânico e outras medidas de sustentação artificial da vida). Em teoria, as HDC seriam superiores à HDI por sua menor incidência de hipotensão, pela eficiência na ultrafiltração e na depuração de solutos (incluindo moléculas médias) e por permitir suporte nutricional mais adequado<sup>22</sup>. Muitos autores passaram a encarar os métodos contínuos de depuração extra-renal como uma técnica de suporte, superposta às outras utilizadas no CTI, com as quais compartilha o objetivo de preservar a homeostase do paciente enquanto esse supera o período crítico da doença<sup>23,24</sup>.

Apesar de uma série de características favoráveis, os sistemas contínuos estão longe de representar a solução para todos os problemas renais dos pacientes com doença crítica. Entre suas inconveniências se destacam o *clearance* horário relativamente baixo para pacientes hipercatabólicos, a exigência de depuração contínua e diária que interfere na mobilização do paciente no leito e, para exames ou cirurgias, a necessidade de anticoagulação permanente e o custo do procedimento, que inclui soluções estéreis de reposição e diálise, necessidade de troca freqüente de *kits* de filtros e linhas e, recentemente, a aquisição de caros equipamentos dedicados que permanecem 24 horas por dia à disposição de um único paciente<sup>25,26</sup>.

Embora teoricamente superior, nunca foi possível demonstrar superioridade das HDC sobre a HDI no tocante à sobrevivência da IRA. Dada a heterogeneidade das publicações, não houve condições

técnicas para uma metanálise<sup>27</sup>. Uma análise retrospectiva de 15 estudos, envolvendo 552 pacientes tratados com HDI e 651 com HDC, não detectou diferenças de mortalidade após a correção de fatores temporais, membranas e doses de diálise. Um único estudo controlado e aleatorizado observou maior mortalidade no grupo tratado com HDC, mas, após ajuste das co-morbidades, a diferença deixou de ser significativa<sup>28</sup>. É interessante ressaltar que, ao contrário do que se afirma na introdução de virtualmente todos os artigos de revisão que lidam com o tema, para ambas as técnicas observou-se redução da mortalidade em anos mais recentes<sup>27</sup>. Em paralelo ao desenvolvimento das HDC, vários avanços técnicos também tornaram a HDI mais eficiente, flexível, biocompatível e dotada de menor potencial de instabilização da hemodinâmica<sup>26,29</sup>.

#### DIFERENÇAS NO SUPORTE DIALÍTICO DE PACIENTES COM IRC E IRA

Existem diferenças fundamentais entre as necessidades de diálise de pacientes com doença renal crônica progressiva e as dos internados em terapia intensiva. O paciente com perda funcional renal terminal desenvolve uma série de adaptações homeostáticas. Mesmo com função renal bastante reduzida, é possível manter uma razoável qualidade de vida sob tratamento conservador. A diálise é normalmente retardada até níveis mínimos críticos de filtração glomerular, na proximidade do que, a prática clínica de longos anos, determinou ser o limiar de desenvolvimento da sintomatologia urêmica. Ao oferecer o equivalente a 10mL/min de filtração glomerular, não é de admirar que, mesmo limitada, a depuração artificial preserve a vida e as atividades de pacientes anéfricos de modo prolongado. Sabe-se, hoje, que nem sempre o esquema clássico de três sessões semanais de hemodiálise, com 4 horas de duração, cumpre este objetivo.

Na insuficiência renal aguda, não há tempo para adaptação de outros órgãos e sistemas (freqüentemente já disfuncionais pela doença crítica), o que permite a ocorrência de efeitos deletérios causados pela uremia com níveis de escórias nitrogenadas considerados "seguros" em outras circunstâncias. Pacientes com IRA também podem necessitar de diálise mais intensiva em decorrência do hipercatabolismo produzido pela combinação de sepses, acidose, isquemia e inflamação<sup>30</sup>. Além disso, existe necessidade de ultrafiltração, intensa e flexível, para adequar a volemia diante da oferta de volume diário sob a forma de suporte nutricional, infusões contínuas obrigatórias e diluentes de medicamentos. Essa combinação de fatores contribui para aumentar a gravidade do desequilíbrio homeostático causado pela IRA.

## OBJETIVOS NO TRATAMENTO SUBSTITUTIVO DA FUNÇÃO RENAL

O processo ideal de substituição da função renal deveria prover desempenho equivalente ao de rins saudáveis. Esse objetivo só é atingido rotineiramente com o transplante renal. Todos os métodos de substituição renal utilizados na IRC sofrem de inadequação na relação eficiência *versus* tempo de utilização. A CAPD (diálise peritoneal ambulatorial contínua), que se assemelha à constância da função renal normal ao longo das 24 horas do dia, possui baixa eficiência de remoção de solutos. A hemodiálise, muito mais eficiente, imobiliza a paciente e, por isso, é utilizada em tratamentos intermitentes com duração relativamente curta. Buscar a normalidade metabólica (por exemplo, controle de fósforo sem quelantes) e hemodinâmica (por exemplo, tensão arterial normal sem medicamentos) tem sido o principal estímulo para a crescente popularidade da hemodiálise prolongada noturna e da hemodiálise diária no tratamento da IRC<sup>31-36</sup>. Embora ambos aumentem consideravelmente a eficiência da hemodiálise, há que se considerar que o tempo de imobilização para tratamento precisa ser compartilhado com as necessidades da vida.

O objetivo da depuração extra-renal na IRA deve ser o controle da volemia e do meio interno, a fim de propiciar estabilidade suficiente para que o paciente supere a seqüência de infecções que caracteriza a doença crítica. Idealmente, a diálise deve ser implementada antes da instalação de complicações urêmicas. Por essa razão, existe a proposição de que, enquanto na IRC a diálise seria uma terapia de reposição da função renal, na IRA seu objetivo seria o suporte às funções orgânicas<sup>24</sup> ou até a provisão de "doses" supranormais de depuração para atender às necessidades de excreção de solutos em pacientes hipercatabólicos<sup>30</sup>. A consecução desses objetivos é facilitada por não haver premência em realizar sessões curtas. O paciente está imobilizado e o nefrologista pode utilizar esse tempo no equacionamento da provisão de depuração. Tudo isso deve ser feito com a preocupação de minimizar as doenças secundárias causadas pelo procedimento e facilitar a recuperação, não apenas da disfunção renal, mas também dos outros órgãos acometidos.

A uréia, um catabólito de fácil mensuração, reflete a totalidade do metabolismo nitrogenado, um dos pilares do controle metabólico na falência renal. A adequação do tratamento hemodialítico na IRC tem sido executada pelas variantes do  $KT/V$ <sup>37-40</sup>. Em pacientes com ingestão adequada de proteína e metabolismo estável, a magnitude

do clareamento plasmático da uréia ( $KT$ ) em relação a seu espaço de distribuição ( $V$ ) é utilizada como espelho da depuração da totalidade do metabolismo protéico. Na hemodiálise, o clareamento da uréia mantém relação variável com a depuração de outras toxinas, expressa pela relação entre a depuração de uréia e a de outras substâncias como creatinina, fósforo, e beta-2-microglobulina. Essa relação pode variar de acordo com o tipo de filtro, fluxo de sangue, duração do procedimento e fluxo da solução de diálise.

Em pacientes com IRC dependente de diálise, existe uma relação direta e bem estabelecida entre a sobrevida e a "dose" de tratamento oferecida<sup>38,41,43</sup>. Fortuitamente, a obtenção de um  $KT/V$  "adequado" para a uréia aparenta associar-se proporcionalmente a um  $KT/V$  adequado para outras substâncias, possivelmente mais tóxicas, justificando sua utilização como marcador de adequação para o tratamento da uremia. Painéis de especialistas consideram que a avaliação da adequação seja um parâmetro essencial para provisão de um tratamento dialítico de qualidade<sup>40,44</sup>. Embora exista controvérsia quanto à escolha do método ideal<sup>39,45,46</sup>, a maioria dos centros de hemodiálise emprega alguma estimativa da quantidade e adequação da diálise, no mínimo, a taxa de redução da uréia.

Nada semelhante ao esforço de adequação da diálise na IRC foi desenvolvido para a IRA. Apesar de recomendações para individualização do tratamento<sup>8,47</sup>, não existem padrões definidos de adequação de diálise na IRA. Exceto o sucesso em oferecer depuração sem causar ou agravar a hemodinâmica do paciente, rotineiramente não se emprega nenhuma avaliação de qualidade. Obviamente, isso não se deve exclusivamente à falta de ação ou de preocupação dos nefrologistas. Existem dificuldades específicas para quantificar a dose de diálise na IRA de pacientes com doença crítica<sup>22,48,49</sup>. Por exemplo, a ingestão protéica não é fixa, e o catabolismo protéico varia dia a dia. O maior direcionador da geração de uréia deixa de ser a ingestão protéica, alterando sua relação com o metabolismo nitrogenado global.

Pacientes com IMOS também sofrem de instabilidade hemodinâmica e de alterações na permeabilidade vascular (que afeta o cálculo da água corpórea total como fração do peso corpóreo<sup>50</sup>) e desenvolvem déficits regionais significativos de perfusão que determinam a existência de compartimentos em desequilíbrio com o compartimento central. Não surpreende que em tentativas para determinar a eficiência da HDI em pacientes agudos sempre tenham observados valores efetivos de  $KT/V$  inferiores aos calculados com base em modelos cinéticos<sup>51,52</sup>. No tocante às HDC, a



baixa eficiência por unidade de tempo estabiliza as concentrações plasmáticas de uréia por igualar a geração diária de uréia com a sua depuração. Isso inviabiliza a utilização de métodos cinéticos baseados nas concentrações de antes e depois da diálise. Pelo exposto, o KT/V de uréia dificilmente pode servir como parâmetro de adequação de tratamento de hemodiálise na IRA. É necessário que se desenvolvam outros parâmetros (ou outro marcador ainda não definido) ou que, pelo menos, os objetivos calculados pela cinética de uréia difiram dos utilizados na hemodiálise crônica.

Durante muito tempo, prescrições de fluxos, escolha de dialisador, duração e frequência da HDI, talvez inadequados até para a IRC, foram inadequadamente “transplantados” pelos nefrologistas e aplicados, sem validação, para o tratamento da IRA. Isso foi até certo ponto corroborado por um estudo prospectivo comparando a provisão de HDI diária *versus* em dias alternados<sup>53</sup>. O grupo sob tratamento dialítico intenso apresentou menor incidência de hemorragia digestiva e sepse, mas sofreu maior mortalidade (77,8% *vs.* 55,6%). Devido ao tamanho dos grupos (17 pacientes em cada), as diferenças não foram significantes. Ainda assim, não faz sentido que, na IRA, sejam prescritas doses de diálise inferiores às de pacientes crônicos em tratamento dialítico regular. No entanto, sessões de hemodiálise com até 2 a 3 horas de duração em dias alternados não eram incomuns, muitas vezes associadas à exigência de intensa restrição volêmica que impedia a nutrição adequada.

Independente da controvérsia entre as vantagens e os deméritos dos métodos contínuos ou intermitentes e das dificuldades em quantificar a adequação do tratamento, estudos mais recentes apontam para uma influência da dose de diálise sobre o prognóstico de pacientes com IRA. Em um estudo retrospectivo de casos IRA internados em CTI, observou-se que os pacientes que sobreviveram haviam sido dialisados com mais intensidade (avaliados por KT/V e taxa de redução de uréia) do que os que faleceram<sup>51</sup>. Em um estudo publicado recentemente, 160 pacientes com IRA foram alternadamente alocados para tratamento intensivo (HDI diária) ou convencional (HDI em dias alternados)<sup>54</sup>. As sessões, com duração aproximada de 3,5 horas, objetivavam um KT/V de 1,2. Os resultados, que favoreceram a HDI Intensiva, mostraram diferenças significativas no controle da uremia, na incidência de hipotensão, na duração da IRA e, principalmente, na taxa de mortalidade (46 *vs.* 28%). Com base nesses resultados, os autores concluíram que “a diálise em dias alternados não deve mais ser considerada adequada para pacientes com doença crítica e IRA”.

Uma série de evidências recentes demonstra que o melhor controle metabólico global, incluindo a glicemia<sup>55</sup> e as escórias nitrogenadas<sup>54</sup>, é capaz de reduzir as complicações e a mortalidade de pacientes graves sob tratamento intensivo. Diante da indefinição sobre a adequação da diálise na IRA, uma proposição mais ousada, dentro do contexto do controle metabólico intensivo, é procurar oferecer uma depuração suficientemente intensa que permita a administração de suporte nutricional adequado e que, ainda assim, os níveis de escórias nitrogenadas e o equilíbrio ácido-básico e hidroeletrólítico aproximem-se do normal.

Atingir esse propósito é virtualmente impossível com a aplicação da hemodiálise intermitente convencional. A depuração necessária exigiria fluxos de sangue e de dialisado muito elevados, o que é praticamente impossível em pacientes com hemodinâmica instável e propensos à hipotensão. Já os métodos contínuos mais tradicionais (hemofiltração e hemodiálise) apresentam *clearances* mais baixos, na ordem de 10 a 35mL/min (dependendo dos fluxos de hemofiltrado ou dialisado)<sup>24</sup> e também não seriam suficientes.

A hemodiálise prolongada (HDP) e suas variantes são processos de baixo fluxo e longa duração, que permitem uma depuração e ultrafiltração suave e extensa, apropriada para pacientes com hemodinâmica instável e/ou hipercatabólicos. Conforme descrito a seguir, ao utilizar um tempo superior ao da hemodiálise intermitente, a HDP permite uma eficiência de depuração nunca antes atingida aliada a excelente perfil de estabilidade hemodinâmica. A HDP executada diariamente é o único processo que pode manter um paciente anúrico, por dias a fio, com escórias nitrogenadas e eletrólitos praticamente normais, a despeito do grau de catabolismo ou da oferta nutricional.

## ESCOLHA DO MÉTODO DE DEPURAÇÃO ARTIFICIAL

Os pacientes com IRA devem ser avaliados quanto ao volume de diurese, intensidade do catabolismo e parâmetros hemodinâmicos. A análise desses fatores determina a opção terapêutica, que pode variar desde o tratamento conservador até procedimentos de alta complexidade. Por exemplo, pacientes com IRA não-oligúrica, normocatabólicos, com estabilidade hemodinâmica e perspectiva de rápida recuperação da disfunção renal (por exemplo, nefrotoxicidade por contraste) podem ser tratados com medidas de suporte clínico sem a necessidade de métodos artificiais de depuração renal. Por outro lado, pacientes oligoanúricos, hipercatabólicos e dependentes da infu-

são de altas concentrações de drogas vasoativas não têm perspectivas imediatas de melhora e necessitam de depuração artificial para permitir a continuidade do tratamento e a correção dos distúrbios volêmicos e metabólicos. Considerando essas variáveis e as peculiaridades de cada caso e/ou instituição médica, a árvore de decisão de quando dialisar, ou como fazê-lo, pode ser sintetizada no gráfico da figura 22.1. De modo geral, as possibilidades de controle clínico-metabólico na presença de instabilidade hemodinâmica são muito reduzidas (moldura em linha interrompida). Nesses casos, do ponto de vista técnico, a indicação da depuração artificial passa a ser virtualmente obrigatória para portadores de oligúria.

Para selecionar o método de depuração renal ideal para cada paciente considera-se a oferta de volume parenteral e enteral (em face das necessidades nutricionais e dos parâmetros hemodinâmicos), o grau de desequilíbrio hídrico, eletrolítico, volêmico e, ainda, a capacidade de repleção do compartimento vascular durante as perdas impostas pela ultrafiltração.

O quadro 22.1 propõe uma regra simples para a seleção dos diversos tipos de depuração artificial. A hemodiálise intermitente é definida como o procedimento usual para tratamento da IRC com tempo médio de 4 horas, três vezes na semana, objetivando um  $KT/V$  equilibrado de uréia por sessão de 1,2. A hemodiálise diária também é empregada no tratamento da IRC, executada seis vezes na semana (2 horas cada sessão). A hemo-

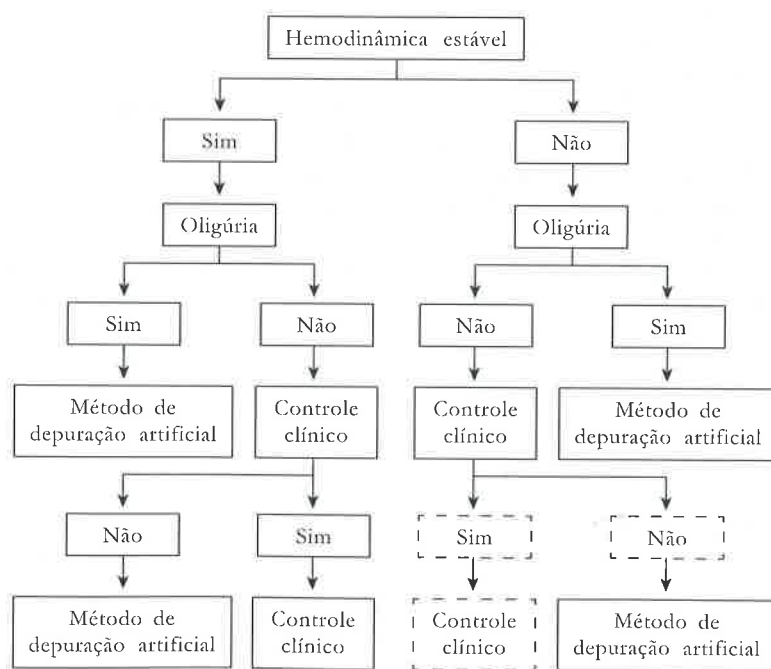
**Quadro 22.1** – Característica dos diferentes métodos de diálise.

	HDI	HDD	HDC	HDP
Estabilidade vascular	Baixa	Mediana	Muito alta	Alta
Depuração (mL/min)	Alta	Alta	Baixa	Mediana
Complexidade	Alta	Alta	Baixa	Alta

HDI = hemodiálise intermitente; HDD = hemodiálise diária; HDC = hemodiálise contínua; HDP = hemodiálise prolongada.

diálise contínua é executada com baixo fluxo de dialisado (2L/h) e compreende as 24 horas do dia, estendendo-se por dias. A hemodiálise prolongada (8 a 12 horas, diariamente) também utiliza baixos fluxos de sangue e dialisado, mas permite uma depuração de uréia de cerca de 100mL/min.

No quadro 22.1, considera-se baixa estabilidade vascular a tendência para desenvolver hipotensão durante a ultrafiltração, que depende principalmente da relação entre volume total a ser retirado *versus* o tempo disponível para realizá-la. A capacidade de depuração dos diferentes sistemas varia com os fluxos de sangue e do dialisado, sendo considerados altos aqueles com *clearance* de uréia acima de 3mL/kg/min, como mediana em torno de 100mL/min e baixa, inferior a 30mL/min. Cabe ressaltar que, como o tempo e a frequência de tratamento são variáveis, a depura-



**Figura 22.1** – Principais determinantes do tratamento na insuficiência renal aguda.

ção semanal não segue obrigatoriamente a depuração momentânea. No entanto, os parafeitos da intensidade da diálise são proporcionais a sua magnitude: quanto maior a eficiência, maior a possibilidade de efeitos colaterais adversos. O grau de complexidade é definido pelo tipo de equipamentos e instalações, assim como da portabilidade do sistema. Considera-se de menor complexidade o sistema que utiliza o equipamento mais simples, sem instalação especial para sua execução. Ao analisar o quadro 22.1, percebe-se que a HDP alia estabilidade com depuração mediana, porém requer instalação específica com tratamento de água e escoamento adequados. Ela estaria indicada principalmente no tratamento da IRA de pacientes criticamente enfermos, que apresentam instabilidade hemodinâmica e hipermetabolismo.

## A TÉCNICA DA HDP

### PROCESSOS

As técnicas de HDP ou estendida baseiam-se em uma variação da equação eficiência *versus* tempo que norteia todos os métodos de depuração extra-renal. Existem dois processos para limitar a depuração de um filtro de diálise: por redução do fluxo de sangue ou por redução do fluxo da solução de diálise. O método de redução do fluxo de solução de diálise foi desenvolvido na Universidade de Arkansas, nos Estados Unidos, em 1988, e denominado SLED (*sustained low-efficient dialysis*), traduzido livremente como diálise sustentada de baixa eficiência. Utiliza equipamento Fresenius 2008H, modificado, para permitir um fluxo de dialisado de 100mL por minuto, com um tempo de tratamento de 12 horas, à noite, seis vezes por semana<sup>56</sup>.

Pesquisadores da Universidade de Davis, na Califórnia (EUA), desenvolveram uma variante um pouco diferente que utiliza o mesmo equipamento (Fresenius 2008H), porém sem necessidade de modificação. Nessa proposta, o fluxo de sangue cai para 200mL/min, e o da solução de diálise, para 300mL/min. Esse processo foi denominado de EDD (*extended daily dialysis*) ou diálise estendida diária e utiliza um tempo de tratamento médio de 7,5 horas (de 6 a 8 horas), seis vezes por semana<sup>57</sup>.

Nosso grupo estabeleceu uma outra variante, que denominamos de HDP ou hemodiálise prolongada. O procedimento é realizado com o equipamento Fresenius 4008 nas versões S e E, com fluxo de sangue reduzido para 120 a 150mL/min e fluxo de dialisado ajustado para seu valor mínimo de 300mL/min. O tempo de tratamento varia de 8 a 12 horas, de preferência à noite, diariamente.

## EQUIPAMENTO

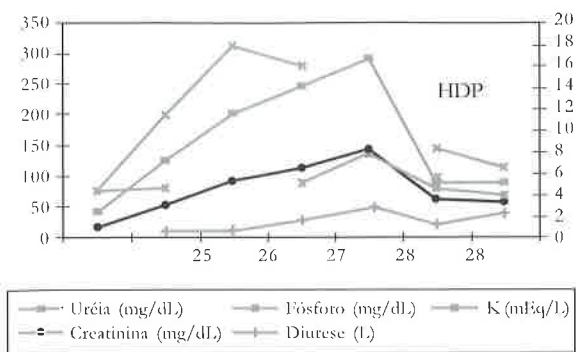
Embora a HDP possa ser executada com qualquer equipamento de hemodiálise convencional, as vantagens do equipamento Fresenius 4008S merecem destaque. Além de permitir variações de sódio e bicarbonato, necessários para ajuste em pacientes com alterações extremas desses elementos, a máquina incorpora um sistema em linha de aferição do *clearance* iônico denominado OCM (*online clearance measurement*), que permite determinar o *clearance* instantâneo durante todo o procedimento e apresenta o KT/V equilibrado instantâneo até o final da diálise<sup>58,59</sup>. Pode-se, portanto, acompanhar a eficiência durante todo o procedimento e, pela redução inesperada do *clearance*, detectar possível perda de eficiência, como, por exemplo, devido à coagulação parcial das fibras. Outras vantagens incluem a avaliação da velocidade de ultrafiltração com hematócrito em linha.

Uma consideração especial diz respeito ao tratamento da água. Deve-se garantir a qualidade da água, tanto química como microbiológica, por meio de exames periódicos. Na ausência de um sistema fixo, para hemodiálise crônica, deve-se dar preferência para um sistema portátil de osmose reversa com pré-tratamento, principalmente ao se utilizar filtros de hemodiálise de alto fluxo, devido à possibilidade de fluxo reverso da solução de diálise. Outra alternativa, menos apropriada para o tratamento de água, é o sistema de deionização, com filtro de 0,22 micra na saída.

### PRESCRIÇÃO

**Tempo** – a duração da HDP pode variar entre 8 e 12 horas, sendo o padrão de 8 horas. O principal determinante do tempo de diálise não é a necessidade de remoção de solutos, mas a tolerância hemodinâmica do paciente em relação à necessidade de ultrafiltração. De modo geral, adultos muitos instáveis, mantidos com vasopressores, têm dificuldade em tolerar retiradas superiores a 200mL/h, o que determina uma ultrafiltração final de 1.600 a 2.400mL. Isso nem sempre é suficiente, em face do volume infundido nas 24 horas. Pode-se tentar aumentar a ultrafiltração horária mas, eventualmente, se o paciente não suportar, é preciso aumentar o tempo. Excepcionalmente, a HDP é mantida por 24 horas, tornando-se, nesse caso, contínua. A retirada média, em nossos pacientes, tem sido de 300mL/h, atingindo 500mL/h em certas ocasiões.

Ocasionalmente, há necessidade de estender o tempo de hemodiálise por conta do alto grau de catabolismo do paciente, como nas situações de rabdomiólise ou lise tumoral (Fig. 22.2). Ob-



**Figura 22.2** – Catabolismo excessivo em uma paciente de 22 anos com linfoma de Burkitt e síndrome de lise tumoral. Indicação de hemodiálise prolongada de urgência por níveis crescentes de uréia, fósforo e potássio, a despeito de volume urinário satisfatório. Houve necessidade de estender o procedimento por 36 horas, até controle bioquímico adequado.

serva-se na figura que, apesar da diurese adequada, ocorreram elevações extremas das concentrações de uréia, fósforo e potássio. O paciente necessitou de 36 horas de diálise, com *clearance* de uréia em torno de 100mL/min, até que recuperasse seu equilíbrio eletrolítico.

**Frequência** – com o objetivo de aproximar a bioquímica dos valores normais e de se manter a volemia e a hidratação com pequenas variações, a HDP deve ser executada diariamente. Como dissemos, empregamos rotineiramente 8 horas noturnas, sete vezes por semana.

**Fluxo de sangue** – a regra prática é fornecer um fluxo sanguíneo que permita um *clearance* de 100mL/min. Os equipamentos que exibem o *clearance* contínuo permitem ajustar o fluxo de sangue para atingir o limite almejado. Em geral, um fluxo entre 120 e 150mL/min atinge o *clearance* de uréia-alvo de aproximadamente 100mL/min. Esse *clearance* é baixo suficientemente para permitir equilíbrio entre os vários compartimentos do organismo, reduzindo consideravelmente o rebote pós-dialítico e aproximando o KT/V instantâneo do KT/V equilibrado. Eventos de migração de fluido para regiões de osmolalidade superior ao do plasma, comuns na hemodiálise intermitente, são minimizados, assim como o agravamento de edema cerebral.

**Tabela 22.1** – Composição-padrão da solução de diálise para HDP.

Na	K*	Ca	Mg	Cl	HCO <sub>3</sub>	Glicose	Acetato
mEq/L	mEq/L	mEq/L	mEq/L	mEq/L	mEq/L	mg/dL	mEq/L
138	1,0	2,5	1,5	109	30	100	5,0

\* Obs: pode-se variar a concentração final na dependência do caso clínico.

**Fluxo do dialisado** – deve-se ater ao menor fluxo que permita o *clearance* estipulado. No processo de EDD, o fluxo de diálise é de 100mL/min, limitando, portanto, o *clearance* máximo a esse valor. Nos equipamentos convencionais para diálise crônica, o menor fluxo possível é de 300mL/min, sendo esse limite empregado em variantes de diálise de baixo fluxo como a SLED e a HDP. Com fluxo de 300mL/min, um recipiente de concentrado permite cerca de 8 horas de diálise, tempo padrão de duração do procedimento.

**Composição da solução de diálise** – a solução-padrão mais utilizada possui as concentrações dispostas na tabela 22.1. Variações na concentração de alguns elementos podem ser executadas reprogramando o equipamento na beira do leito. A utilização de banhos com cálcio iônico acima de 2,5mEq/L pode causar hipercalcemia que, devido à hypoalbuminemia, muitas vezes só é percebida pela dosagem o cálcio iônico.

**Aditivos ao concentrado de diálise** – com a eficiência da HDP diária, as concentrações de potássio e de fósforo tornam-se rapidamente subnormais. Para evitar distúrbios, recomenda-se adicionar esses elementos ao concentrado. Para elevar a concentração final do potássio no banho, é necessário acrescentá-lo ao concentrado. Adicionamos cloreto de potássio em pó, qualidade PA (para análise). Esse aditivo é acondicionado em pequenos pacotes com 13g, cada um suficiente para elevar o potássio do banho em 1mEq/L, quando adicionado aos 5 litros do concentrado ácido. As concentrações mais utilizadas são 3 a 4mEq/L de potássio.

Os concentrados para tratamento da IRC são isentos de fósforo. Uma fonte de sais de fósforo de fácil obtenção e de baixo custo são as bisnagas de enemas de fosfato (Fleet enema® – Whitehall). O composto é uma mistura pura de fosfato de sódio mono e dibásico a 22%. Devido à possível formação de precipitado do fósforo com o cálcio e o magnésio presentes no concentrado ácido (pouco provável devido ao pH ácido), os sais de fosfato são adicionados ao concentrado básico. Estipulamos as seguintes doses para concentração final de fósforo: 25mL para 2mg/dL, 50mL para 3mg/dL e 75mL para 4mg/dL de fósforo. Para ajustes finos, o fósforo sérico deve ser

aferido diariamente. Na HDP diária, a dose de 75mL tem sido a regra, o que mantém o fósforo sanguíneo em torno de 4mg/dL.

**Dialisadores** – com tendência a buscar a maior eliminação possível de toxinas, apesar da limitação proposital do *clearance* de uréia em 100mL/min, empregam-se filtros com grande capacidade de depuração. Filtros de alto desempenho permitem que a depuração de toxinas com maior peso molecular se aproxime do valor obtido para a uréia. Discretos incrementos no *clearance* de uréia fornecem excelente aumento na depuração de moléculas maiores. A tabela 22.2 exemplifica este conceito com uma linha de filtros de polissulfona. Nunca é demais enfatizar que estes filtros exigem água com elevado grau de pureza.

Tabela 22.2 – Relação entre vários *clearances* de acordo com a substância.

Substância	Fresenius F6 <i>Clearance</i> (mL/min)	Fresenius F8 <i>Clearance</i> (mL/min)	Fresenius F80 <i>Clearance</i> (mL/min)
Uréia	155	160	165
Creatinina	135	145	145
Vitamina B <sub>12</sub>	55	65	110
Inulina	20	22	90

Qb = 200mL/min; Qd = 300mL/min

**Anticoagulação** – pacientes com discrasias sanguíneas podem ser manejados sem anticoagulantes ou com lavagem regular do sistema com soro fisiológico (50 a 200mL a cada 30 minutos). Utilizamos, preferencialmente, a heparina de baixo peso (enoxaparina), com excelente perfil risco-benefício. A dose para pacientes sem risco de sangramento é de 0,5mg/kg para cada 8 horas de diálise, reduzindo para metade quando há risco. Uma alternativa é a infusão contínua de heparina com dose variável de 250UI a 750UI/h, média de 500UI/h, após bolo inicial de 1.000UI.

**Pessoal** – a HDP é supervisionada por um técnico de enfermagem treinado em hemodiálise, responsável pelas anotações e monitorização do procedimento. O técnico deve ter acesso permanente a uma supervisão de enfermagem e ao nefrologista encarregado. Em ambientes de grande integração com a equipe de terapia intensiva, o controle fino da ultrafiltração pode ser deixado a cargo do plantonista.

O quadro 22.2 demonstra uma prescrição-padrão para uso com o dialisado descrito na tabela 22.1.

Quadro 22.2 – Prescrição-padrão na hemodiálise prolongada diária.

Variável	Prescrição
Tempo	8 horas
Dialisador	Fresenius F8
Fluxo de sangue	150mL/min
Fluxo de dialisado	300mL/min
Ultrafiltração	300mL/h
Anticoagulação	Enoxaparina 40mg (dose única no início)
Potássio (pacotes com 13g)	39g para concentração final de 4mEq/L
Fosfato (Fleet enema <sup>®</sup> )	75mL para concentração final de 4mg/dL

## ADEQUAÇÃO

Como discutido, a eficiência dos processos contínuos de diálise (HDC) não pode ser aferida pelos modelos usuais de KT/V. Também, na HDP, o longo tempo de tratamento impede que medidas de adequação baseadas nos valores de uréia pré e pós-diálise espelhem sua verdadeira eficiência. Além disso, na hemodiálise diária, a maior frequência de tratamentos intermitentes permite que se objetive um KT/V semanal menor que aquele proposto para a diálise três vezes por semana, para a mesma equivalência<sup>60</sup>. Esses dois fenômenos (subavaliação da eficiência com KT/V obtido com a uréia e redução do KT/V alvo semanal na diálise diária), associados à indefinição do alvo na IRA, torna o KT/V impróprio para avaliar a adequação na HDP.

Para comparar resultados e métodos de tratamento dialítico, uma proposição seria o uso da concentração média temporizada (CMT), que na realidade é resultante da geração e da eliminação de uréia. Nessa determinação, utiliza-se a média aritmética da uréia entre as diálises e a média geométrica para valores interdiálise (pré e pós-diálise), pois o decaimento durante a diálise tende a ser logarítmico (pode-se usar a média logarítmica). Exemplificamos na tabela 22.3 o caso de um paciente que apresenta os seguintes valores em diálises diárias.

No exemplo da tabela 22.3, a concentração média diária da uréia aproxima-se do normal após a segunda sessão de HDP (Fig. 22.3). Nos processos contínuos, após os primeiros dias, a concentração momentânea espelha a média entre o gerado e o eliminado, tornando mais fácil aferir a eficiência do tratamento. Quando se calculam os valores médios da uréia e o número de dias em que o paciente apresenta valores próximos da

Tabela 22.3 – Médias durante a hemodiálise prolongada e o intervalo dialítico.

Médias durante a hemodiálise prolongada				
Tempo	Uréia pré (mg/dL)	Uréia pós (mg/dL)	Média geométrica na HDP $\sqrt{2}$ (pré x pós)	
HDP1	8	200	80	126,5
HDP2	8	120	40	69,0
HDP3	8	80	30	49,0
HDP4	8	70	30	46,0
HDP5	8	65	30	44,0
Médias durante o intervalo dialítico				
HDP1-HDP2	16	80	120	100
HDP2-HDP3	16	40	80	60
HDP3-HDP4	16	30	70	50
HDP4-HDP5	16	30	65	47,5
Cálculo da concentração média temporizada (CMT)				
Diálise	Intervalo dialítico	CMT (mg/dL)		
1º dia	126,5 x 8	100 x 16	109	
2º dia	69 x 8	60 x 16	63	
3º dia	49 x 8	50 x 16	50	
4º dia	46 x 8	47,5 x 16	47	

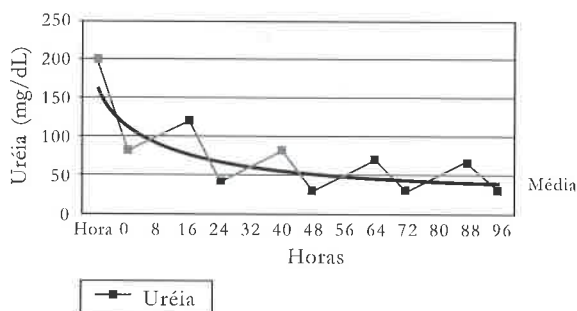


Figura 22.3 – Evolução temporal das concentrações plasmáticas de uréia em um paciente tratado com hemodiálise prolongada diária.

normalidade, é possível avaliar a adequação e comparar a eficiência de tratamentos contínuos ou intermitentes, tanto em relação à geração de uréia, quanto ao catabolismo e massa muscular, se forem calculadas as CMT das concentrações de creatinina.

**Prescrição versus dose proporcionada** – um dos grandes problemas na hemodiálise é a diferença entre a depuração prescrita e a efetivada de fato. Com o sistema de *clearance* em linha, pode-se aferir a eficiência da diálise que freqüentemente atinge os objetivos estipulados (Fig. 22.4). Na ausência de *clearance* em linha, sugere-se a determinação da uréia pré e pós, pelo menos a cada três procedimentos. Só assim é possível corrigir problemas de subdiálise, muitas vezes despercebidos, principalmente em pacientes hipometabólicos ou desnutridos.

Clearance médio de uréia e KT/V equilibrado final Fresenius 4008 S – HDP – 8 horas

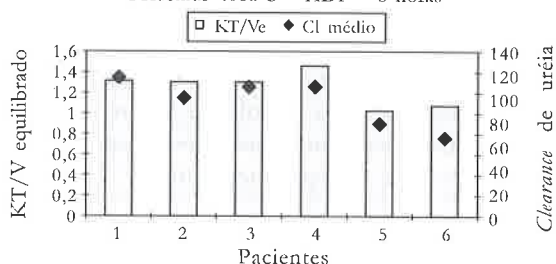


Figura 22.4 – Resultados do *clearance* médio de uréia e do KT/V equilibrado em seis procedimentos de hemodiálise prolongada.

## DESMAME

O controle metabólico estrito e a manutenção da euvolemia devem nortear a estratégia do tratamento do paciente renal agudo durante o período de maior intensidade da reação inflamatória sistêmica. A decisão de reduzir a intensidade da diálise pode ser auxiliada com a determinação seriada de parâmetros de inflamação, como proteína C reativa (PCR). Níveis elevados na vigência de IRA indicam que a freqüência da HDP (e a dose de diálise) deve permanecer alta. A redução persistente quase sempre se correlaciona com melhora clínica, incluindo os parâmetros hemodinâmicos. O controle estrito pode então ser relaxado, permitindo-se diálises em dias alternados, até, eventualmente, a prescrição de hemodiálise três vezes por semana, como na IRC. Nes-

sa fase, o paciente readquire a capacidade de tolerar maiores oscilações do volume extracelular e da bioquímica.

## CONCLUSÃO

A mudança no paradigma do tratamento da IRA no paciente crítico, isto é, a possibilidade de normalizar a bioquímica e a volemia só se tornou possível com o advento da hemodiálise prolongada. A HDP diária é extremamente bem tolerada e determina um controle metabólico jamais alcançado em pacientes com IRA, dando oportunidade para que se concentre na evolução dos demais órgãos e sistemas na presença de um suporte nefrológico otimizado.

Ao ter como objetivo a normalidade bioquímica e volêmica mediante o emprego da HDP, a assistência nefrológica ao paciente criticamente enfermo realmente adquire as características de método de suporte e acompanha as tendências atuais de normalização da hemodinâmica, da nutrição e dos parâmetros ventilatórios, buscando oferecer as melhores condições de recuperação.

A realidade de prover a reposição de, no mínimo, uma função exócrina renal equivalente a um terço do normal (100mL/min por 8 horas a cada 24 horas) supera o desempenho de todos os outros processos de controle da falência renal e pode determinar um novo padrão-ouro para o tratamento da IRA em pacientes críticos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KOLFF WJ: First clinical experience with the artificial kidney. *Ann Intern Med* 62:608-619, 1965.
2. SMITH LH, POST RS, TESCHAN PE, et al: Post-traumatic renal insufficiency in military casualties. II. Management, use of an artificial kidney, prognosis. *Am J Med* 18:187-188, 1955.
3. TESCHAN PE, BAXTER CR, O'BRIEN TF, et al: Prophylactic hemodialysis in the treatment of acute renal failure. *Ann Intern Med* 53:492-1016, 1960.
4. PARSONS FM, HOBSON SM, BLAGG CH, et al: Optimum time for dialysis in acute reversible renal failure. Description and value of an improved dialyzer with a large surface area. *Lancet* 1:129-134, 1961.
5. PENDRAS JP, COLE JJ, TU WH, et al: Improved technique of continuous flow hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 7:27-36, 1961.
6. FISCHER RP, GRIFFEN Jr WO, REISER M, et al: Early dialysis in the treatment of acute renal failure. *Surg Gynecol Obstet* 123:1019-1023, 1966.
7. SILVA H, POMEROY J, RAE AI, et al: Daily hemodialysis in "hypercatabolic" acute renal failure. *Br Med J* 2:407-410, 1964.
8. HAKIM RM, LAZARUS JM: Hemodialysis in acute renal failure, in *Acute Renal Failure*, edited by Brenner BM, Lazarus JM, Philadelphia, WB Saunders Company, 1983, pp 643-688
9. GROSSMAN RA: Oliguria and acute renal failure. *Med Clin North Am* 65:413-427, 1981.
10. Kelley MA: Critical care medicine-a new specialty? *N Engl J Med* 318:1613-1617, 1988.
11. ZIMMERMAN JE, KNAUS WA, WAGNER DP, et al: A comparison of risks and outcomes for patients with organ system failure: 1982-1990. *Crit Care Med* 24:1633-1641, 1996.
12. ABREO K, MOORTHY AV, OSBORNE M: Changing patterns and outcome of acute renal failure requiring hemodialysis. *Arch Intern Med* 146:1338-1341, 1986.
13. MENASHE PI, ROSS SA, GOTTLIEB JE: Acquired renal insufficiency in critically ill patients. *Crit Care Med* 16:1106-1109, 1988.
14. TURNER JH, MARSHALL DH, BROWNJOHN AM, et al: The evolution of acute renal failure, 1956-1988. *Q J Med* 74:83-104, 1990.
15. GROENEVELD AB, TRAN DD, van der MEULEN J, et al: Acute renal failure in the medical intensive care unit: predisposing, complicating factors and outcome. *Nephron* 59:602-610, 1991.
16. WILKINSON SP, WESTON MJ, PARSONS V, et al: Dialysis in the treatment of renal failure in patients with liver disease. *Clin Nephrol* 8:287-292, 1977.
17. FINBERG SN, HASPEL LU, HOLLANDSWORTH DL: Hemodynamic changes of acute renal failure during hemodialysis. *J Am Osteopath Assoc* 79:514-519, 1980.
18. BORGES HF, FRYD DS, ROSA AA, et al: Hypotension during acetate and bicarbonate dialysis in patients with acute renal failure. *Am J Nephrol* 1:24-30, 1981.
19. KRAMER P, KAUFHOLD G, GRONE HJ, et al: Management of anuric intensive-care patients with arteriovenous hemofiltration. *Int J Artif Organs* 3:225-230, 1980.
20. BURCHARDI H: History and development of continuous renal replacement techniques. *Kidney Int* 53(Suppl 66):S120-S124, 1998.
21. RUZANY F, HOETTE M: Depuração contínua na insuficiência renal aguda - sistemas de depuração em equilíbrio, em *Atualidades em Nefrologia*, editado por Cruz J, Neto ED, de Magalhães RL, et al, São Paulo, Sarvier, 1988, pp 77-87.
22. FRIEDMAN AN, JABER BL: Dialysis adequacy in patients with acute renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 8:695-700, 1999.
23. BELLOMO R, RONCO C: Acute renal failure in the intensive care unit: adequacy of dialysis and the case for continuous therapies. *Nephrol Dial Transplant* 11:424-428, 1996.
24. MEHTA RL: Continuous renal replacement therapies in the acute renal failure setting: current concepts. *Adv Ren Replace Ther* 4:81-92, 1997.
25. GRETZ N, QUINTEL M, KRANZLIN B: Extracorporeal therapies in acute renal failure: different therapeutic options. *Kidney Int* 53(Suppl 64):S57-S60, 1998.
26. LAMEIRE N, Van BIESEN W, VANHOLDER R, et al: The place of intermittent hemodialysis in the treatment of acute renal failure in the ICU patient. *Kidney Int* 53(Suppl 66):S110-S119, 1998.
27. JAKOB SM, FREY FJ, UEHLINGER DE: Does continuous renal replacement therapy favourably influence the outcome of the patients? *Nephrol Dial Transplant* 11:1250-1255, 1996.
28. MEHTA RL, MCDONALD B, GABBAI FB, et al: A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 60:1154-1163, 2001.
29. HENRICH WL: Arteriovenous or venovenous continuous therapies are not superior to standard hemodialysis in all patients with acute renal failure. *Semin Dial* 6:174-176, 1993.
30. YAGI N, PAGANINI EP: Acute dialysis and continuous renal replacement: the emergence of new technology involving the nephrologist in the intensive care setting. *Semin Nephrol* 17:306-320, 1997.

31. BUONCRISTIANI U, FAGUGLI RM, PINCIAROLI MR, et al: Reversal of left-ventricular hypertrophy in uremic patients by treatment with daily hemodialysis (DHD). *Contrib Nephrol* 119:152-156, 1996.
32. GALLAND R, TRAEGER J, ARKOUCHE W, et al: Short daily hemodialysis rapidly improves nutritional status in hemodialysis patients. *Kidney Int* 60:1555-1560, 2001.
33. KJELLSTRAND CM, ING T: Daily hemodialysis: history and revival of a superior dialysis method. *Asain J* 44:117-122, 1998.
34. LINDSAY RM, KORTAS C: Hemeral (daily) hemodialysis. *Adv Ren Replace Ther* 8:236-249, 2001.
35. LINDSAY RM, HEIDENHEIM AP, LEITCH R, et al: Short daily versus long nocturnal hemodialysis. Daily/Nocturnal Dialysis Study Group. *ASAIO J* 47:449-455, 2001.
36. LUGON JR, ANDRE MB, DUARTE ME, et al: Effects of in-center daily hemodialysis upon mineral metabolism and bone disease in end-stage renal disease patients. *São Paulo Med J* 119:105-109, 2001.
37. GOTCH FA, SARGENT JA: A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 28:526-534, 1985.
38. COLLINS AJ, MA JZ, UMEN A, et al: Urea index and other predictors of hemodialysis patient survival. *Am J Kidney Dis* 23:272-282, 1994.
39. CLARK WR, ROCCO MV, COLLINS AJ: Quantification of hemodialysis: analysis of methods and the relevance to patient outcome. *Blood Purif* 15:92-111, 1997.
40. I. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy: update 2000. *Am J Kidney Dis* 37:S7-S64, 2001.
41. HAKIM RM, BREYER J, ISMAIL N, et al: Effects of dose of dialysis on morbidity and mortality. *Am J Kidney Dis* 23:661-669, 1994.
42. LOWRIE EG, LAIRD NM, PARKER TF, et al: Effect of the hemodialysis prescription of patient morbidity: report from the National Cooperative Dialysis Study. *N Engl J Med* 305:1176-1181, 1981.
43. PARKER 3rd TF, HUSNI L, HUANG W, et al: Survival of hemodialysis patients in the United States is improved with a greater quantity of dialysis. *Am J Kidney Dis* 23:670-680, 1994.
44. NKF-DOQI Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy. National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 30:S15-66, 1997.
45. HENDERSON LW, LEYPOLDT JK, LYSAGHT MJ, et al: Death on dialysis and the time/flux trade-off. *Blood Purif* 15:1-14, 1997.
46. RONCO C, BOSCH JP, LEW SQ, et al: Adequacy of continuous ambulatory peritoneal dialysis: comparison with other dialysis techniques. *Kidney Int* 46(Suppl 48):S18-S24, 1994.
47. AHSAN N, CRONIN RF: Dialysis consideration in the patient with acute renal failure, in *Principles and Practice of Dialysis*, edited by Henrich WL, Baltimore, Williams & Wilkins, 1994, pp 426-436.
48. CLARK WR, MUELLER BA, KRAUS MA, et al: Dialysis prescription and kinetics in acute renal failure. *Adv Ren Replace Ther* 4:64-71, 1997.
49. PAGANINI EP, KANAGASUNDARAM NS, LARIVE B, et al: Prescription of adequate renal replacement in critically ill patients. *Blood Purif* 19:238-244, 2001.
50. HIMMELFARB J, EVANSON J, HAKIM RM, et al: Urea volume of distribution exceeds total body water in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 61:317-323, 2002.
51. PAGANINI EP, TAPOLYAI M, GOORMASTIC M, et al: Establishing a dialysis therapy/patient outcome link in intensive care unit. Acute dialysis for patients with acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 28:S81-S89, 1996.
52. JABER BL, KING AJ, CENDOROGLO M, et al: Correlates of urea kinetic modeling during hemodialysis in patients with acute renal failure. *Blood Purif* 20:154-160, 2002.
53. GILLUM DM, DIXON BS, YANIVER MJ, et al: The role of intensive dialysis in acute renal failure. *Clin Nephrol* 25:249-255, 1986.
54. SCHIFFL H, LANG SM, FISCHER R: Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 346:305-310, 2002.
55. van den BERGHE G, WOUTERS P, WEJKERS F, et al: Intensive insulin therapy in the surgical intensive care unit. *N Engl J Med* 345:1359-1367, 2001.
56. MARSHALL MR, GOLPER TA, SHAVER MJ, et al: Sustained low-efficiency dialysis for critically ill patients requiring renal replacement therapy. *Kidney Int* 60:777-785, 2001.
57. KUMAR VA, CRAIG M, DEPNER TA, et al: Extended daily dialysis: a new approach to renal replacement for acute renal failure in the intensive care unit. *Am J Kidney Dis* 36:294-300, 2000.
58. DI FILIPPO S, MANZONI C, ANDRULLI S, et al: How to determine ionic dialysance for the online assessment of delivered dialysis dose. *Kidney Int* 59:774-782, 2001.
59. RABITO CA, PANICO F, RUBIN R, et al: Noninvasive, real-time monitoring of renal function during critical care. *J Am Soc Nephrol* 4:1421-1428, 1994.
60. GOTCH FA: The current place of urea kinetic modelling with respect to different dialysis modalities. *Nephrol Dial Transplant* 13:10-14, 1998.



# NOVAS SOLUÇÕES DE DIÁLISE PERITONEAL

Roberto F. S. Pecoits-Filho

Maria Regina Araújo

Hugo Abensur



## INTRODUÇÃO

Durante a diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD) convencional, a membrana peritoneal é continuamente exposta a uma solução de diálise bioincompatível, contendo altas concentrações de glicose, produtos de degradação da glicose (GDP), baixo pH e alta osmolaridade.

Ao longo do tempo em programa de diálise peritoneal, além das alterações funcionais como o aumento da permeabilidade peritoneal a pequenos solutos<sup>1</sup>, ocorrem concomitantemente mudanças na morfologia peritoneal ao longo do tempo em diálise peritoneal, como o espessamento do espaço submesotelial e as alterações na estrutura capilar<sup>2</sup>, o que parece ser consequência da bioincompatibilidade das soluções de diálise peritoneal atualmente utilizadas.

Os tratamentos pioneiros em diálise peritoneal foram realizados com soluções para uso intravenoso, como soro fisiológico, soluções de dextrose e Ringer-lactato. Nos anos 40, soluções de diálise peritoneal experimentais eram ajustadas de forma a corrigir a composição eletrolítica e corpórea, e lactato ou acetato eram acrescentados para a correção da acidose metabólica associada à insuficiência renal crônica. Para a remoção do excesso de água, as soluções eram tornadas hipertônicas em relação ao plasma. Dentre os agentes osmóticos utilizados na época, a glicose foi considerada o medicamento mais efetivo e seguro<sup>3</sup>. Mesmo após 50 anos, as soluções de CAPD não diferem muito daquelas utilizadas nos primórdios da diálise peritoneal, apesar do aumento da aceitação da CAPD e do número de pacientes trata-

dos. Portanto, ao longo dos anos, a composição das soluções de CAPD permaneceu inalterada (glicose 1,36, 2,27 ou 3,86g/dL, sódio 132mmol/L, potássio 0, cálcio 1,25-1,75mmol/L, magnésio 0,25-0,75mmol/L, cloro 102mmol/L, lactato 35 a 49mmol/L e pH de 5,0-5,5).

Numerosos estudos *in vitro*<sup>4-7</sup> e alguns estudos clínicos<sup>8</sup> durante os últimos 20 anos evidenciaram diversos efeitos negativos no peritônio ocasionados pelo emprego desse perfil bioincompatível de soluções de diálise peritoneal. Por outro lado, as soluções de CAPD contendo glicose como agente osmótico demonstram eficácia e segurança, evidenciadas pelo fato de a sobrevivência de pacientes em programa de diálise peritoneal ser equivalente à de pacientes em hemodiálise<sup>9</sup>.

Foram descritos, nos anos 90, as experiências clínicas iniciais de uso de uma nova geração de soluções de CAPD. Soluções contendo icodextrina como agente osmótico demonstram aumento de ultrafiltração em tempos de permanência longos<sup>10</sup>. Soluções à base de aminoácidos permitem suplementação nutricional enquanto atuam como agente osmótico alternativo<sup>11</sup>. Soluções contendo bicarbonato como tampão no lugar de lactato permitem o uso de soluções de glicose em pH neutro, implementando a biocompatibilidade<sup>12,13</sup>.

## EFEITOS DAS SOLUÇÕES CONVENCIONAIS DE CAPD

Soluções de CAPD de perfil bioincompatível por causa de pH baixo, altas concentrações de lactato e glicose, produtos de degradação da glicose formados na esterilização demonstraram tanto em

combinação como isoladamente causar efeitos malélicas à membrana peritoneal. Esses efeitos incluem vários aspectos da fisiologia celular peritoneal, como fagocitose, apoptose, e produção de citocinas, leucotrienos e prostaglandinas<sup>6,14,15</sup>. Exposição crônica do peritônio à alta concentração de glicose em animais induz a um aumento do tamanho das células mesoteliais e redução na sua viabilidade<sup>16</sup>.

Alguns problemas clínicos relacionados ao uso de solução à base de glicose são também importantes. A reabsorção de glicose pode contribuir com obesidade e dislipidemia, apesar de que essa característica pode gerar uma fonte de calorias a pacientes desnutridos. Também, as perdas de aminoácidos e proteínas contribuem para a desnutrição, apesar de que esses efeitos não são exclusivos das soluções contendo glicose. Os efeitos tóxicos dessas soluções e a perda de células locais também geram alterações na resposta imune celular que combate infecções. Estudos *ex vivo*, de forma semelhante, mostram que a função fagocitária se mostra prejudicada após 30 minutos de exposição *in vivo* a soluções de diálise convencionais<sup>17,18</sup>. Esses fatores em conjunto demonstram a bioincompatibilidade das soluções atualmente utilizadas. Porém, ainda é motivo de controvérsia se os dados provenientes de estudos *in vitro* que constituem grande parte das informações que propõem a substituição da glicose por outros agentes osmóticos representam um problema significativo na prática clínica.

Com o passar do tempo em programa de CAPD, é observado nos pacientes tendência a aumento da permeabilidade da membrana peritoneal a pequenos solutos, o que resulta em diminuição da capacidade de ultrafiltração<sup>1</sup>. Produtos da glicosilação avançada da glicose (AGE) depositam-se no tecido peritoneal, de forma cumulativa e dependente da exposição à glicose<sup>19</sup>, e induzem a aumento da permeabilidade peritoneal<sup>7</sup>. O papel de mediadores inflamatórios na resposta peritoneal a soluções bioincompatíveis parece ser também importante. Níveis de interleucina-6 (IL-6) no dialisado correlacionam-se com a concentração de glicose na solução de diálise e com a ultrafiltração<sup>20</sup>, e recentemente relatamos a associação entre IL-6 e o padrão de transporte peritoneal de pequenos solutos. Em estudo em andamento, observamos ainda que é evidente a elevação dos níveis de IL-6 após 12 meses em CAPD utilizando glicose como agente osmótico (Pecoits-Filho et al., dados não publicados). Finalmente, estudos clínicos apresentados recentemente mostram que a concentração intraperitoneal de IL-6 se encontra reduzida em pacientes usando soluções de

diálise mais biocompatíveis, quando comparadas às concentrações nos pacientes tratados com soluções-padrão<sup>21</sup>.

Por outro lado, também são importantes os efeitos sistêmicos potencialmente relacionados com o uso de soluções convencionais, como por exemplo: 1. desnutrição; 2. problemas de ultrafiltração com o passar do tempo em CAPD e desenvolvimento de sobrecarga de volume, especialmente durante peritonites ou em alto-transportadores; e 3. indução de inflamação sistêmica, contribuindo com desnutrição e aterosclerose acelerada.

## NOVAS SOLUÇÕES DE DIÁLISE PERITONEAL

### SOLUÇÕES CONTENDO AMINOÁCIDOS

As soluções contendo aminoácidos foram desenvolvidas para repor as perdas de aminoácidos e proteínas que ocorrem durante CAPD, melhorando o balanço nitrogenado, especialmente em pacientes desnutridos. Desnutrição é comum em portadores de IRC, já na fase pré-dialítica, e agrava-se com o início da diálise peritoneal, especialmente pela perda diária de 6 a 9g de proteínas e 1 a 2g de aminoácidos. Essas soluções de diálise foram inicialmente estudadas no princípio da década de 1990<sup>22,23</sup>, sendo evidenciado que a absorção transperitoneal de aminoácidos foi de 60 a 80% da carga infundida com 4 horas de permanência da solução de diálise na cavidade peritoneal, e 90% com 6 horas, mostrando que uma troca com solução de aminoácidos a 1,1% resulta na absorção de 13-20g de aminoácidos<sup>24,25</sup>.

Atualmente, é bem conhecida a capacidade das soluções à base de aminoácidos de atingir depurações de pequenos solutos equivalentes a soluções à base de glicose e que a administração intraperitoneal dessas soluções é segura<sup>26,27</sup>. A eficácia dessas soluções foi inicialmente demonstrada há 20 anos<sup>28</sup> e confirmada por vários grupos<sup>11,29-37</sup>. Com o uso por tempo prolongado de soluções à base de aminoácidos, ocorre aumento na absorção de aminoácidos<sup>38</sup>, que pode estar associado à produção local de prostaglandinas e conseqüente aumento da permeabilidade da membrana peritoneal<sup>39</sup>. Um leve aumento de permeabilidade para pequenos solutos como uréia e potássio também é observado, mas o efeito clínico é imperceptível<sup>40</sup>.

O uso de soluções contendo aminoácidos pode melhorar o balanço nitrogenado, aumentar a concentração de proteínas e aminoácidos plasmáticos, melhorando o estado nutricional avaliado por antropometria<sup>11,36,41,42</sup>.

Contrariamente ao verificado com o emprego de soluções contendo glicose, as soluções de aminoácidos não causam absorção de glicose, que pode induzir a diminuição do apetite e a obesidade. Esse aspecto constitui uma vantagem adicional nos pacientes diabéticos. Atualmente, a única solução à base de aminoácidos disponível no mercado da maior parte de países Europeus, no Canadá e Coréia do Sul é o Nutrineal<sup>®</sup> (Baxter Healthcare). A composição dessa solução está descrita na tabela 23.1.

Nutrineal<sup>®</sup> é considerada mais biocompatível, pela ausência de produtos de degradação da glicose (GDP) e um pH mais balanceado (pH 6,2). Os efeitos do Nutrineal<sup>®</sup> nos mecanismos de defesa abdominal parecem benéficos, comparativamente aos efeitos das soluções à base de glicose<sup>43</sup>. Além disso, exposição prolongada a soluções de aminoácidos demonstram menos alterações histológicas peritoneais comparadas às verificadas com o emprego de soluções com glicose<sup>44</sup>. Alguns efeitos metabólicos são observados quando do uso de Nutrineal<sup>®</sup>, como elevação dos níveis plasmáticos de uréia e diminuição do pH, devido à metabolização de aminoácidos. Para prevenir complicações, no máximo duas trocas com essas soluções são recomendadas por dia (Quadro 23.1).

**Tabela 23.1** – Composição da solução de aminoácidos (Nutrineal<sup>®</sup>).

<b>Aminoácidos essenciais</b>	<b>(mg/L)</b>
Valina	139
Leucina	102
Isoleucina	85
Metionina	85
Lisina	76
Histidina	71
Treonina	65
Fenilalanina	57
Triptofano	27
<b>Aminoácidos semi-essenciais</b>	<b>(mg/L)</b>
Tirosina	30
<b>Aminoácidos não-essenciais</b>	<b>(mg/L)</b>
Arginina	107
Alanina	95
Prolina	59
Glicina	51
Serina	51
<b>Aminoácidos totais</b>	<b>1,1 %</b>
Sódio	132mEq/L
Cálcio	3,5mEq/L
Magnésio	0,5mEq/L
Cloreto	105mEq/L
Lactato	40mEq/L
Osmolaridade (Calc.)	365mOsm/L
Aprox. pH	6,2

**Quadro 23.1** – Características da solução de aminoácidos (Nutrineal<sup>®</sup>).

#### Nutrineal<sup>®</sup> como solução de diálise

- Aminoácidos (AA) como agentes osmóticos
- Sem glicose
- pH mais fisiológico (pH 6,2)
- Transporte de solutos e fluido semelhante à glicose a 1,36%
- Lactato 40mmol/L
- Sem GDP

#### Nutrineal<sup>®</sup> como suplementação nutricional

- Rica em AA essenciais
- Alto valor biológico
- Formulação “renal” de AA
- Rápida absorção de AA
- Suplementação de AA sem carga de potássio ou fósforo

#### Nutrineal<sup>®</sup> e biocompatibilidade

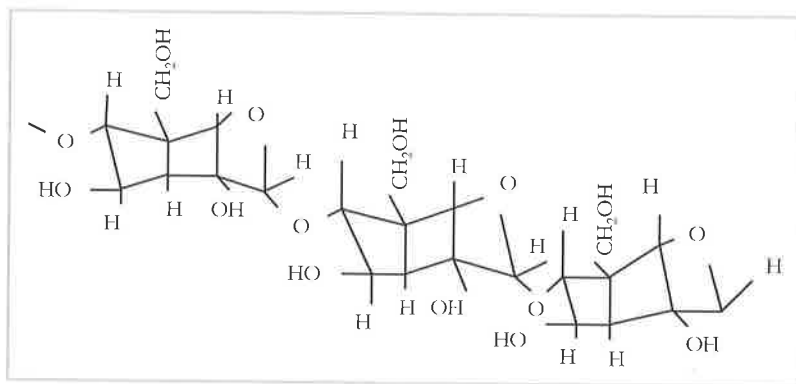
- pH mais fisiológico
- Reduz exposição a glicose
- Reduz formação de AGE
- Melhora da função fagocitária<sup>43,76</sup>
- Preservação da morfologia sugerida em modelos animais

GDP = produtos de degradação da glicose.

Em resumo, o uso de soluções de diálise peritoneal contendo aminoácidos pode resultar em: 1. suplementação de aminoácidos para pacientes desnutridos; 2. reposição de perdas protéicas e de aminoácidos, prevenindo a desnutrição; 3. melhora do padrão plasmático de aminoácidos; 4. melhora no balanço nitrogenado; 5. melhora do estado nutricional; 6. menor exposição a cargas extras de glicose, melhorando o perfil metabólico de obesos e diabéticos; e 7. melhora da biocompatibilidade devido ao pH mais fisiológico, ausência de glicose e GDP.

#### SOLUÇÕES CONTENDO ICODEXTRINA

A icodextrina é um polímero de moléculas de glicose, ligadas entre si por ligações  $\alpha$ -1-4 (Fig. 23.1), produzida a partir da hidrólise do amido. As soluções de CAPD produzidas à base de icodextrina contêm um espectro de moléculas com peso molecular médio de 16.200 dáltons<sup>10,45</sup>. Após a absorção dos polímeros de icodextrina, eles são degradados pela amilase sérica em dissacarídeos, maltose e eventualmente glicose<sup>45,46</sup>. A solução de diálise peritoneal contendo icodextrina a 7,5% é isosmolar em relação ao plasma (284mOsm/kg), e seu pH é de 5,2-5,6 (Tabela 23.2). A ultrafiltração alcançada por essas soluções após 8 a 12 horas de permanência na cavidade peritoneal é equivalente ou maior que a ultrafiltração obtida com soluções de glicose a 3,86%<sup>10,47,48</sup>. A solução de diálise peritoneal contendo icodextrina está atual-



**Figura 23.1** – Estrutura molecular da icodextrina mostrando somente ligações alfa-1-4.

mente disponível comercialmente no Canadá, vários países da Europa e na Coreia do Sul sob o nome de Extraneal<sup>®</sup> (Baxter Healthcare). Sua composição e características estão resumidas na tabela 23.2 e no quadro 23.2.

Após a absorção, como salientado anteriormente, a icodextrina é metalizada pela amilase, produzindo maltose e maltotriose, sendo que a maltose é eliminada do organismo por metabolismo e pela própria diálise peritoneal<sup>10</sup>. A icodextrina, por possuir peso molecular alto e baixa absorção, contribui significativamente para o aumento da ultrafiltração e diminuição da taxa de glicose absorvida. Em relação à cinética de solutos, a qual é avaliada pela área do coeficiente de transferência de massa (MTAC), nenhuma diferença foi encontrada com o uso de glicose e icodextrina<sup>10</sup>, evidenciando que a área de superfície da membrana disponível para o transporte difusível (o número de poros) não é influenciada pela tonicidade ou tipo de solução de diálise usada.

**Tabela 23.2** – Composição da solução contendo icodextrina (Extraneal<sup>®</sup>).

Icodextrina (g/l)	7,5
Sódio (mEq/L)	132
Cloreto (mEq/L)	96
Cálcio (mEq/L)	3,5
Magnésio (mEq/L)	0,5
Lactato (mEq/L)	40
Osmolaridade (mOsm/kg)	282
pH	5,2-5,6

**Quadro 23.2** – Características da solução contendo icodextrina (Extraneal<sup>®</sup>).

Isosmolar em relação ao plasma (282mOsm/kg)
UF equivalente a 4,25% dextrose
UF sustentada por > 14 horas
UF não-agressiva
Uma troca ao dia (permanência longa)

UF = ultrafiltração.

Foi demonstrada maior depuração de beta-2-microglobulina com o emprego de icodextrina<sup>49</sup>. Esse fenômeno pode ser explicado pelo aumento do transporte convectivo através dos poros pequenos, uma vez que a beta-2-microglobulina possui um raio de 16Å, o que permite sua passagem por esses poros. Proteínas maiores, tais como albumina (36 Å), são apenas transportadas pelos poros grandes, sobre os quais a icodextrina não exerce pressão coloidosmótica. Já as moléculas de glicose atuam exercendo pressão osmótica preferencialmente nos poros ultrapequenos (aquaporinas), por onde apenas água é transportada, e, dessa maneira, arrastam menos beta-2-microglobulina.

Recentemente, observamos que a diferença da ultrafiltração entre solução de icodextrina e glicose a 4,25% é significativamente mais alta nos pacientes alto-transportadores<sup>50</sup>, devido ao fato de esses pacientes possuírem maior quantidade de poros pequenos, onde a icodextrina exerce seu efeito oncótico. Portanto, podemos afirmar que esse tipo de solução representa um benefício especial para pacientes com característica de transporte alto de pequenos solutos, bem como em situações de peritonites<sup>10,47,48,51</sup>.

O uso de icodextrina acarreta elevação nos níveis plasmáticos de oligossacarídeos, particularmente da maltose, porém nenhum efeito clínico adverso foi observado após vários anos de seu uso clínico. Os níveis retornam a valores normais logo após a descontinuação do tratamento<sup>10,52</sup>. Como precaução para se evitar o acúmulo de metabólitos da icodextrina, recomenda-se o uso de apenas uma troca por dia.

Um declínio nos níveis de amilase sérica em pacientes tratados com icodextrina também é observado com o uso da icodextrina, porém esse achado parece ser causado pela interferência da maltose no método que avalia a amilase<sup>53</sup>. Portanto, é recomendado que o diagnóstico de pancreatite nestes pacientes não se baseie apenas nos níveis de amilase sérica.

A experiência clínica com icodextrina é longa, principalmente na Europa, onde o número de pacientes é crescente<sup>10,47,48,51,54</sup>. Foi demonstrado prolongamento do tempo de programa de diálise peritoneal em pacientes que apresentavam falha de ultrafiltração com soluções contendo glicose que passaram a fazer uso de solução de diálise contendo icodextrina<sup>46</sup>.

Vários estudos *ex vivo* têm demonstrado melhora da vitalidade de células mesoteliais e da função celular com o emprego de solução de icodextrina em comparação com a solução de glicose<sup>55,56</sup>, porém, além dos benefícios locais, as soluções à base de icodextrina podem oferecer efeitos sistêmicos benéficos relacionados ao aumento da remoção de fluidos, especialmente nos alto-transportadores<sup>57</sup>. Da mesma forma, o uso de icodextrina durante e logo após episódios de peritonites<sup>51,58,59</sup> pode prevenir a diminuição da ultrafiltração e reabsorção exagerada de glicose que ocorre quando do uso de soluções à base de glicose induzida pela vasodilatação local e aumento da inflamação intraperitoneal<sup>46,49</sup>. De fato, observamos recentemente que pacientes que apresentam maior inflamação intraperitoneal representada por níveis intraperitoneais de interleucina-6 (mesmo na ausência de peritonite) apresentam maior ultrafiltração com icodextrina em comparação à glicose hipertônica<sup>60</sup>. A remoção mais efetiva de fluidos pode ter vários efeitos positivos. Por exemplo, em um estudo de corte, Woodrow et al.<sup>48</sup> demonstraram redução no uso de anti-hipertensivos em pacientes em diálise peritoneal automatizada (APD) iniciados com icodextrina, além da redução significativa da pressão arterial e da água corpórea avaliada por bioimpedância. Em relação aos efeitos metabólicos benéficos, uma análise baseada na experiência do estudo MIDAS mostrou, no início do estudo, redução significativa no colesterol total e LDL, especialmente nos pacientes hipercolesterolêmicos<sup>61</sup>.

Nenhuma toxicidade intraperitoneal foi demonstrada a longo prazo, e na verdade alguns estudos sugerem que a solução de icodextrina seja mais biocompatível que a de glicose, particularmente devido a sua menor osmolaridade<sup>62</sup>. Adicionalmente, a concentração de GDP é muito baixa nas soluções à base de icodextrina, oferecendo redução significativa na toxicidade celular, glicosilação de proteínas, formação de produtos de Amadori e AGE<sup>63,64</sup>, apesar de que esses achados não são consensos<sup>65</sup>.

Alguns efeitos adversos do uso de Extraneal<sup>®</sup> têm sido relatados, especialmente reações alérgicas cutâneas<sup>66-68</sup>. Em um total de 4.045 pacientes, a incidência dessas reações foi de 2,5%, porém o

uso de múltiplas medicações e outras situações clínicas são fatores de imprecisão nesse tipo de estudo<sup>66,68</sup>.

Em resumo, o uso de icodextrina é recomendado como agente osmótico alternativo para períodos de permanência prolongados (período noturno em CAPD e diurno em diálise peritoneal contínua cíclica – CCPD), devido a sua efetiva e sustentada ultrafiltração, especialmente em alto-transportadores e durante episódios de peritonite. A icodextrina promove, além de ótima ultrafiltração, a depuração de pequenos solutos e moléculas médias equivalentes ou melhor que a alcançada com soluções à base de glicose, evitando a reabsorção excessiva de glicose e oferecendo benefício especial para pacientes diabéticos e obesos. Finalmente, essas soluções podem oferecer melhor perfil de biocompatibilidade, como demonstrado em estudos *ex vivo*, estendendo a sobrevida da técnica de CAPD em pacientes com falha de ultrafiltração.

#### SOLUÇÕES TAMPONADAS COM BICARBONATO

O emprego de soluções de diálise peritoneal contendo bicarbonato é uma opção lógica para substituir as soluções com baixo pH e elevado conteúdo de lactato, pois o bicarbonato é mais fisiológico, por ser a principal base tamponante no organismo humano. Bicarbonato endógeno, de fato, é perdido no dialisado com o uso de soluções convencionais de CAPD, fazendo necessário o uso de altas concentrações de lactato para a correção da acidose metabólica<sup>12,69</sup>.

As soluções de diálise contendo bicarbonato são oferecidas em bolsas com dois compartimentos. Um deles contendo solução de glicose com pH baixo, e o outro, bicarbonato com pH elevado. O pH baixo do compartimento de glicose previne a formação de GDP durante a esterilização a quente. Um fluido de diálise praticamente livre de GDP e com pH neutro é obtido após a mistura do conteúdo dos dois compartimentos, que é feita imediatamente antes da infusão da solução de diálise na cavidade peritoneal<sup>70</sup>.

Diferentes soluções contendo bicarbonato foram estudadas, incluindo as concentrações de 34mmol/L<sup>71</sup> e 39mmol/L<sup>72</sup>, sendo que os resultados destes confirmaram a segurança e a eficácia dessas soluções. Com base na observação de que uma mistura de lactato e bicarbonato seria menos citotóxica que soluções contendo apenas bicarbonato<sup>17,73</sup>, optou-se também por soluções contendo uma mistura de bicarbonato (25mmol/L) e lactato (15mmol/L). Um estudo clínico randomizado, aberto e prospectivo durante quatro meses

comparou soluções contendo 38mmol/L de bicarbonato, uma mistura de 25mmol/L de bicarbonato e 15mmol/L de lactato e uma solução convencional como controle. Tanto a solução contendo apenas bicarbonato quanto a mistura foram bem toleradas pelos pacientes e corrigiram a acidose metabólica sem causar alcalose, podendo, portanto, ser efetivamente utilizadas para o tratamento com CAPD<sup>13,74</sup>. A composição e as principais características da solução de bicarbonato/lactato disponíveis em vários países da Europa (Physioneal<sup>®</sup>, Baxter Healthcare) estão no quadro 23.2 e na tabela 23.3. Também está disponível no mercado Europeu uma solução à base de bicarbonato puro (Stay•Safe<sup>®</sup> balance, Fresenius), que se mostrou eficaz em emprego clínico, alcançando excelentes resultados metabólicos e propiciando elevação na concentração de CA-125 (*cancer antigen-125*) no efluente peritoneal<sup>75</sup>. O CA-125 é um marcador da vitalidade mesotelial. Ainda em fase de aprovação, foi desenvolvida uma solução à base de aminoácidos e bicarbonato (AminoBic<sup>®</sup>, Fresenius).

**Tabela 23.3** – Composição da solução tamponada com bicarbonato/lactato (Physioneal<sup>®</sup>).

Glicose(g/dL)	1,36	2,27	3,86
Sódio (mmol/L)	132	132	132
Cálcio (mmol/L)	1,25	1,25	1,25
Magnésio (mmol/L)	0,25	0,25	0,25
Cloreto (mmol/L)	95	95	95
Bicarbonato (mmol/L)	25	25	25
Lactato (mmol/L)	15	15	15
Osmolaridade (mOsm/L)	344	395	483
pH	7,4	7,4	7,4

As vantagens das soluções contendo bicarbonato têm sido demonstradas em vários estudos<sup>71</sup>. Mactier et al., em estudo clínico comparando soluções convencionais com Physioneal<sup>®</sup>, mostraram menor incidência de dor à infusão<sup>76</sup>. Vários estudos *in vitro* e *ex vivo* demonstraram que as soluções contendo bicarbonato melhoram a função celular de células de sangue periférico e peritoneais, em comparação com soluções convencionais. Estudos indicam que soluções contendo bicarbonato/lactato são mais biocompatíveis; de fato, em publicação recente, Cooker et al. demonstraram em estudo clínico randomizado e duplo-cego que soluções com bicarbonato/lactato resultaram em concentrações de IL-6 e fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) mais baixas no efluente peritoneal quando comparadas às soluções convencionais<sup>21</sup>.

Em resumo, as soluções tamponadas com bicarbonato ou bicarbonato/lactato apresentam perfil mais fisiológico com pH neutro e menor concentração de GDP (Quadro 23.3). Estudos clíni-

**Quadro 23.3** – Características da solução tamponada com bicarbonato/lactato (Physioneal<sup>®</sup>, Stay•Safe<sup>®</sup>).

Concentração fisiológica de bicarbonato
Redução da concentração de lactato
pH fisiológico
Redução na formação de GDP
Redução na formação de AGE

GDP = produtos da degradação da glicose; AGE = produtos da glicosilação avançada da glicose.

cos sobre o controle da acidose, com soluções neutras à base de bicarbonato ou bicarbonato/lactato, indicam que estas são ao menos equivalentes quando comparadas às soluções contendo lactato. Finalmente, pode haver um impacto positivo no perfil de biocompatibilidade com o emprego de soluções tamponadas com bicarbonato, demonstrado por estudos de análise de dor à infusão, estudos *in vitro* e *ex vivo*, e recentemente estudos clínicos *in vivo*.

## CONCLUSÃO

Nos últimos anos, estão surgindo novas alternativas de soluções de diálise peritoneal com melhores perfis metabólicos e de biocompatibilidade, que poderão ser empregadas nos pacientes de maneira isolada ou em esquemas combinados, de modo a propiciar melhores resultados nos programas de diálise peritoneal. Todavia, apenas após anos de uso dessas novas soluções poderá ser avaliada a intensidade dos benefícios que elas poderão trazer.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DAVIES SJ, BRYAN J, PHILLIPS L, et al: Longitudinal changes in peritoneal kinetics: the effects of peritoneal dialysis and peritonitis. *Nephrol Dial Transplant* 11:498-506, 1996.
2. KREDIET RT: The peritoneal membrane in chronic peritoneal dialysis. *Kidney Int* 55:341-356, 1999.
3. MAXWELL M, ROCKEY R, KLEEMAN C, et al: Peritoneal dialysis. *J Am Med Assoc* 170:917-924, 1959.
4. BREBOROWICZ A: In vitro study on the biocompatibility of the peritoneal dialysis solution. *Perit Dial Int* 13:S105-108, 1993.
5. CAROZZI S, NASINI MG, SCHELOTTO C, et al: A biocompatibility study on peritoneal dialysis solution bags for CAPD. *Adv Perit Dial* 9:138-142, 1993.
6. LIBEREK T, TOPLEY N, JORRES A, et al: Peritoneal dialysis fluid inhibition of polymorphonuclear leukocyte respiratory burst activation is related to the lowering of intracellular pH. *Nephron* 65:260-265, 1993.
7. ESPOSITO C, GERLACH H, BRETT J, et al: Endothelial receptor-mediated binding of glucose-modified albumin is associated with increased monolayer permeability and modulation of cell surface coagulant properties. *J Exp Med* 170:1387-1407, 1989.
8. BREBOROWICZ A, MARTIS L, OREOPOULOS DG: Changes in biocompatibility of dialysis fluid during its dwell in the peritoneal cavity. *Perit Dial Int* 15:152-157, 1995.

9. FENTON SS, SCHAUBEL DE, DESMEULES M, et al: Hemodialysis versus peritoneal dialysis: a comparison of adjusted mortality rates. *Am J Kidney Dis* 30:334-342, 1997.
10. MISTRY CD, GOKAL R, PEERS E: A randomized multicenter clinical trial comparing isosmolar icodextrin with hyperosmolar glucose solutions in CAPD. MIDAS Study Group. Multicenter Investigation of Icodextrin in Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Kidney Int* 46:496-503, 1994.
11. KOPPLE JD, BERNARD D, MESSANA J, et al: Treatment of malnourished CAPD patients with an amino acid based dialysate. *Kidney Int* 47:1148-1157, 1995
12. FERIANI M: Bicarbonate-buffered CAPD solutions: from clinical trials to clinical practice. [Review] [30 refs]. *Perit Dial Int* 17(Suppl 2):S51-55, 1997.
13. COLES GA, GOKAL R, OGG C, et al: A randomized controlled trial of a bicarbonate- and a bicarbonate/lactate-containing dialysis solution in CAPD [see comments] [published erratum appears in *Perit Dial Int* 17:223, 1997]. *Perit Dial Int* 17:48-51, 1997.
14. WIESLANDER AP, NORDIN MK, MARTINSON E, et al: Heat sterilized PD-fluids impair growth and inflammatory responses of cultured cell lines and human leukocytes. *Clin Nephrol* 39:343-348, 1993.
15. DOUVDEVANI A, RAPOPORT J, KONFORTY A, et al: Intracellular acidification mediates the inhibitory effect of peritoneal dialysate on peritoneal macrophages. *J Am Soc Nephrol* 6:207-213, 1995.
16. GOTLOIB L, WAISBRUT V, SHOSTAK A, et al: Acute and long-term changes observed in imprints of mouse mesothelium exposed to glucose-enriched, lactated, buffered dialysis solutions. *Nephron* 70:466-477, 1995.
17. MACKENZIE RK, JONES S, MOSELEY A, et al: In vivo exposure to bicarbonate/lactate- and bicarbonate-buffered peritoneal dialysis fluids improves ex vivo peritoneal macrophage function. *Am J Kidney Dis* 35:112-121, 2000.
18. de FIJTER CW, VERBRUGH HA, PETERS ED, et al: In vivo exposure to the currently available peritoneal dialysis fluids decreases the function of peritoneal macrophages in CAPD. *Clin Nephrol* 39:75-80, 1993.
19. NAKAYAMA M, KAWAGUCHI Y, YAMADA K, et al: Immunohistochemical detection of advanced glycosylation end-products in the peritoneum and its possible pathophysiological role in CAPD. *Kidney Int* 51:182-186, 1997.
20. FUJIMORI A, NAITO H, MIYAZAKI T, et al: Elevation of interleukin 6 in the dialysate reflects peritoneal stimuli and deterioration of peritoneal function [letter]. *Nephron* 74:471-472, 1996.
21. COOKER L LP, HOLMS CJ, TOPLEY N: Dialysate levels of IL-6 and VEGF in patients using bicarbonate/lactate-based peritoneal dialysis solutions. *Perit Dial Int* 21:S18, 2001.
22. YOUNG GA, KOPPLE JD, LINDHOLM B, et al: Nutritional assessment of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: an international study. *Am J Kidney Dis* 17:462-471, 1991.
23. Van BIESEN W, VANHOLDER R, LAMEIRE N: Recent developments in osmotic agents for peritoneal dialysis. *Adv Ren Replace Ther* 5:218-231, 1998.
24. FALLER B, APARICIO M, FAICT D, et al: Clinical evaluation of an optimized 1.1% amino-acid solution for peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 10:1432-1437, 1995.
25. FALLER B: Amino acid-based peritoneal dialysis solutions. *Kidney Int* 50(Suppl 56):S81-S85, 1996.
26. GOODSHIP TH, LLOYD S, MCKENZIE PW, et al: Short-term studies on the use of amino acids as an osmotic agent in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Sci (Colch)* 73:471-478, 1987.
27. LINDHOLM B, WWRYNSKI A, BERGSTROM J: Peritoneal dialysis with amino acid solutions: fluid and solute transport kinetics. *Artif Organs* 12:2-10, 1988.
28. OREOPOULOS DG, CRASSWELLER P, KATIRTZOGLU A, et al: Amino acids as an osmotic agent (instead of glucose) in continuous ambulatory peritoneal dialysis, in *Proceedings of an International Symposium*, edited by ML, Amsterdam, Excerpta Medica, 1979, pp 335-340.
29. OREN A, WU G, ANDERSON GH, et al: Effective use of amino acid dialysate over four weeks in CAPD patients. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 29:604-610, 1983.
30. PEDERSEN FB, DRAGSHOLT C, LAIER E, et al: Alternate use of amino acids and glucose solution in CAPD. *Perit Dial Bull* 5:215-218, 1985.
31. DOMBROS NV, PRUTIS K, TONG M, et al: Six-month overnight intraperitoneal amino-acid infusion in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients - no effect on nutritional status. *Perit Dial Int* 10:79-84, 1990.
32. YOUNG GA, DIBBLE JB, HOBSON SM, et al: The use of an amino-acid-based CAPD fluid over 12 weeks. *Nephrol Dial Transplant* 4:285-292, 1989.
33. BRUNO M, BAGNIS C, MARANGELLA M, et al: CAPD with an amino acid dialysis solution: a long-term, cross-over study. *Kidney Int* 35:1189-1194, 1989.
34. ARFEEN S, GOODSHIP TH, KIRKWOOD A, et al: The nutritional/metabolic and hormonal effects of 8 weeks of continuous ambulatory peritoneal dialysis with a 1% amino acid solution. *Clin Nephrol* 33:192-199, 1990.
35. MISRA M, ASHWORTH J, REAVELEY DA, et al: Nutritional effects of amino acid dialysate (Nutrineal) in CAPD patients. *Adv Perit Dial* 12:311-314, 1996.
36. JONES M, HAGEN T, BOYLE CA, et al: Treatment of malnutrition with 1.1% amino acid peritoneal dialysis solution: results of a multicenter outpatient study. *Am J Kidney Dis* 32:761-769, 1998.
37. MAURER O, SAXENHOFER H, JAEGER P, et al: Six-month overnight administration of intraperitoneal amino acids does not improve lean mass. *Clin Nephrol* 45:303-309, 1996.
38. YOUNG GA, DIBBLE JB, TAYLOR AE, et al: A longitudinal study of the effects of amino acid-based CAPD fluid on amino acid retention and protein losses. *Nephrol Dial Transplant* 4:900-905, 1989.
39. STEINHAUER HB, LUBRICH-BIRKNER I, KLUTHE R, et al: Effect of amino acid based dialysis solution on peritoneal permeability and prostanoid generation in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Nephrol* 12:61-67, 1992.
40. WANIEWSKI J, WERYNSKI A, HEIMBURGER O, et al: Effect of alternative osmotic agents on peritoneal transport. *Blood Purif* 11:248-264, 1993.
41. LINDHOLM B, PARK MS, BERGSTROM J: Supplemented dialysis: amino acid-based solutions in peritoneal dialysis. *Contrib Nephrol* 103:168-182, 1993.
42. DOMBROS NV, DIGENIS GE, OREOPOULOS DG: Malnutrition in continuous ambulatory peritoneal dialysis and use of intraperitoneal amino acids. *Contrib Nephrol* 100:188-206, 1992.
43. BRULEZ HF, DEKKER HA, OE PL, et al: Biocompatibility of a 1.1% amino acid-containing peritoneal dialysis fluid compared to a 2.27% glucose-based peritoneal dialysis fluid. *Nephron* 74:26-32, 1996.
44. GAROSI G, GAGGIOTTI E, MONACI G, et al: Biocompatibility of a peritoneal dialysis solution with amino acids: histological evaluation in the rabbit. *Perit Dial Int* 18:610-619, 1998.
45. ALSOP RM: History, chemical, and pharmaceutical development of icodextrin. *Perit Dial Int* 14(Suppl 2):S5-S12, 1994.
46. WILKIE ME, BROWN CB: Polyglucose solutions in CAPD. *Perit Dial Int* 17:S47-50, 1997.
47. POSTHUMA N, ter WEE PM, VERBRUGH HA, et al: Icodextrin instead of glucose during the daytime dwell in CCPD increases ultrafiltration and 24-h dialysate creatinine clearance. *Nephrol Dial Transplant* 12:550-553, 1997.

48. WOODROW G, STABLES G, OLDROYD B, et al: Comparison of icodextrin and glucose solutions for the daytime dwell in automated peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 14:1530-1535, 1999.
49. HO-DAC-PANNEKEET MM, SCHOUTEN N, LANGENDIJK MJ, et al: Peritoneal transport characteristics with glucose polymer based dialysate. *Kidney Int* 50:979-986, 1996.
50. ARAÚJO MRT, PECOITS-FILHO RFS, ROMÃO Jr JE, et al: The relationship between the ultrafiltrate volume with icodextrin and the peritoneal transport pattern according to the PET (abstract). *Perit Dial Int* 21(Suppl 1):S12, 2001.
51. POSTHUMA N, ter WEEL PM, DONKER AJ, et al: Icodextrin use in CCPD patients during peritonitis: ultrafiltration and serum disaccharide concentrations. *Nephrol Dial Transplant* 13:2341-2344, 1998.
52. BAJO M, SELGAS R, HEVIA C, et al: Icodextrin 7.5% dialysate for diurnal exchange in patients treated with CCPD. *Perit Dial Int* 19(Suppl 1):S49, 1999.
53. SCHNICKE G, GRABENSEE B, PLUM J: Interference of icodextrin with serum amylase activity measurement. *J Am Soc Nephrol* 10:229A, 1999.
54. STEIN A, PEERS E, HATTERSLEY J, et al: Clinical experience with icodextrin in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 14(Suppl 2):S51-S54, 1994.
55. BAJO MA, SELGAS R, CASTRO MA, et al: Effect of icodextrin on mesothelial cell growth in culture, in *Proceedings of the XXXVI Congress of the European renal Association, European Dialysis and Transplantation Association*, edited by Ritz E, Madrid, Spain, 1999, p 325.
56. POSTHUMA N, ter WEE P, DONKER AJ, et al: Peritoneal defense using icodextrin or glucose for daytime dwell in CCPD patients. *Perit Dial Int* 19:334-342, 1999.
57. RIPPE B, LEVIN L: Computer simulations of ultrafiltration profiles for an icodextrin-based peritoneal fluid in CAPD. *Kidney Int* 57:2546-2556, 2000.
58. GOKAL R, MISTRY CD, PEERS EM: Peritonitis occurrence in a multicenter study of icodextrin and glucose in CAPD. MIDAS Study Group. Multicenter Investigation of Icodextrin in Ambulatory Dialysis. *Perit Dial Int* 15:226-230, 1995.
59. DRATWA M, KELLER N, DUMORTIER F, et al: Icodextrin solution (ICO) for ultrafiltration (UF) during peritonitis. *Perit Dial Int* 18(Suppl 2):S74, 1998.
60. PECOITS-FILHO RFS, ARAÚJO MRT, LINDHOLM B, et al: Better ultrafiltration profile with icodextrin in comparison to glucose in the hyperpermeable peritoneal membrane: insights from the cytokines network. *Perit Dial Int* 2002 (in press).
61. GOKAL R, MOBERLY JB, OGRINIC F, et al: Improvement of hyperlipidemia with icodextrin use in CAPD patients [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 9:283A, 1998.
62. de FIJTER CW, VERBRUGH HA, OE LP, et al: Biocompatibility of a glucose-polymer-containing peritoneal dialysis fluid. *Am J Kidney Dis* 21:411-418, 1993.
63. UEDA Y, MIYATA T, IZUHARA Y, et al: Lower carbonyl stress in polyglucose or amino acids PD solutions than in conventional glucose based PD fluids [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 10:230A, 1999.
64. DAWNAY AB, MILLAR DJ: Glycation and advanced glycation end-product formation with icodextrin and dextrose [see comments]. *Perit Dial Int* 17:52-58, 1997.
65. TOPLEY N, LIBEREK T, MISTRY CD, et al: Cell function, viability, and icodextrin. *Perit Dial Int* 14(Suppl 2):S28-S32, 1994.
66. LAM-PO-TANG MK, BENDING MR, KWAN JT: Icodextrin hypersensitivity in a CAPD patient. *Perit Dial Int* 17:82-84, 1997.
67. QUEFFEULOU G, BERNARD M, VRTOVSNIK F, et al: Severe cutaneous hypersensitivity requiring permanent icodextrin withdrawal in a CAPD patient. *Clin Nephrol* 51:184-186, 1999.
68. QUEFFEULOU G, VRTOVSNIK F, WHEATLEY P, et al: Five cases of toxidemia due to icodextrin with 4 cases of severe generalized exfoliative toxidemia [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 10:320A, 1999.
69. FERIANI M, RONCO C, LA GRECA G: Acid-base balance with different CAPD solutions. *Perit Dial Int* 16(Suppl 1):S126-S129, 1996.
70. PASSLICK-DEETJEN J, LAGE C: Lactate-buffered and bicarbonate-buffered solutions with less glucose degradation products in a two-chamber system [In Process Citation]. *Perit Dial Int* 20(Suppl 2):S42-S47, 2000.
71. FERIANI M, KIRCHGESSNER J, LA GRECA G, et al: Randomized long-term evaluation of bicarbonate-buffered CAPD solution. *Kidney Int* 54:1731-1738, 1998.
72. FERIANI M, CAROBI C, LA GRECA G, et al: Clinical experience with a 39 mmol/L bicarbonate-buffered peritoneal dialysis solution [see comments]. *Perit Dial Int* 17:17-21, 1997.
73. SCHAMBYE HT, PEDERSEN FB, WANG P: Bicarbonate is not the ultimate answer to the biocompatibility problems of CAPD solutions: a cytotoxicity test of CAPD solutions and effluents. *Adv Perit Dial* 8:42-46, 1992.
74. COLES GA, O'DONOGHUE DJ, PRITCHARD N, et al: A controlled trial of two bicarbonate-containing dialysis fluids for CAPD - final report. *Nephrol Dial Transplant* 13:3165-3171, 1998.
75. LAGE C, PISCHETSRIEDER M, AUFRICHT C, et al: First in vitro and in vivo experiences with stay\*safe<sup>®</sup> balance, a pH-neutral solution in a dual-chambered bag. *Perit Dial Int* 20(Suppl 5):28-32, 2000.
76. MACTIER RA, SPROSEN TS, GOKAL R, et al: Bicarbonate and bicarbonate/lactate peritoneal dialysis solutions for the treatment of infusion pain. *Kidney Int* 53:1061-1067, 1998.
77. BRULEZ HF, HEEZJUS EC, de FIJTER CW, et al: In vitro compatibility of a 1.1% amino acid containing peritoneal dialysis fluid with phagocyte function. *Adv Perit Dial* 10:241-244, 1994.



## REUSO DE DIALISADORES CAPILARES

Pedro José de Mattos Patrício Filho  
Luciano Vasquez Pinto



### INTRODUÇÃO

A reutilização, reuso ou reprocessamento de dialisadores é uma prática que foi iniciada por Shaldon<sup>1</sup>, em 1964, para prevenir hipotensões no início da hemodiálise: os dialisadores tipo *coil* eram preenchidos com o sangue heparinizado do paciente e armazenados a baixas temperaturas<sup>2,3</sup>. Em 1967, o grupo de Scribner<sup>4</sup> descreveu o reuso de dialisadores tipo *Kill*, com hipoclorito de sódio e formaldeído<sup>5</sup>.

Desde então, o reuso de dialisadores passou por uma série de refinamentos e disseminou-se, pela economia decorrente do procedimento e pela melhora na biocompatibilidade da membrana<sup>2</sup>. Atualmente, o reuso é praticado quase exclusivamente em dialisadores capilares, pela dificuldade de controle de qualidade no reprocessamento de dialisadores de placa<sup>2</sup>.

A prática de reuso de dialisadores rapidamente foi difundida por todo o mundo: em 1996 mais de 80% das unidades de diálise dos Estados Unidos aplicavam esse procedimento<sup>2,5-7</sup> (Fig. 24.1), um terço das unidades australianas, em 1990, e cerca de 10% das unidades européias praticavam o reuso de dialisadores em 1989, variando de 0,1% na Holanda a 76% na Polônia<sup>2</sup>.

### VANTAGENS E RISCOS DO REUSO DE DIALISADORES

#### VANTAGENS ECONÔMICAS

O aspecto econômico é um forte motivador para o reuso de dialisadores, permitindo que, em países pobres, o tratamento por hemodiálise seja estendido a um maior número de pacientes, e, em todo o mundo, a utilização de dialisadores de

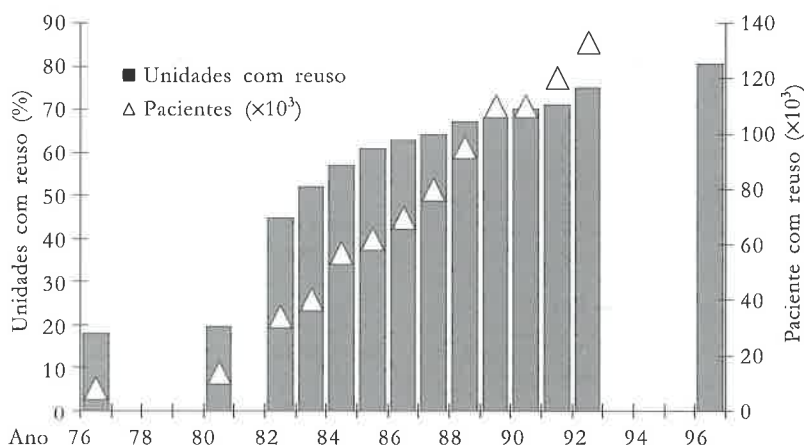


Figura 24.1 – Difusão da prática de reuso de dialisadores nos Estados Unidos da América entre 1976 e 1996<sup>2,3,8,21,27,29,38,42</sup>.

maior custo<sup>2,8-11</sup>. Essa economia, contudo, é limitada pela relação entre o custo do dialisador e o próprio custo do reprocessamento (Fig. 24.2) e pelo investimento no equipamento para reuso automático.

Um estudo canadense de 1994 estimou uma economia de 3.777 dólares canadenses por paciente/ano, com cerca de quatro usos por dialisador capilar<sup>12</sup>. Nos Estados Unidos, estimou-se a economia de US\$150 milhões em 1980<sup>2</sup> e mais de US\$200 milhões por ano em 1989<sup>13</sup>.

## IMPACTO AMBIENTAL

Outra vantagem da reutilização de dialisadores é a economia indireta originada com a redução do lixo hospitalar<sup>9</sup> e do descarte de material sintético de lenta degradação<sup>2</sup> no meio ambiente. A contrapartida é o impacto ambiental causado pelo aumento do consumo de água<sup>2</sup> e pela agressão ambiental e à saúde dos membros da equipe de saúde devido ao uso de esterilizantes químicos<sup>2,12,14</sup>.

## QUALIDADE DE TRATAMENTO

A mais notável vantagem do reuso de dialisadores, do ponto de vista clínico, é a redução da incidência de um conjunto de sintomas adversos que podem ocorrer durante diálises com dialisadores novos sem processamento prévio.

Essas reações, que são definidas como “síndrome do primeiro uso” ou “reações ao primeiro uso”<sup>5,9,15,16</sup>, foram classificadas por Salem et al. em tipos A e B<sup>17</sup> e decorrem do contato de células imunocompetentes do sangue com substâncias de variados graus de biocompatibilidade e que fazem parte da composição do dialisador, das linhas de sangue ou de contaminantes.

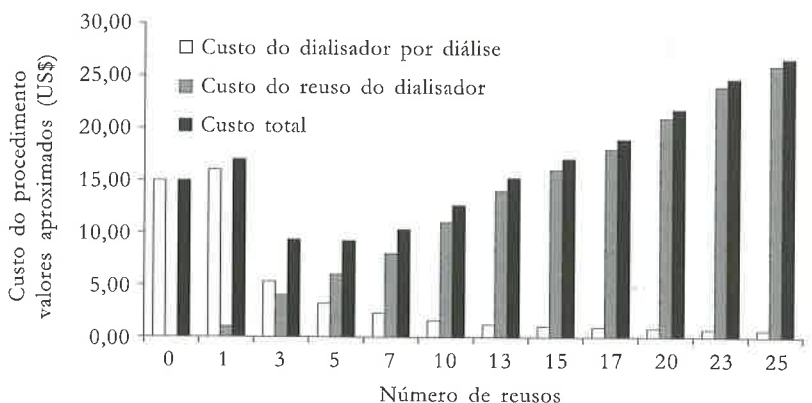
As reações do tipo A são atribuídas à presença de resíduos de óxido de etileno, usado como esterilizante, e manifestam-se como reações do tipo anafilático.

As reações do tipo B são de intensidade inversamente proporcional à biocompatibilidade dos materiais que se expõem ao sangue do paciente e podem ocorrer também após o primeiro uso do dialisador, quando o hipoclorito é utilizado no reprocessamento<sup>18,19</sup>. São atribuídas à ativação de células imunocompetentes expostas a superfícies não reconhecidas como próprias. As membranas de celulose modificada e as membranas sintéticas desencadeiam reações menos intensas que as de celulose regenerada, mas também podem causar manifestações clínicas e laboratoriais desse tipo de reação<sup>9</sup>.

As reações do tipo B podem ser minimizadas com a perfusão de pequenas quantidades de sangue no dialisador, antes do início da diálise, e são extremamente menos significativas a partir da segunda diálise com o mesmo dialisador convenientemente tratado, ou quando o dialisador é processado (aberto, lavado e esterilizado) antes do primeiro uso. O processamento do dialisador antes de seu primeiro uso enseja também a remoção de partículas de até 1mm e de plastificantes usados na confecção do capilar e que podem ser encontrados no seu interior<sup>2</sup>.

## RISCOS

O reprocessamento de dialisadores capilares é um procedimento que pode acarretar riscos à qualidade da diálise e à vida do paciente, a curto e a longo prazo. Esses riscos estão ligados mais ao controle de qualidade de procedimento do que ao procedimento em si: um estudo da National Kidney Foundation<sup>20</sup> estima que o efeito do reuso sobre o KT/V prescrito é a redução de 0,02%.



**Figura 24.2** – Custo cumulativo de reuso de dialisadores – dados aproximados em US\$. Considerou-se como US\$15,00 o preço de compra do capilar e de US\$1,00 o custo de cada reuso.

O reuso de dialisadores é assunto que mobiliza as autoridades sanitárias em vários países, que proíbem (França, Japão)<sup>2,9</sup> ou regulamentam esse procedimento<sup>21-25</sup>.

A mais evidente desvantagem do reuso de dialisadores é a perda progressiva da superfície efetiva de diálise, que é função direta do volume do compartimento de sangue. O reuso de dialisadores capilares foi validado inicialmente por Gotch em 1980<sup>26</sup>, em dialisadores de celulose e reusados com formaldeído, sucedendo-se a validação do procedimento para vários outros tipos de membranas e de esterilizantes nas décadas seguintes<sup>27-32</sup>, exceto para membranas de poliacrilonitrila<sup>33</sup>. Essa série de pesquisas definiu com razoável nível de certeza que a variação na depuração de uréia clínica com o número de reusos não tem significação enquanto o capilar mantiver até 80% do volume do compartimento de sangue<sup>34</sup>. Isso não é verdade, porém, quanto à depuração de beta-2-microglobulina por membranas de alta eficiência, cuja depuração varia com número de reusos e com o método de esterilização<sup>34,35</sup>. Nessas membranas, os experimentos com ácido peracético mostram resultados conflitantes, ora não se evidenciando a alteração dessa propriedade, ora se detectando a perda da capacidade de depuração, possivelmente por ter seus poros recobertos com proteínas plasmáticas<sup>34,35</sup>. Algumas membranas de alta eficiência confeccionadas em polissulfona podem, ao contrário, aumentar a depuração de beta-2-microglobulina quando são reusadas com hipoclorito de sódio, mas, em contrapartida, aumentam significativamente a perda de albumina<sup>6,9,35,36</sup>.

As diferentes possibilidades de interação entre o agente esterilizante e o paciente é outro risco ligado à prática de reprocessamento de dialisadores capilares. Incluem a possibilidade de infusão maciça do esterilizante<sup>2,5</sup>, exposição crônica, irritação de mucosas e de pele<sup>37</sup>. Podem ocorrer interações com sistemas fisiológicos, como a formação de anticorpos anti-N em pacientes que têm seus capilares tratados com formol<sup>11,38</sup>, e reações indesejáveis em pacientes em uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina que dialisam com capilares reusados com ácido peracético<sup>33,39</sup>.

Outros riscos não estão ligados diretamente ao tipo de esterilizante, mas às condições do reprocessamento do dialisador: estão bem documentados surtos de pirogenia, bacteriemia e sepses ligados a quebra de protocolos de procedimentos ou protocolos inadequados, reuso superior a 20 vezes ou qualidade da água usada no procedimento<sup>2,5,9,33,37,40-43</sup>.

A disseminação de hepatites B e C em unidades de hemodiálise pode ter sua origem no reuso de dialisadores. Os dialisadores de portadores da vírus da hepatite B ou C devem ser processados em áreas separadas<sup>9,44,45</sup>.

Não há evidências conclusivas de que haja diferença entre a morbidade ou a mortalidade dos pacientes em hemodiálise com ou sem reuso de dialisadores capilares, independente do germicida usado<sup>33,46,47</sup>.

## SUBSTÂNCIAS USADAS NO REUSO DE DIALISADORES

### HIPOCLORITO DE SÓDIO

É um potente oxidante, com poder detergente, desencrostante, bactericida e viricida. É usado na limpeza e na esterilização de dialisadores e de linhas. É fornecido em solução aquosa fortemente alcalina, que em altas concentrações dissolve a celulose, rompendo as fibras ocas dos capilares, pelo que não é usado em concentrações maiores que 2% para esse fim.

### FORMALDEÍDO (FORMOL)

É o esterilizante mais freqüentemente utilizado em todo o mundo<sup>7</sup>, a despeito de alguns problemas de difícil resolução – reação anafilática, toxicidade, aumento do risco de rejeição aguda ao transplante de rim por formação de anticorpos *anti-N-like*, riscos ocupacionais e ambientais<sup>12,14,16,38,48,49</sup>. O potencial carcinogênico do formol é bem conhecido em animais, bem como sua capacidade de irritar mucosas<sup>50</sup>, e é agressivo ao meio ambiente pela sua lenta degradação e sua toxicidade. Por outro lado, sendo volátil, tem a capacidade de esterilizar as fibras que inadvertidamente não estejam diretamente em contato com o líquido onde está dissolvido<sup>51</sup>. Deve ser usado em concentração não inferior a 4%; em concentrações inferiores torna-se ineficaz contra algumas micobactérias<sup>33,51</sup>. Se o dialisador é armazenado a 40°C por 24h, o formol é eficiente mesmo em concentrações de até 1%.

O formaldeído não tem capacidade desencrostante, sendo usado exclusivamente para esterilização do dialisador e das linhas.

O formaldeído vem sendo substituído em vários centros de todo o mundo, por glutaraldeído, ácido peracético, ácido perclórico, calor e solução de ácido cítrico<sup>5,27,31,52</sup>.

### ÁCIDO PERACÉTICO

É uma substância obtida pela ação do ácido acético sobre o peróxido de hidrogênio em meio áci-

do, resultando em uma substância com potencial de oxidação superior ao do hipoclorito. A reação de síntese é muito lenta, e o produto é fornecido pelas indústrias como solução aquosa concentrada, fortemente ácida, em uma mistura de ácido acético, peróxido de hidrogênio e substâncias que retardem a reação, que ainda está se processando na próprio frasco. O tempo de validade é relativamente curto, já que o produto é muito rapidamente degradado. Tem ação irritante sobre pele e mucosas. O uso de ácido peracético tende a predominar sobre o uso do formol nos Estados Unidos<sup>5,11</sup>.

## SOLUÇÕES HIPERTÔNICAS

O reuso de dialisadores com soluções hipertônicas, com ou sem antibióticos, usadas principalmente em pacientes com alergia a formaldeído, não teve validação na literatura médica.

## CALOR E ÁCIDO CÍTRICO

A esterilização pelo calor (95°C) por 24h, com ou sem ácido cítrico, vem sendo usada em pequena escala, e é limitada por motivos técnicos a dialisadores de polissulfona<sup>31,33</sup>.

## TÉCNICAS DE REUSO DE DIALISADORES

O reuso de dialisadores envolve quatro procedimentos básicos<sup>2</sup>:

- remoção do máximo de resíduos de sangue e de coágulos;
- esterilização;
- armazenamento do dialisador;
- remoção do material esterilizante.

Como decorrência desses procedimentos, são necessários:

- controle da qualidade da limpeza, esterilização e integridade;
- armazenamento seguro;
- identificação do material;
- comprovação da presença do esterilizante em níveis adequados;
- remoção completa do esterilizante antes do seu uso subsequente, em condições assépticas;
- comprovação da retirada do esterilizante;
- registro dessas etapas.

O material do estojo que contém as fibras capilares pode reter esterilizante, que é liberado lentamente para o compartimento de sangue, e ao início da diálise pode chegar à corrente sanguínea com conseqüências para o paciente. Isso ocorre quando o dialisador não é utilizado imediatamente após a retirada do esterilizante. Isso é evitado mantendo-o sob circulação de líquido de diá-

lise até que o paciente seja instalado, impedindo assim que o esterilizante alcance concentrações patológicas<sup>53</sup>.

Esses procedimentos podem ser feitos manualmente, em bancadas próprias ou com o capilar ainda acoplado à máquina de diálise, ou ainda em equipamentos próprios para reuso. Esses equipamentos, em uso desde a década de 1970<sup>54</sup>, podem ser classificados como automáticos ou semi-automáticos, na dependência da maior ou menor necessidade de interferência humana no seu desempenho. A automação do reuso de dialisadores capilares permite menor consumo de mão-de-obra, melhor controle da qualidade e aumento da vida útil do capilar, embora com um custo de investimento relativamente alto e a impossibilidade de individualizar o reuso conforme o tipo de capilar<sup>12</sup>; por outro lado, apresenta melhor controle dos testes de pressão reduzindo a zero as roturas dos dialisadores durante as sessões de hemodiálise com conseqüente perda de sangue, e também monitoriza de modo mais preciso o volume residual das fibras, o que facilita o descarte do dialisador ao atingir um *prime* inferior a 80% do inicial.

## NÚMERO DE REUSOS

O número de reusos possíveis de dialisadores capilares é, teoricamente, infinito. As indústrias informam tratar-se de um equipamento de uso único, mas as substâncias e os equipamentos usados no reprocessamento de capilares são produzidos e fornecidos pelas mesmas indústrias e distribuidores. Nos Estados Unidos da América, o número de reusos alcança valores acima de 30 vezes, com média de reuso de 13 vezes<sup>5,20</sup>. No Brasil, a legislação limita o reuso de capilares a seis vezes, com reuso manual, e 20 vezes, com reuso automatizado, desde que o capilar mantenha pelo menos 80% do volume original do compartimento de sangue, exceto para portadores de vírus da imunodeficiência humana, que não devem ter seus capilares reprocessados<sup>24</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SHALDON S, SILVA H, POMEROY J, et al: Percutaneous femoral venous catheterization and reusable dialysers in the treatment of acute renal failure. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 10:133-138, 1964.
2. MILES AM, FRIEDMAN EA: A review of hemodialyzer re-use. *Semin Dial* 10:32-37, 1998.
3. SHUSTERMAN NH, FELDMAN HI, WASSERSTEIN A, et al: Reprocessing hemodialyzers: a critical appraisal. *Am J Kidney Dis* 14:91-91, 1989.
4. POILLARD TL, BARNETT BMS, ESCHBACH JW, et al: A technique for storage and multiple reuse of the Küil dialyser and blood tubing. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 13:24-28, 1967.

5. MAIDMENT HJ, PETERSEN J: The dialysis prescriptions re-use. *Am J Nephrol* 16:52-59, 1996.
6. MURTHY BV, SUNDARAM S, JABER BL, et al: Effect of formaldehyde/bleach reprocessing on in vitro performances of high-efficiency cellulose and high-flux polysulfone dialyzers. *J Am Soc Nephrol* 9:464-472, 1998.
7. KIMMEL PI, MISHKIN GJ: Dialyzer reuse and the treatment of patients with end-stage renal disease by hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 9:2153-2156, 1998.
8. BILINSKY RT, MORRIS AJ: Hemodialysis coil reuse. A safe and economical new method. *JAMA* 218:1806-1808, 1971.
9. KLINKMANN H, GRASSMANN A, VIENKEN J: Dilemma of membrane biocompatibility and reuse. *Artif Organs* 20:426-432, 1996.
10. ROBB M, LOCKING-CUSOLITO H: Dialyzer reuse: a solution for the '90s. *J CANNT* 7:27-30, 1997.
11. AGODOA LY, WOLFE RA, PORT FK: Reuse of dialyzers and clinical outcomes: fact or fiction. *Am J Kidney Dis* 32(6 Suppl 4):S88-S92, 1998.
12. FRANCOEUR R, VAS S, ULDALL R: Dialyzer reuse: an automated system using peracetic acid. *Int J Artif Organs* 17:331-336, 1994.
13. FELDMAN HI, KINOSIAN M, BILKER WB, et al: Effect of dialyzer reuse on survival of patients treated with hemodialysis. *JAMA* 276:620-625, 1996.
14. GESTAL JJ: Occupational hazards in hospitals: accidents, radiation, exposure to noxious chemicals, drug addiction and psychic problems, and assault. *Br J Ind Med* 44:10-20, 1987.
15. CHAROENPANICH R, POLLAK VE, KANT K, et al: Effect of first and subsequent use of hemodialyzers on patient well-being: the rise and fall of a syndrome associated with new dialyzer use. *Artif Organs* 11:123-127, 1987.
16. VANHOLDER R, RINGOIR S: Influence of reuse and of reuse sterilants on the first-use syndrome. *Artif Organs* 11:137-139, 1987.
17. SALEM M, IVANOVICH PT, ING TS, et al: Adverse effects of dialyzers manifesting during the dialysis session. *Nephrol Dial Transplant* 9(Suppl 2):127-137, 1994.
18. PEREIRA BJG, KING AJ, POUTSIKA DD, et al: Comparison of first use and reuse of cuprophane membranes on interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1-beta production by blood mononuclear cells. *Am J Kidney Dis* 22:288-295, 1993.
19. PEREIRA BJ, NATOV SN, SUNDARAM S, et al: Impact of single use versus reuse of cellulose dialyzers on clinical parameters and indices of biocompatibility. *J Am Soc Nephrol* 7:861-870, 1996.
20. SEHGAL AR, SNOW RJ, SINGER ME, et al: Barriers to adequate delivery of hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 31:593-601, 1998.
21. Association for the Advancement of Medical Instrumentation. Recommended practice for reuse of hemodialyzers, Arlington, VA, 1986.
22. National Kidney Foundation report on dialyzer reuse. *Am J Kidney Dis* 11:1-6, 1988.
23. Association for the Advancement of Medical Instrumentation. Recommended practice for reuse of hemodialyzers. Arlington, VA, 1993.
24. Brasil. Ministério da Saúde, Gabinete do Ministro. Estabelece o regulamento técnico para o funcionamento dos serviços de diálise e as normas para cadastramento destes junto ao Sistema Único de Saúde. Portaria nº 82, de 3 de janeiro de 2.000. Diário Oficial da União, nº 27-E, Brasília, DF, 8 de fevereiro de 2.000.
25. ARDUINO M: Guidelines for Isolation of Infected Dialysed Patients and Reuse. Renal Physicians Associating Annual Meeting, March, 2001.
26. GOTCH FA: Quantitative evaluation of small and middle molecule toxicity in therapy of uremia. *Dial Trans* 9:183-194, 1980.
27. HUSNI L, KALE E, CLIMER C, et al: Evaluation of a new disinfectant for dialyzer reuse. *Am J Kidney Dis* 14:110-118, 1989.
28. GARRED LJ, CANAUD B, FLAVIER JL, et al: Effect of reuse on dialyzer efficacy. *Artif Organs* 14:80-84, 1990.
29. PETERSEN J, MOORE RM, KACKMAREK RG, et al: The effects of reprocessing cuprophane and polysulfone dialyzers on beta-2-microglobulin removal from hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 17:174-178, 1991.
30. KERR PG, ARGILES A, CANAUD B, et al: The effects of reprocessing high-flux polysulfone dialyzers with peroxyacetic acid on beta-2-microglobulin removal in hemodiafiltration. *Am J Kidney Dis* 19:433-438, 1980.
31. LEVIN NW, PARNELL SL, PRINCE HN, et al: The use of heated citric acid for dialyzers reprocessing. *J Am Soc Nephrol* 6:1578-1585, 1995.
32. OKECHUKWU CN, ORZOL SM, HELD PJ, et al: Characteristics and treatment of patients not reusing dialyzers in reuse units. *Am J Kidney Dis* 36:991-999, 2000.
33. National Kidney Foundation. Task Force on Reuse of Dialyzers. National Kidney Foundation report on dialyzer reuse. *Am J Kidney Dis* 30:859-871, 1997.
34. OUSEPH R, SMITH BP, WARD RA: Maintaining blood compartment volume in dialyzer reprocessed with peracetic acid maintains Kt/V but not beta-2-microglobulin removal. *Am J Kidney Dis* 30:501-506, 1997.
35. LEYPOLDT JK, CHEUNG AK, DEETER RB: Effect of hemodialyzer reuse: dissociation between clearances of small and large solutes. *Am J Kidney Dis* 32:295-301, 1998.
36. SCOTT MK, MUELLER BA, SOWINSKI KM, et al: Dialyzer-dependent changes in solute and water permeability with bleach reprocessing. *Am J Kidney Dis* 33:87-96, 1999.
37. RUDNICK JR, ARDUINO MJ, BLAND LA, et al: An outbreak of pyrogenic reactions in chronic hemodialysis patients associated with hemodialyzer reuse. *Artif Organs* 19:289-294, 1995.
38. NG YY, CHOW MP, WU SC, et al: Anti-N form antibody in hemodialysis patient. *Am J Nephrol* 15:374-378, 1995.
39. PEGUES DA, BECK-SAGUE CM, WOOLEN SW, et al: Anaphylactoid reactions associated with reuse of hollow-fiber hemodialyzers and ACE inhibitors. *Kidney Int* 42:1232-1237, 1992.
40. BLAND L, ALTER M, FAVERO M, et al: Hemodialyzer reuse: practices in the United States and implication for infection control. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 31:556-559, 1985.
41. ALTER MJ, FAVERO MS, MILLER JK, et al: Reuse of hemodialyzers. Results of nationwide surveillance for adverse effects. *JAMA* 260:2073-2076, 1988.
42. JACKSON BM, BECK-SAGUE CM, BLAND LA, et al: Outbreak of pyrogenic reactions and gram-negative bacteremia in a hemodialysis center. *Am J Nephrol* 14:85-89, 1994.
43. WELBEL SF, SCHOENDORF K, BLAND LA, et al: An outbreak of gram-negative bloodstream infections in chronic hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 15:1-4, 1995.
44. JADOUL M, CORNU C, van YPERSELE de STRIHOUC: Incidence and risk factors for hepatitis C seroconversion in hemodialysis: a prospective study. The UCL Collaborative Group. *Kidney Int* 44:1322-1326, 1993.
45. TOKARS JI, ALTER MJ, MILLER E, et al: National surveillance of dialysis associated diseases in the United States, 1994. *ASAIO J* 43:108-119, 1997.
46. POLLAK VE, KANT KS, PARNELL SL, et al: Repeated use of dialyzers is safe: long-term observations on morbidity and mortality in patients with end-stage renal disease. *Nephron* 42:217-223, 1986.
47. COLLINS AJ, MA JZ, CONSTANTINI EG, et al: Dialysis unit and patient characteristics associated with reuse practices and mortality: 1989-1993. *J Am Soc Nephrol* 9:2108-2117, 1998.

48. LYNEN R, ROTHE M, GALLASCH E: Characterization of formaldehyde-related antibodies encountered in hemodialysis patients at different stages of immunization. *Vox Sang* 44:81-89, 1983.
49. VANHOLDER R, NOENS L, de SMET R, et al: Development of anti-N-like antibodies during formaldehyde reuse in spite of adequate predialysis rinsing. *Am J Kidney Dis* 11:477-480, 1988.
50. KLAASSEN CD: Nonmetallic environmental toxicants, in *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (9<sup>th</sup> ed), edited by Hardman JG, Limbird LE, New York, McGraw-Hill, 1996, pp 1673-1696.
51. KAUFMAN AM, GODMERE RO, LEVIN NW: Dialyzer reuse, in *Handbook of Dialysis* (2<sup>nd</sup> ed), edited by Daugirdas JT, Ing TS, Boston, Little, Brown, and Co, 1994, pp 137-148.
52. SHOENFELD PY: The technology of dialyzer reuse. *Semin Nephrol* 17:321-330, 1997.
53. STRAGIER A, WENDERICKX D, JADOUL M: Rinsing time and disinfectants release of reused dialyzers: comparison of formaldehyde, hypochlorite, warexin, and renalin. *Am J Kidney Dis* 26:549-553, 1995.
54. VANDENBROUCKE JM, STRAGIER A, van YPERSELE de STRIHOU C: Efficiency of automated reuse of disposable dialyzers. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 14:598-600, 1977.

## DECODIFICANDO O PADRÃO “ANEMIA DE DOENÇA CRÔNICA” EM DIÁLISE

### Deficiência Funcional ou Bloqueio Inflamatório do Ferro?

Carlos Abaeté de los Santos  
Ivan Carlos Ferreira Antonello  
Carlos Eduardo Poli de Figueiredo



#### INTRODUÇÃO

Produção diminuída de eritropoetina (EPO) é a principal causa de anemia na insuficiência renal crônica<sup>1</sup> e acompanha a fibrose intersticial progressiva das nefropatias em evolução. O uso clínico de EPO modificou dramaticamente o controle da anemia (Fig. 25.1) e a qualidade de vida do renal crônico<sup>2</sup>. Houve redução na morbidade e mortalidade<sup>3</sup> e melhora significativa no desempenho físico dos pacientes<sup>4</sup>.

No entanto, em algumas situações, a resposta à EPO não é adequada. A deficiência de ferro deixou de ser a razão mais importante de resposta inadequada, desde que, por recomendação do National Kidney Foundation – Dialysis Outcome Quality Ini-

tiative (NFK-DOQI)<sup>5</sup>, passou-se a usar *ferro parenteral em altas doses*<sup>6,8</sup>. Hiperparatireoidismo secundário, intoxicação por alumínio e deficiência vitamínica também podem ocasionar anemia em diálise. Resposta diminuída à EPO ocorre na presença de osteíte fibrosa, manifestação avançada e infrequente de hiperparatireoidismo secundário em pacientes renais crônicos<sup>9</sup>. Atualmente, intoxicação por alumínio é incomum<sup>10</sup>, mas níveis séricos mais elevados desse metal foram detectados em pacientes em hemodiálise (HD), quando comparados àqueles em diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD) e a indivíduos normais<sup>11</sup>. Os autores não estudaram a correlação entre níveis aumentados de alumínio e a presença de anemia. Deficiência de vitaminas hidrossolúveis é rara, pois a reposição oral é sempre recomendada. Aplasia pura de medula raramente ocorre, associada a anticorpos contra EPO<sup>12</sup>. Atualmente, presença de **inflamação aguda ou crônica, com reservas adequadas de ferro**, é um dos achados mais frequentes na anemia resistente à EPO em diálise<sup>6,8,13-16</sup>.

Qual o conceito de *anemia de doença crônica* (ADC), também denominada *anemia de inflamação*? É anemia normocrômica e normocítica (raramente pode ocorrer microcitose), *com níveis séricos reduzidos de ferro e transferrina, com ferriti-*

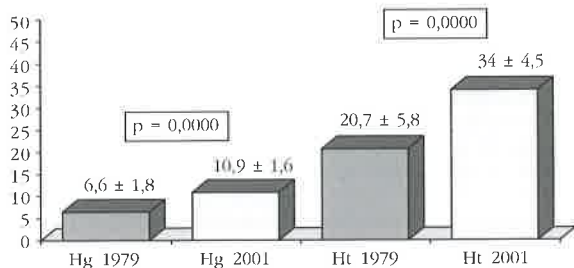


Figura 25.1 – Hematócrito (Ht) e hemoglobina (Hg): dados de uma unidade de hemodiálise PUCRS – 1979 (pré-EPO) e 2001 (pós-EPO).

na normal ou elevada, sugerindo que há reservas adequadas do mineral na medula óssea. Esse padrão ocorre freqüentemente em diálise. No entanto, *anemia nem sempre ocorre*.

Recentemente, verificamos que 44% dos pacientes em tratamento por HD e 31% dos que realizavam CAPD apresentavam padrão laboratorial compatível com ADC, com ou sem anemia associada<sup>17</sup>. Com freqüência, pacientes em tratamento dialítico apresentam infecção ou inflamação – aguda ou crônica – bem identificada e definida. Entretanto, *reação inflamatória inespecífica* ocorre em diálise e pode ser induzida por vários mecanismos. Sabe-se que o contato do sangue com a membrana do hemodialisador pode ativar o sistema imunológico e que membranas com composições diversas ativam-no com intensidades diferentes<sup>18-21</sup>. A presença de bactérias ou de fragmentos lipopolissacarídicos capsulares, além da ocorrência de *biofilme* na superfície interna dos condutos de sangue ou de líquido de diálise<sup>22</sup>, também pode despertar reação inflamatória. O cuidado para produzir água com mínimo conteúdo de bactérias para uso em HD é fundamental para reduzir a geração de mediadores da reação inflamatória. Aparentemente, esse cuidado melhora a resposta à EPO, diminui o catabolismo protéico, melhora o estado nutricional e talvez possa reduzir a velocidade de instalação do processo de aterosclerose<sup>23-26</sup>.

Em vigência de processo inflamatório, há aumento dos níveis séricos de *proteínas de fase aguda positivas* (proteína C reativa, amilóide A e ferritina séricas) e redução de *proteínas de fase aguda negativas* (transferrina, albumina e leptina séricas<sup>27</sup>). A presença de inflamação, sugerida por níveis persistentemente elevados de proteínas de fase aguda positivas – como a proteína C reativa<sup>28</sup> – está associada a diversas manifestações patológicas, como: anemia resistente à EPO<sup>14,15,29-32</sup>, desnutrição<sup>33</sup>, aterosclerose<sup>28,34</sup> e risco de doença cardiovascular<sup>35-38</sup>. Proteína C reativa também tem sido considerada fator preditor de risco de morte em diálise<sup>34,39</sup>. Elevados níveis de proteína C reativa estiveram presentes em 35% de 1.054 pacientes submetidos à HD, examinados por Owen<sup>30</sup>. *Estes, com proteína C elevada, podem apresentar padrão laboratorial compatível com anemia de doença crônica<sup>40</sup>, também denominada anemia da inflamação<sup>41</sup>. Anemia de doença crônica também pode ocorrer em outras situações, como neoplasias ou doenças hepáticas.*

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS

A probabilidade de seqüestro de ferro pelo sistema reticuloendotelial (SRE), tornando-o indisponível para a eritropoese, deve ser fortemente considerada quando os *níveis séricos de ferro e de transferrina são*

*baixos, em vigência de ferritina normal ou elevada*. Na presença desse padrão, deve-se suspeitar de ADC<sup>42</sup>. No entanto, é preciso lembrar que níveis elevados de ferritina podem ocorrer com processo inflamatório ou infeccioso, apenas como manifestação de fase aguda de inflamação<sup>43-45</sup>. Inflamação, infecção ou lesão tecidual são produzidas pela ativação de citocinas (fatores de crescimento), especialmente interleucina-1-beta e fator de necrose tumoral-alfa produzidos por monócitos e macrófagos<sup>48</sup>. Esses fatores estimulam a produção de outras citocinas – particularmente interleucina-6 –, principal responsável pela indução da síntese de proteínas de fase aguda positivas no fígado<sup>46</sup>.

Anemia e resistência à EPO estão entre os mais importantes problemas clínicos desencadeados por inflamação<sup>14,15,29-32</sup>. Entretanto, *padrão laboratorial compatível com ADC em pacientes em diálise* pode ocorrer representando duas condições: 1. *bloqueio inflamatório do ferro (BIF)* no SRE ou 2. *deficiência funcional de ferro (DFF)*<sup>14,16,44-46</sup>. O diagnóstico diferencial entre as duas situações é difícil, pois a apresentação laboratorial é semelhante.

Bloqueio inflamatório do ferro ocorre em vigência de processo inflamatório ou infeccioso – agudo ou crônico – bem identificado ou não. Nessas situações, há reservas adequadas de ferro na medula óssea (medidas pela ferritina), mas há redução nos níveis de ferro e transferrina circulantes<sup>47</sup>. No BIF há quantidades adequadas de ferro em reserva que, no entanto, *não estão disponíveis* para eritropoese (sugestão induzida pelo nível reduzido de ferro sérico), estão bloqueadas no SRE. *Os marcadores de inflamação são úteis na avaliação da presença de inflamação/infecção* nesses casos. Ferritina sérica – que se comporta como marcador de inflamação – também está aumentada em vigência de processos inflamatórios<sup>17</sup>. Parece que, em diálise, BIF equivale, de fato, à verdadeira ADC (Quadro 25.1).

Deficiência funcional de ferro é definida como baixa disponibilidade biológica de ferro para eritropoese, com reservas normais. Ocorre com freqüência em pacientes renais crônicos que usam EPO. Por efeito da droga, quantidades maiores de ferro são

**Quadro 25.1** – Diagnóstico diferencial entre os dois padrões compatíveis com anemia da inflamação: bloqueio inflamatório de ferro (BIF) e deficiência funcional de ferro (DFF).

	BIF	DFF
Anemia	Freqüente	Infreqüente
Inflamação/infecção	Freqüente	Infreqüente
Proteína C reativa	Elevada	Normal
Transfusão de sangue	Freqüente	Infreqüente
Resistência à EPO	Freqüente	Infreqüente



consumidas<sup>13,16,31,48</sup>. O consumo aumentado torna-se aparente, inicialmente, por redução do ferro circulante. Em seqüência, há consumo das reservas, com posterior queda dos níveis séricos de ferritina. DFF *não está associada à inflamação e os marcadores devem estar dentro dos limites da normalidade*. Pacientes com DFF têm *anemia menos intensa e marcadores de inflamação menos alterados*, quando comparados àqueles com BIF (ver Quadro 25.1). Após alguns anos da introdução e do uso de EPO no tratamento da anemia do renal crônico, verificou-se que pacientes em HD que a utilizam necessitam de abundante suprimento de ferro para manter suas reservas adequadas. Por outro lado, seqüestro de ferro no SRE parece ser mecanismo importante para o controle da virulência e da proliferação de bactérias e vírus no hospedeiro<sup>49,50</sup>. Há evidências sugerindo que excesso de ferro diminui as propriedades quimiotáticas e fagocíticas de neutrófilos, reduzindo sua capacidade de ataque a patógenos<sup>51</sup>. O uso de doses elevadas de ferro pode ser deletério, aumentando a incidência e a gravidade de infecções<sup>31,52,53</sup>. Também pode induzir hemossiderose (depósito aumentado de ferro em fígado, pâncreas e outros órgãos), incremento na geração de radicais livres de oxigênio<sup>53,54</sup> e, possivelmente, aumento na proliferação de células neoplásicas<sup>55</sup>.

Determinação da porcentagem de saturação do receptor de transferrina solúvel na membrana celular (sTfR) poderia ser ferramenta potencialmente capaz de distinguir ferropenia (deficiência absoluta de ferro) de ADC (em que há deficiência relativa de ferro)<sup>56-59</sup>. O receptor de transferrina, inserido na superfície celular, é solúvel e detectável no plasma, no qual seu nível é diretamente proporcional à concentração celular. Na anemia ferropênica, a concentração de sTfR está aumentada, enquanto na ADC é normal ou diminuída. Ainda não há dados comparando os níveis de sTfR em BIF e DFF.

## TRATAMENTO

Não existe tratamento específico para ADC em diálise. Inicialmente, devemos tentar diferenciar BIF de DFF. Na vigência de DFF presumível, devemos monitorizar as reservas de ferro e efetuar reposição por via intravenosa, quando necessário<sup>5</sup>. Apesar de não haver deficiência absoluta de ferro, hematócrito e hemoglobina podem aumentar após o uso de ferro parenteral<sup>60</sup>. É necessário lembrar que DFF pode não se acompanhar de anemia importante nem de resistência à EPO. É causada pela ação do hormônio, que utiliza avidamente o ferro sérico, diminuindo-o antes de iniciar a redução das reservas. No BIF, devemos *tentar identificar e tratar* o processo inflamatório ou infeccioso – agudo ou crônico – associado. É preciso lembrar que procedimentos cirúrgicos,

mesmo pequenos, podem desencadear reação inflamatória em diálise<sup>8</sup>. Uso de membranas não-biocompatíveis em HD devem ser evitadas<sup>19</sup>. Líquido de diálise não-estéril pode causar inflamação e também deve ser evitado<sup>19-25</sup>. Lembre-se de que evidências de inflamação, em diálise, nem sempre são clinicamente aparentes. As doses de EPO em pacientes com BIF devem ser aumentadas. Resistência à EPO obriga o uso de quantidades superiores a 300mg/kg/semana por via subcutânea<sup>5</sup>, o que torna o tratamento mais oneroso. Se não está evidente qual das duas condições prevalece – BIF ou DFF – recomenda-se o uso de ferro por via intravenosa (de 50 a 100mg/semana, em até 10 vezes)<sup>60</sup>. No entanto, se a ferritina sérica for superior a 500ng/mL, ferro por via intravenosa não deve ser ministrado<sup>54</sup>. Se o ferro foi ministrado e não houve resposta, é mais provável que o BIF esteja presente. A DFF responde melhor à reposição. O uso de vitamina C (500mg 3 vezes/semana, por via intravenosa, após hemodiálise) tem sido preconizado e parece aumentar o hematócrito e a hemoglobina em pacientes com reservas de ferro adequadas<sup>61,62</sup>. Uso de dialisadores recobertos internamente por vitamina E tem sido advogado, no intuito de diminuir o estresse oxidativo, e talvez seja capaz de concorrer para a diminuição da arteriosclerose<sup>63,65</sup>. O requerimento de transfusões está aumentado na vigência de BIF<sup>17</sup>, mas devemos obedecer às indicações já preconizadas para sua prescrição<sup>66</sup>.

Em resumo, ADC é atualmente uma das mais importantes causas de anemia e de resistência à EPO em diálise. Resulta do bloqueio do ferro no SRE induzido por mediadores de inflamação. Como consequência, ferro sérico e transferrina são baixos com ferritina normal ou elevada. No entanto, esse padrão, compatível com ADC, pode ocorrer em duas circunstâncias: no BIF e na DFF. BIF ocorre na vigência de inflamação/infeção aguda ou crônica, identificada ou não. As proteínas de fase aguda são alteradas no BIF: *a verdadeira anemia de doença crônica*. Padrão *laboratorial* semelhante à ADC, sem alteração das proteínas de fase aguda, ocorre em pacientes com DFF, que, em geral, é induzida pelo uso de EPO. Nesses casos, não costuma ocorrer anemia importante nem resistência à ação do hormônio. Não existe tratamento específico para a anemia da inflamação em diálise. Recomenda-se tentar diferenciar BIF de DFF. Devem-se monitorizar as reservas de ferro e repô-las, na medida do necessário. A dose de EPO deve ser aumentada. No BIF, é necessário identificar e tratar o processo inflamatório ou infeccioso associado. O uso de vitamina C por via intravenosa, após hemodiálise, pode estar indicado. Necessidade de transfusões de sangue para corrigir a anemia é mais freqüente no BIF do que na DFF.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De WARDENER HE: The Kidney. *An Outline of Normal and Abnormal Structure and Function*, London, J & A Churchill Ltd, 1961, pp 89-91.
2. EVANS RW, RADER B, MANNINEN DL: The quality of life of hemodialysis recipients treated with recombinant human erythropoietin. Cooperative Multicenter EPO Clinical Trial Group *JAMA* 262:825-830, 1990.
3. COLLINS AJ, MA JZ, EBBEN J: Impact of hematocrit in morbidity and mortality. *Semin Nephrol* 20:345-349, 2000.
4. MAYER G, THIM J, CADA EM, et al: Working capacity is increased following human erythropoietin treatment. *Kidney Int* 34:525-528, 1988.
5. NFK-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 30(Suppl 2):S194-S239, 1997.
6. TARNG D-C, HUANG T-P, CHEN TW, et al: Trythropoietin hyporesponsiveness: from iron deficiency to iron overload. *Kidney Int* 55(Suppl 69):S107-S118, 1999.
7. Mac DOUGALL IC: Intravenous administration of iron in erythropoietintreated hemodialysis patients: which drugs, which regimens? *Nephrol Dial Transplant* 15:1743-1745, 2000.
8. CENDOROGLO NETO M: Inflamação e eritropoetina. *J Bras Nefrol* 22(Suppl 5):35, 2000.
9. RAO DS, SHIH MS, MOHINI R: Effect of serum parathyroid hormone and bone-marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med* 328:171-175, 1993.
10. REICHEL H, DRÜCKE T, RITZ E: Skeletal disorders, in *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, edited by Davison AM, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winnearls CG, Oxford, Oxford University Press, 1998, pp 1954-1981.
11. LIMA EM, ROCHA OGF, BARROS JRC, et al: Intoxicação por alumínio na insuficiência renal crônica. *J Bras Nefrol* 23:8-17, 2001.
12. PRABHAKAR SS, MUHLFELDER T: Antibodies to recombinant human erythropoietin causing pure red cell aplasia. *Clin Nephrol* 47:331-335, 1997.
13. GUIDELINE 14: European best practice guidelines for management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 14(Suppl 5):25-27, 1999.
14. DANIELSON B: R-HuEPO hyporesponsiveness - who and why? *Nephrol Dial Transplant* 10(Suppl 2):69-73, 1995.
15. GUNEL J, YEUN JY, DEPNER TA, et al: Acute-phase response predicts erythropoietin resistance in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 33:63-72, 1999.
16. BÁRÁNY P: Inflammation, serum C-reactive protein, and EPO resistance. *Nephrol Dial Transplant* 16:224-227, 2001.
17. de los SANTOS CA, ANTONELLO IC, ALMEIDA N, et al: Inflammatory pattern is associated to anemia on dialysis (abstract). *Nephrol Dial Transplant* 16:A-134, 2001.
18. PANICHI V, MIGLIORI M, DE PIETRO, et al: The link of biocompatibility to cytokine production. *Kidney Int* 58(Suppl 76):S96-S103, 2000.
19. PERTOSA G, GRANDALIANO G, GESUALDO L, et al: Clinical relevance of cytokine production in hemodialysis. *Kidney Int* 58(Suppl 76):S104-S111, 2000.
20. SCHOUTEN WE, GROOTEMANN MP, VAN HAUTE AJ, et al: Effects of dialyzer and dialysate on acute phase reaction in clinical bicarbonate dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 15:79-84, 2000.
21. SCHINDLER R, BOENISCH O, FISHER C, et al: Effect of hemodialysis membrane on the inflammatory reaction in vivo. *Clin Nephrol* 53:452-459, 2000.
22. CAPELLI G, BALLESTRI M, PERRONE S, et al: Biofilms invade nephrology: effects in hemodialysis. *Blood Purification* 18:224-230, 2000.
23. SITTE T, BERGNER A, SCHIFFL H: Dialysate and cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 15:1207-1211, 2000.
24. LONNEMANN G: The quality of dialysate: an integrated approach. *Kidney Int* 58(Suppl 76):S112-S119, 2000.
25. LONEMANN G: Chronic inflammation in hemodialysis: the role of contaminated dialysate. *Blood Purif* 18:214-233, 2000.
26. SCHIFFL H, LANG SM, STRATAKIS D: Effects of ultrapure dialysis fluid on nutritional status and inflammatory parameters. *Nephrol Dial Transplant* 16:1863-1869, 2001.
27. DON BR, ROSALES LM, LEVINE NW, et al: Leptin is a negative acute phase protein in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 59:1114-1120, 2001.
28. WESSELS FJ, MOLDAWER LL: Chronic inflammatory state. *Semin Dial* 13:171-173, 2000.
29. BÁRÁNY P, DIVINO-CAROLINO FILHO JC, BERGSTRÖM J: High protein-C reactive is a strong predictor to erythropoietin resistance in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 16:158-162, 1997.
30. OWEN WF, LOWRIE EG: C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 54:627-636, 1998.
31. VANZYL-SMIT R: Diagnosis and management of iron deficiency in chronic hemodialysis patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 9:669-674, 2000.
32. CHAMBERS JK: Epoetin alfa: focus on inflammation and infection. Case study of the anemic patient. *ANNA J* 25:353-356, 1998.
33. LOWRIE EG: Acute-phase inflammatory process contributes to malnutrition, anemia, and possibly other abnormalities in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 32(Suppl 4):S105-S112, 1998.
34. ARICI M, WALLS J: End-stage-renal-disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int* 59:407-414, 2001.
35. BERGSTRÖM J, LINDHOLM B: What are the causes and consequences of the chronic inflammatory state in chronic dialysis patients? *Semin Dial* 13:163-164, 2000.
36. GLASSOCK RJ: Chronic inflammatory state. *Semin Dial* 13:167-169, 2000.
37. PANICHI V, MIGLIORI M, DE PIETRO, et al: C-Reactive protein as a marker of chronic inflammation in uremic patients. *Blood Purif* 18:183-190, 2000.
38. ZIMMERMANN J, HERRLINGER S, PRUY A, et al: Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 55:648-658, 1999.
39. ISEKI K: Serum CRP and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 14:1956-1960, 1999.
40. LINKER CA: Blood. Anemia of chronic diseases, in *Current Medical Diagnosis and Treatment*, edited by Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, New York, Lange Medical Books-McGraw-Hill Publ, USA, 2001, pp 507-508.
41. JURADO R: Iron, infection, and anemia of inflammation. *Clin Infect Dis* 25:888-895, 1997.
42. ANDREWS NC: Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 341:1986-1995, 1999.
43. KONIJN AM, HERSHKO C: Ferritin synthesis in inflammation. I. Pathogenesis of impaired iron release. *Br J Haematol* 37:7-16, 1977.
44. CAVILL I: Iron status measured by serum ferritin: the marker and its limitations. *Am J Kidney Dis* 34(Suppl 2):S12-S17, 1999.
45. BISTRAN BR, KHAODHIAR I: The systemic inflammatory response and its impact on iron nutrition in end-stage-renal-disease. *Am J Kidney Dis* 34(Suppl 2):S35-S39, 1999.

46. ESCHBACH JW, EGRIE JC, DOWNING MR, et al: Correction of the anemia of end-stage-renal-disease with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 316:73-78, 1987.
47. FERNANDEZ-RODRIGUES AM, CASASUS MGC, LABAR-TA TM, et al: Diagnosis of iron deficiency in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 34:508-513, 1999.
48. FISHBANE S, LYNN RI: The efficacy of iron dextran for the treatment of iron deficiency in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 44:238-240, 1995.
49. FISHBANE S: Review of issues relating to iron and infection. *Am J Kidney Dis* 34:547-552, 1999.
50. HOEN B: Iron and infection: clinical experience. *Am J Kidney Dis* 34(Suppl 2):S30-S34, 1999.
51. SUNDER-PLASSMANN G, PATRUTA SI, HÖRL WH: Pathobiology of the role of iron in infection. *Am J Kidney Dis* 34(Suppl 2):S25-S29, 1999.
52. PATRUTA SI, HÖRL WH: Iron and infection. *Kidney Int* 55(Suppl 69):S125-S130, 1999.
53. ESCHBACH JW, ADAMSOM JW: Iron overload in renal failure patients: changes since the introduction of erythropoietin therapy. *Kidney Int* 55(Suppl 69):S35-S43, 1999.
54. FISHBANE S: Iron treatment: impact of safety issues. *Am J Kidney Dis* 32(Suppl 4):S152-S154, 1998.
55. WEINBERG ED: Iron therapy and cancer. *Kidney Int* 55(Suppl 69):S131-S134, 1999.
56. FERGUSON BJ, SKIKNE BS, SIMPSON KM, et al: Serum transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic diseases from iron deficiency anemia. *J Lab Clin Med* 119:385-390, 1992.
57. PETERSON T, KIVIVUORI SM, SHIMES MA: Is serum transferrin receptor useful for detecting iron-deficiency in anaemic patients with chronic inflammatory diseases? *Br J Rheumatol* 33:740-744, 1994.
58. PUNNONEN K, IRJALA K, RAJAMÄKI A: Serum transferrin soluble receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 89:1052-1057, 1997.
59. KALTWASSER JP, GOTTSCHALK R: Erythropoietin and iron. *Kidney Int* 55(Suppl 69):S49-S56, 1999.
60. NFK-DOQI: Clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. III. Iron support. *Am J Kidney* 30(Suppl 3):S202-S212, 1997.
61. GASTALDELLO K, VEREESTRAETEN A, NZAME-NZE T, et al: Resistance to erythropoietin in iron-overloaded hemodialysis patients can be overcome by ascorbic acid administration. *Nephrol Dial Transplant* 10(Suppl 6):44-47, 1995.
62. TARNG D-C, WEY Y-H, HUANG T-P, et al: Intravenous ascorbic acid as an adjuvant therapy for recombinant erythropoietin in hemodialysis patients with hyperferritinemia. *Kidney Int* 55:2477-2486, 1999.
63. MUNE M, YUKAWAS S, KISHINO M, et al: Effect of vitamin E on lipid metabolism and atherosclerosis in ESRD. *Kidney Int* 56(Suppl 71):S126-S129, 1999.
64. SATOH M, YAMASAKI Y, NAGAKE Y, et al: Oxidative stress is reduced by long-term use of vitamin E-coated dialysis filters. *Kidney Int* 59:1943-1950, 2001.
65. MYDLYK M, DERZSIOVÁ K, RÁCZ O, et al: A modified dialyser with vit-E and antioxidant parameters. *Kidney Int* 59(Suppl 78):S144-S147, 2001.
66. GUIDELINE 16: Red blood cell transfusions in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 14(Suppl 5):29, 1999.

*Os autores agradecem ao Prof. Dr. Domingos Olá-vio Lorenzani D'Ávila pela cuidadosa revisão a que submeteu o texto.*

## ATEROSCLEROSE EM PACIENTES RENAIS CRÔNICOS DIALISADOS

Ronaldo D'Avila  
Enio Marcio Maia Guerra  
Fernando Antonio de Almeida



### ENDOTÉLIO VASCULAR E A ATEROSCLEROSE

O endotélio é o maior órgão regulatório do corpo humano e está intimamente envolvido na contração e dilatação vascular, agregação plaquetária, fibrinólise, adesão leucocitária e crescimento vascular<sup>1</sup>.

A adaptação ao fluxo sanguíneo se dá à custa da liberação endotelial de substâncias vasodilatadoras (óxido nítrico, prostaciclina e fator hiperpolarizante) e substâncias vasoconstritoras (tromboxano, prostaglandina H<sub>2</sub>, endotelina-1 e endoperoxidases)<sup>2</sup>. As células endoteliais produzem, ainda, a enzima conversora de angiotensina (ECA), responsável pela geração da angiotensina II e inativação da bradicinina<sup>3</sup>, liberam óxido nítrico e prostaciclina, inibidores da agregação plaquetária, promovem fibrinólise por meio da secreção de antitrombina, trombomodulina, ativador de plasminogênio tecido-específico (t-TPA) e do inibidor 1 de ativação do plasminogênio (PAI-1)<sup>4</sup> e, em condições normais, impedem a adesão de leucócitos à parede do vaso<sup>5</sup>. Dessa maneira, a regulação vasodilatadora, a inibição de adesão de plaquetas e leucócitos e a constante trombólise garantem a integridade da parede vascular, que é o mais importante fator protetor da circulação sanguínea.

O endotélio também modula o crescimento e a diferenciação de leucócitos e das células musculares lisas<sup>6</sup> por meio de fatores inibidores do crescimento celular derivados do endotélio, como o óxido nítrico e os sulfatos de heparam, além de fatores de crescimento como fator de crescimento

transformador (TGF- $\beta$ -1), fator de crescimento de fibroblastos, fator de crescimento derivado de plaquetas e endotelina-1. Em condições normais, a inibição do crescimento celular prevalece, mas a proliferação celular pode iniciar-se a qualquer momento, dependendo da lesão vascular e do balanço entre os fatores inibidores e ativadores.

Infecções virais e bacterianas, hipertensão, hipercolesterolemia, diabetes, tabagismo, doenças auto-imunes, homocisteína, radicais livres, viscosidade sanguínea, proteína C reativa, entre outros, podem lesar o endotélio<sup>7,8</sup>, primeiro passo para a doença arterial, a aterosclerose. A aterosclerose caracteriza-se pelo espessamento, pela rigidez e pela falta de elasticidade das camadas internas da parede arterial. O primeiro evento no processo de aterosclerose é a formação de uma camada gordurosa (*fatty streaks*) sobre o endotélio, resultado do depósito de lipoproteínas de baixa densidade (LDL). Tal camada gordurosa surge universalmente na adolescência e irá estacionar ou progredir com velocidades diferentes, dependendo dos diversos fatores de risco e dos diferentes mecanismos de lesão endotelial. As lipoproteínas LDL, oxidadas, glicosiladas (diabete), ou incorporadas a imunocomplexos, são importantes fatores de disfunção endotelial<sup>8</sup>. Quando incapaz de degradar essas moléculas, o endotélio produz moléculas de adesão na superfície celular e libera citocinas, que favorecem a migração de células inflamatórias para o espaço subendotelial. O segundo evento no processo de aterosclerose é a formação da placa fibrosa, que contém, além

das células musculares lisas, colágeno e tecido elástico. Finalmente, o último evento é a formação da chamada lesão complexa, com a presença de trombo e depósitos de fibrina e plaquetas<sup>9</sup>.

### ATEROSCLEROSE NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

Durante o acompanhamento dos pacientes renais crônicos em diálise, freqüentemente o nefrologista se depara com queixas sugestivas de doença vascular coronariana, cerebral ou de extremidades. Na literatura, a taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares em pacientes dialisados tem sido relatada como elevada em trabalhos americanos, europeus, japoneses e brasileiros<sup>10-13</sup>. Nesses trabalhos, cerca de 40-50% das mortes nos pacientes renais crônicos em diálise são secundárias a causas cardiovasculares. De acordo com Foley et al., a mortalidade por doenças cardiovasculares em pacientes hemodialisados ou em diálise peritoneal é 10 a 30 vezes maior que na população em geral, após estratificação por idade, sexo, raça e presença de diabete<sup>14</sup>. Embora um grande número desses óbitos não seja confirmado por estudos anatomopatológicos e apesar da amplitude do termo "doença cardiovascular", é inegável que os fenômenos vasculares atribuídos à aterosclerose devam representar parcela significativa dessas causas de óbitos. É importante que se destaque, portanto, a participação da aterosclerose na população de pacientes renais crônicos em diálise.

Descrevemos a seguir as principais causas de aterosclerose, os métodos diagnósticos empregados para reconhecê-la e as principais condutas diante dessa complicação.

### CAUSAS DE ATROSCLEROSE NOS PACIENTES EM DIÁLISE

Nos pacientes em diálise, além dos fatores tradicionais mais comuns envolvidos com a aterogênese na população em geral, que são a hiperlipidemia, o tabagismo, a hipertensão arterial, a presença de *diabetes mellitus*, o aumento da idade e a herança familiar, outros são adicionados. Além disso, alguns dos fatores tradicionais podem ter sua importância aumentada nos pacientes em diálise. Os que surgem ou são alterados pela insuficiência renal crônica ou diálise merecerão maior atenção.

#### DISLIPIDEMIA

A relação de dislipidemia com aterogenicidade é bastante conhecida. Alterações lipídicas têm sido freqüentemente relatadas em renais crônicos, e esses pacientes devem sempre ser investigados em relação à hiperlipidemia. O tipo e a gravidade da anormalidade lipídica variam entre as diferentes subpopulações de pacientes com insuficiência renal crônica: insuficiência renal crônica não-terminal, pacientes em hemodiálise, em diálise peritoneal e transplantados renais. Em um relato de 1998, Kasiske mostrou o resultado de vários estudos a respeito do perfil lipídico nessas subpopulações e comparou-o ao da população em geral<sup>15</sup>. O resumo dessas análises é exposto na tabela 26.1.

Como podemos ver, existe tendência nos pacientes em diálise, a maior prevalência de diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol), aumento de triglicerídeos e lipoproteína - Lp(a). O aumento de lipoproteínas de densidade intermediária (IDL-colesterol) também tem

**Tabela 26.1** – Anormalidades lipídicas na população em geral e em subpopulações de pacientes com insuficiência renal crônica (% aproximado).

	Colesterol total (> 240mg/dL)	LDL-colesterol (> 130mg/dL)	HDL-colesterol (< 35mg/dL)	Triglicerídeos (> 200mg/dL)	Lipoproteína (> 30mg/dL)
População em geral*	20	40	15	15	15
Renais crônicos nefróticos, não-dialisados**	90	85	50	60	60
Renais crônicos não-nefróticos, não-dialisados**	30	10	35	40	45
Renais crônicos em hemodiálise**	20	30	50	45	30
Renais crônicos em diálise peritoneal**	25	45	20	50	50
Transplantados**	60	60	15	35	25

Os pontos de corte correspondem às definições do NCEP<sup>97</sup> para níveis lipídicos desejáveis.

\* Dados dos estudos NHANES III e Framingham.

\*\* Números obtidos de múltiplos estudos, e aproximado para 5mg/dL.

Tabela modificada de Kasiske<sup>15</sup>.

sido descrito em pacientes dialisados<sup>15</sup>, assim como são descritas alterações nos níveis sanguíneos de apolipoproteínas: diminuição de apo A-I e apo A-II e aumento de apo C-III<sup>16-20</sup>.

A alteração no metabolismo de lípidos na insuficiência renal pode ocorrer por diminuição na atividade da lecitina-colesterol-aciltransferase<sup>21,22</sup>, defeito na função do receptor da lipoproteína de baixa densidade<sup>23</sup>, ou diminuição da depuração de quilomícrons<sup>24</sup>. O procedimento hemodialítico, *per se*, não parece provocar as anormalidades lipídicas relatadas, mas já foi relatado que o uso de banhos de diálise contendo acetato pode contribuir para a hipertrigliceridemia<sup>25</sup>. Em nossa experiência, a avaliação de 124 pacientes renais crônicos não-diabéticos dialisados, com média de idade de 45 anos, demonstrou nível médio de triglicérides de 184mg/dL e de colesterol de 178mg/dL. Adicionalmente, notamos que os níveis de colesterol e de triglicérides eram mais elevados nos pacientes em diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD) que nos pacientes da mesma faixa etária em hemodiálise: colesterol, 203 *vs.* 163mg/dL, e triglicérides, 239 *vs.* 150mg/dL, respectivamente, na CAPD e hemodiálise. O percentual de pacientes com taxa de colesterol superior a 240mg/dL foi de 6,5% na hemodiálise e 19% na CAPD, enquanto o de triglicérides foi maior que 200mg/dL em 21% dos pacientes na hemodiálise e 38% na CAPD<sup>26</sup>. É importante ressaltar que estudamos apenas pacientes não-diabéticos, o que pode justificar a baixa incidência de hiperlipidemia nos pacientes desse estudo, quando comparados aos descritos na tabela 26.1.

Níveis mais elevados de colesterol e de triglicérides nos pacientes em CAPD podem ser atribuídos à maior oferta calórica relacionada ao banho de diálise e à maior liberalidade dietética. Outra explicação poderia ser a retenção de gordura pela membrana dialítica durante a sessão de hemodiálise, como demonstrado em trabalho de Cruz et al.<sup>27</sup>. Outros estudos mostraram que o uso de membranas de diálise de alto fluxo pode melhorar o perfil lipídico<sup>28-30</sup>. Paradoxalmente, baixos níveis de colesterol e triglicérides podem conduzir à maior mortalidade cardiovascular, por estarem associados à desnutrição<sup>31</sup>.

## HIPERTENSÃO ARTERIAL

A hipertensão arterial é considerada um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento e a progressão da aterosclerose e seus desfechos clínicos, como acidente vascular cerebral (AVC), infarto do miocárdio (IM) e obstrução arterial periférica (OAP)<sup>32-35</sup>. A prevalência da hipertensão

arterial cresce à medida que a insuficiência renal progride, ocorrendo em aproximadamente 90% dos indivíduos que necessitam de tratamento substitutivo da função renal<sup>36</sup>. Dois estudos prospectivos recentes alertam que a insuficiência renal, mesmo de grau leve, aumenta o risco de complicações cardiovasculares em indivíduos com hipertensão<sup>37</sup> ou com doença cardiovascular prévia<sup>38</sup>.

O manuseio deficiente do sódio (volume extracelular) decorrente da insuficiência renal tem sido referido como o principal mecanismo fisiopatológico envolvido na hipertensão. Revisões mais amplas<sup>39,40</sup> também responsabilizam a ativação inadequada do sistema renina-angiotensina, a hiperatividade simpática, a disfunção endotelial, o acúmulo de substâncias vasoconstritoras, a produção insuficiente de vasodilatadores, o uso de eritropoetina e outros, na gênese da hipertensão arterial nesses pacientes.

A pressão arterial em pacientes submetidos a tratamento dialítico tem características próprias. Sofre intensa variação no período interdialítico e, particularmente, durante a hemodiálise. A variabilidade pressórica excessiva é apontada como um dos fatores de risco para desenvolvimento de complicações cardiovasculares em indivíduos hipertensos. Além disso, a queda pressórica habitual durante o período de sono, reduzindo a sobrecarga vascular, não ocorre na maioria dos indivíduos com insuficiência renal e constitui-se em outro fator que pode predispor a complicações cardiovasculares<sup>41</sup>. A pressão sistólica e a pressão diferencial (de pulso) são mais elevadas nos indivíduos com insuficiência renal<sup>42</sup> e ambas se correlacionam melhor com as complicações cardiovasculares que a pressão diastólica<sup>41,43</sup>. Maior pressão de pulso reflete maior rigidez dos grandes vasos, cujo endotélio sofre maior impacto do "estresse de arrastamento" provocado pela diferença de pressão entre a sístole e diástole<sup>43</sup>.

Pode-se questionar também qual o valor adequado de pressão arterial para o indivíduo em diálise. Habitualmente, admitimos como aceitáveis valores inferiores a 140/90mmHg. Em nossa experiência, pressão arterial sistólica inferior a 140mmHg e pressão arterial diastólica inferior a 90mmHg só foram observadas antes da sessão de hemodiálise em, respectivamente, 15% e 54% dos pacientes, apesar de estarem utilizando medicação anti-hipertensiva. Houve melhora significativa desses percentuais (41% e 63%, respectivamente) após perda média de aproximadamente 4% do peso corpóreo pelo procedimento dialítico<sup>44</sup>.

Entretanto, não existe nenhum estudo prospectivo para avaliar o valor pressórico mais adequado para o paciente em tratamento dialítico.

Lazarus et al. mostraram que em pacientes com insuficiência renal leve a moderada e proteinúria inferior a 1g/dia a progressão da nefropatia foi menor quando os pacientes atingiam valores pressóricos inferiores a 130/85mmHg. Para indivíduos com proteinúria superior a 1g/dia, os melhores resultados foram observados com valores médios de pressões arteriais inferiores a 125/75mmHg<sup>45</sup>. Entretanto, esse estudo não fornece dados quanto à progressão da aterosclerose ou risco de desenvolvimento de complicações cardiovasculares. O estudo HOT (*Hypertension Optimal Treatment*) demonstrou que indivíduos com hipertensão arterial e função renal preservada apresentam redução progressiva de complicações ateroscleróticas à medida que se alcançam níveis mais baixos de pressão diastólica, sendo 82mmHg a cifra de menor risco. Não foram observadas mais complicações para valores inferiores a este, e os pacientes diabéticos foram os que mais se beneficiaram com tais níveis pressóricos<sup>46</sup>.

Hoje dispomos de inúmeras evidências experimentais e clínicas de que a angiotensina II desempenha um papel central no desenvolvimento e na manutenção da hipertensão arterial, na progressão da aterosclerose e no processo de coagulação/fibrinólise<sup>47,48</sup>. Do ponto de vista clínico, o bloqueio do sistema renina-angiotensina tem-se mostrado efetivo em atenuar a progressão do processo aterosclerótico, reduzindo a morbidade e a mortalidade por IM, AVC e outras complicações cardiovasculares e renais em pacientes hipertensos ou não, com ou sem doença arterial manifesta<sup>38,49,51</sup>.

### DIABETES MELLITUS

*Diabetes mellitus* tipo 2 é hoje a principal causa de IRC terminal em muitos países<sup>10,52</sup>. No Brasil, não temos apuração sistemática das causas de IRC terminal, porém, dados recentes mostram porcentagens semelhantes de incidência<sup>13</sup>. A simples presença de diabetes dobra o risco de doenças cardiovasculares<sup>53</sup> e fatores adicionais como hipertensão, proteinúria e insuficiência renal, característicos dos indivíduos diabéticos em diálise, aumentam exponencialmente o risco de doenças cardiovasculares, culminando com risco de mortalidade 100 vezes maior que em indivíduos normais<sup>53,55</sup>. Hiperglicemia e hipertensão arterial são os principais mecanismos envolvidos na fisiopatogenia e progressão das lesões terminais em diabéticos. Nesse sentido, em pacientes diabéticos tipo 2 recém-diagnosticados, o UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) demonstrou que o controle estrito da pressão arterial e da glicemia reduz as complicações micro e macrovasculares<sup>56,57</sup>. Nesse caso,

o impacto do controle pressórico "intensivo", representado pela redução de apenas 10mmHg na pressão sistólica e de 5mmHg na pressão diastólica, foi mais efetivo em prevenir a ocorrência de eventos cardiovasculares que a redução da HbA1c de 8% para 7%. Outro relato demonstrou que o bloqueio do sistema renina-angiotensina com um IECA em pacientes diabéticos de alto risco cardiovascular, ou seja, com hipertensão e nefropatia ou com doença arterial manifesta, promoveu redução de 25% na ocorrência de IM, AVC ou morte cardiovascular<sup>58</sup>. Da mesma forma, o emprego de antagonistas da angiotensina II em diabéticos com nefropatia manifesta e insuficiência renal moderada mostrou menor progressão da nefropatia e redução de internações por insuficiência cardíaca<sup>50,51</sup>. Embora não tenham sido desenhados para tal finalidade, esses estudos não mostraram redução de mortalidade por complicações cardiovasculares.

### FUMO

O fumo tem efeito vasoconstritor, trombótico e toxicidade direta sobre o endotélio vascular e progressão da aterosclerose. Além disso, o fumo é um fator independente de risco para a progressão de doenças renais de origem inflamatória, não-inflamatória (doença renal policística) e nefropatia diabética<sup>59</sup>.

### HOMOCISTEÍNA

A homocisteína é um aminoácido intermediário proveniente do metabolismo do aminoácido essencial metionina. Em sua via metabólica, a homocisteína pode tanto ser transulfurada para a formação de cisteína, quanto ser remetilada para a formação *de novo* da metionina. Esses passos metabólicos são dependentes de vitamina B e de ácido fólico.

A presença de níveis sanguíneos de homocisteína elevados tem sido destacada, há alguns anos, como importante fator de desenvolvimento de aterosclerose e de trombose. Em pessoas com função renal normal, alguns trabalhos mostram que maiores níveis de homocisteína estão associados a maiores taxas de fenômenos ateroscleróticos, mortalidade pós-infarto do miocárdio e de reestenose arterial após dilatação de carótida<sup>60-62</sup>.

Nos pacientes com insuficiência renal crônica, observa-se aumento dos níveis de homocisteína sanguínea de maneira inversamente proporcional ao ritmo de filtração glomerular. Essa hiperhomocisteinemia, entretanto, não parece ser causada por diminuição da excreção urinária da homocisteína, já que em condições normais seus níveis independem da depuração renal. De fato,

indivíduos com ritmo de filtração glomerular normal excretam apenas cerca de 10µmol/dia de homocisteína<sup>63</sup>. Acredita-se por isso que a hiper-homocisteinemia encontrada na insuficiência renal crônica ocorra mais por alterações no metabolismo extra-renal desse aminoácido, principalmente na remetilação (dependente de folato) para metionina<sup>64</sup>. Diminuição dos níveis sanguíneos ou alterações no metabolismo de folatos e de vitamina B são consideradas fatores causais muito importantes de hiper-homocisteinemia. Vários trabalhos têm demonstrado, entretanto, que os pacientes renais crônicos apresentam aumento dos níveis de folato sérico ou eritrocitário, bem como correlação negativa desses níveis com os de homocisteína<sup>65</sup>. Fatores genéticos, como a presença de mutação 677C→T no gene da metilenotetra-hidrofolato redutase (MTHFR), também têm sido demonstrados como desencadeante de hiper-homocisteinemia e poderiam, eventualmente, ter participação mais acentuada em indivíduos com insuficiência renal crônica. Arruda et al.<sup>66</sup> demonstraram que 10% dos brancos e 1,45% dos negros no Brasil são homozigotos para essa mutação genética. Ao estudarmos nossa população de renais crônicos constatamos homozigose para mutação do gene da MTHFR em 14% de 124 pacientes estudados. O nível de homocisteinemia foi muito mais elevado nesses pacientes homozigotos para a mutação que nos outros<sup>26</sup>.

Como os níveis de homocisteína costumam ser mais elevados nos pacientes renais crônicos, numerosos investigadores têm tentado correlacionar esses níveis com fenômenos aterotrombóticos. Alguns desses trabalhos, como os de Bostom e Moustapha, confirmam essa correlação<sup>67,68</sup>.

No Brasil, trabalhos realizados por Chiarello et al.<sup>69</sup>, Macedo et al.<sup>70</sup> e pelo nosso grupo<sup>26</sup> demonstraram que os pacientes em diálise apresentam importante aumento dos níveis de homocisteína plasmática. Em nosso trabalho, não observamos correlação entre níveis mais elevados de homocisteína e maior número de episódios aterotrombóticos (investigados por meio do histórico de eventos cardiovasculares, viabilidade da fístula arteriovenosa e pesquisa de placa aterosclerótica na ultra-sonografia de carótidas). Essa falta de correlação estatística pode ter acontecido porque a maioria dos pacientes já possuía homocisteína plasmática elevada.

## INFLAMAÇÃO E INFECÇÃO

Achados recentes sugerem que infecções podem desempenhar papel relevante na patogênese da aterosclerose na população em geral. Espínola-

Klein et al. demonstraram associação significativa entre infecções por *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, citomegalovírus e herpes simples vírus 2, com aterosclerose avançada<sup>71</sup>. Ainda, segundo esses autores, o risco para a morte estava aumentado de acordo com o número de patógenos infectantes, especialmente em pacientes com aterosclerose avançada. A relação entre essas infecções e aterosclerose, entretanto, merece ainda cautela na sua interpretação, já que vários estudos prospectivos de larga escala são divergentes<sup>72,76</sup>. Embora seja provável que essas infecções também tenham papel aterogênico em pacientes dialisados, existem relatos que demonstram falta de correlação entre infecções por *Chlamydia pneumoniae* e aterosclerose nesses pacientes<sup>77</sup>.

A presença de um estado inflamatório crônico também tem sido apontada como fator desencadeador de aterosclerose. Assim, positividade para proteína C reativa, que é uma conhecida evidência de inflamação, pode estar associada à maior prevalência de placas de carótida e à maior espessura carotídea em renais crônicos pré-diálise<sup>78</sup>.

## ESTRESSE OXIDATIVO

O oxigênio, embora essencial para a vida humana, pode, paradoxalmente, causar grandes danos por meio de reações de redução/oxidação e formação de espécies reativas ao oxigênio (ROS). O termo estresse oxidativo geralmente exprime o resultado da lesão oxidativa a moléculas biologicamente importantes, sendo originado por um distúrbio no balanço entre substâncias oxidantes e antioxidantes, as primeiras (radical superóxido aniônico, radicais hidróxi, radical lipídico peróxido etc.) predominando sobre as últimas, que consistem em enzimas antioxidantes (superóxido dismutase, catalase, glutathion peroxidase-GSH, GSH-S-transferase), tióis (GSH, cisteína, albumina e outras proteínas tióis), urato, tocoferol, carotenóides etc.<sup>79</sup>.

O estresse oxidativo é determinado pela detecção de várias macromoléculas que são geradas por meio de ROS e tecidos orgânicos, plasma ou outros líquidos corpóreos. As moléculas marcadoras do estresse oxidativo (derivadas da peroxidação lipídica) possuem meia-vida longa, diferentemente das ROS.

Em muitas doenças, particularmente naquelas com um componente inflamatório, o estresse oxidativo e seus efeitos biológicos parecem estar envolvidos<sup>80</sup>.

A insuficiência renal crônica associa-se a aumento do estresse oxidativo<sup>81,83</sup>, bem como com prejuízo na função endotelial<sup>84</sup>. Além disso, o efei-



to aterogênico do estresse oxidativo, particularmente envolvendo a geração de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) oxidadas, tem sido relatado em pacientes dialisados<sup>81</sup>.

Uma resposta inflamatória amplificada com a produção de citocinas ou ROS pode ser induzida pelo próprio procedimento hemodialítico, por bioincompatibilidade da membrana, ativação por lipopolissacarídeos (LPS) ou substâncias citocina-induzidas, resíduos plásticos ou substâncias tóxicas, lesões nos eritrócitos pelas bombas de sangue e perda de substâncias antioxidantes hidrossolúveis durante a diálise<sup>85</sup>.

### BIOINCOMPATIBILIDADE DO MATERIAL USADO NA HEMODIÁLISE E ADEQUAÇÃO DA DIÁLISE

O tipo de membrana utilizado pode ser importante. Bloembergen et al. realizaram estudo baseado nos dados de 4.055 pacientes do United States Renal Data System e concluíram que o uso de membranas celulósicas em relação a membranas sintéticas parece estar associado a aumento do número de mortes atribuíveis a doenças coronarianas, mas isso necessita ser confirmado por outros estudos<sup>86</sup>. Determinando a adequação de diálise por meio do cálculo do KT/V, esses autores demonstraram que, para cada 0,1 ponto de incremento nesse índice, o risco ajustado de morte para doença arterial coronariana e cerebrovascular era, respectivamente, 9% e 14% menor<sup>87</sup>. Os autores não conseguem determinar quais seriam os mecanismos que explicariam a relação de maior mortalidade cardiovascular com o uso de membranas celulósicas ou com o menor KT/V, mas uma das possíveis explicações é a possibilidade de maior desenvolvimento de infecções e inflamação em pacientes com diálises menos eficientes.

### OUTROS FATORES

Outros fatores são atualmente apontados como causadores de aterosclerose em pacientes com insuficiência renal crônica. Entre eles, destaca-se o papel da dimetilarginina assimétrica (ADMA)<sup>88</sup>, do hiperparatireoidismo<sup>89</sup> e dos baixos níveis de TGF- $\beta$ 1<sup>90</sup>.

## DIAGNÓSTICO DA ATEROSCLEROSE

### HISTÓRICO

A aterosclerose é praticamente assintomática, até que se desenvolva uma estenose crítica, trombose, aneurisma ou embolia. Ela é mais facilmente suspeitada em pacientes com histórico progresso ou eventos atuais de doença coronariana, acidentes

vasculares cerebrais, isquemia de membros e outras alterações vasculares inesperadas para a idade. Antecedentes familiares de alterações vasculares e tabagismo podem fortalecer essa suspeita.

### EXAME FÍSICO

Seqüelas de acidentes vasculares cerebrais ou coronarianos ou má vascularização de membros podem ser sinais evidentes de aterosclerose. Para pacientes sem tais antecedentes, entretanto, o diagnóstico de aterosclerose é mais difícil.

Alguns achados de exame físico podem ser importantes na pesquisa da aterosclerose, como diminuição de pulsos periféricos, diminuição da vascularização periférica, sopros carotídeos ou femorais. Um dado útil na investigação de aterosclerose, por ser de constatação precoce, é a relação da pressão arterial obtida nos membros inferiores e superiores (*ankle-arm index*) calculada pela divisão da pressão arterial sistólica do tornozelo pela pressão sistólica braquial. São considerados normais os valores acima de 0,9, e índices inferiores a esse têm sido relacionados a maior mortalidade e maior risco cardiovascular<sup>91</sup>. Em pacientes renais crônicos, esse índice também parece ser útil como marcador de aterosclerose<sup>92</sup>.

### EXAMES COMPLEMENTARES

A ultra-sonografia carotídea de alta resolução é considerada uma técnica fundamental para investigar o sistema vascular. Por meio dessa metodologia é possível a observação da espessura da parede arterial (complexo medial/intimal), cujo aumento parece estar ligado a piores prognósticos em pacientes em diálise<sup>93</sup>.

Um estudo de Savage et al. relatou que placas calcificadas são comuns em pacientes dialisados<sup>94</sup>. Em estudo que realizamos em nosso meio, notamos presença de placas calcificadas em 50,5% dos 93 pacientes dialisados não-diabéticos, nos quais realizamos ultra-sonografia de carótidas, a maioria deles assintomática e sem passado de eventos cardiovasculares<sup>95</sup>.

A arteriografia é considerada o método radiológico ideal para a investigação desses pacientes, mas sua utilização, de maneira geral, reserva-se para os pacientes sintomáticos ou com achados ultra-sonográficos importantes.

## PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE NOS PACIENTES EM DIÁLISE

Com relação à pressão arterial, recomenda-se seu controle estrito por meio de dieta pobre em sódio e água, mantendo o paciente em seu peso seco,

limitando-se o ganho de peso interdialítico a, no máximo, 2kg, o que permite melhor controle pressórico nesse período e menor risco de hipotensão durante a hemodiálise. O uso de diuréticos de alça em pacientes com volume urinário superior a 100mL/dia pode ser útil no controle do volume extracelular. Como já foi exposto, há razões para sugerirmos o uso sistemático de drogas que bloqueiem o sistema renina-angiotensina (IECA ou antagonista da angiotensina). Outros agentes anti-hipertensivos, como os antagonistas dos canais de cálcio, betabloqueadores e simpatolíticos, são úteis. Vasodilatadores devem ser reservados para situações extremas. Quanto aos valores pressóricos a ser atingidos, pelas evidências indiretas anteriormente citadas, e até que estudos dirigidos sejam realizados, sugerimos o valor de 130 × 85mmHg como meta segura e benéfica<sup>96</sup>.

Nos pacientes diabéticos, as evidências clínicas são ainda mais seguras no sentido de se recomendar o uso de bloqueadores do sistema renina-angiotensina, controle absoluto da pressão arterial e controle adequado da glicemia habitualmente alcançado com pequenas doses de insulina. Nos pacientes em diálise peritoneal, considerando-se a sobrecarga de glicose imposta pela solução de diálise, deve-se adequar o horário de administração e as doses de insulina em função da prescrição da diálise.

Em relação aos cuidados com a hiperlipidemia, podem-se utilizar as normas do National Cholesterol Education Program (NCEP)<sup>97</sup> para conduzir o tratamento. Embora seja recomendável a utilização de dietas hipolipêmicas, não devemos desconsiderar o fato que essa restrição alimentar será mais uma a ser acrescida às já existentes, o que pode dificultar a aderência. Por outro lado, é importante lembrar que os efeitos de um consumo inadequado de energia e de proteínas pode provocar má nutrição, o que acarreta impacto importante na mortalidade desses pacientes. Esse fato foi apontado em estudos que relacionaram baixos níveis de colesterol a maior mortalidade em diálise<sup>31,98,99</sup>.

O tratamento medicamentoso da hiperlipidemia do renal crônico deve ser indicado de acordo com as anormalidades observadas. Quando necessário, deve-se utilizar uma estatina, inibidora da hidroximetilglutaril-coenzima A redutase (HMG-CoA) para a diminuição dos níveis de colesterol. O uso das estatinas na população em geral está associado à diminuição da mortalidade total e por causas cardiovasculares<sup>100-102</sup>, mas esses resultados podem não ser aplicáveis para pacientes com insuficiência renal crônica.

Vários estudos de curto seguimento com o uso de estatinas têm demonstrado que esses

medicamentos podem ser usados com segurança em renais crônicos e que eles melhoram o perfil lipídico<sup>103,105</sup>, e que a incidência de rabdomiólise com doses médias de estatina em pacientes em diálise não é maior que a de pacientes com função renal normal. O uso de estatinas em pacientes transplantados deve ser criterioso, e as doses diminuídas, quando o paciente estiver recebendo ciclosporina A<sup>106</sup>.

Embora hoje o tratamento com estatinas em renais crônicos seja considerado seguro para os pacientes em diálise, resta ainda saber se há benefícios no uso desses medicamentos por esses pacientes. Em recente trabalho, Seliger et al., utilizando dados do United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Study Wave 2 (USRDS DMM-2), relataram que o uso das estatinas em pacientes dialisados era associado à redução de 32% no risco de mortalidade total<sup>107</sup>. Esses mesmos autores mostraram ainda que o uso de fibratos não foi acompanhado dos mesmos efeitos benéficos sobre as taxas de morbidade e de mortalidade.

Os mecanismos pelos quais as estatinas reduzem a mortalidade entre os pacientes com insuficiência renal crônica são desconhecidos, mas podem, pelo menos em parte, estar ligados à diminuição do LDL-colesterol e do IDL-colesterol. De fato, a redução do IDL-colesterol em função da utilização de estatina já foi demonstrada em pacientes dialisados<sup>104,108</sup>. Outra possibilidade é o aumento do HDL-colesterol induzido pelas estatinas, que já foi demonstrado em pacientes dialisados<sup>109</sup>.

As estatinas possuem ação antioxidante *in vitro*, podendo diminuir o risco de aterosclerose ao prevenir a oxidação do LDL-colesterol<sup>110</sup>. É possível especular-se, também, se essa ação antioxidante da estatina não seria a razão da diminuição de mortalidade por causas totais, isto é, também por causas não-cardiovasculares, conforme observado no estudo de Seliger et al.<sup>107</sup>.

O NCEP não recomenda o tratamento de hipertrigliceridemia e/ou baixos níveis de HDL-colesterol em presença de LDL normal. Portanto, medicamentos derivados do ácido fibríco, como clofibratos e genfibrozil, usados para reduzir os níveis de triglicerídeos, devem, provavelmente, ser evitados para os pacientes em diálise, particularmente quando combinados com estatinas. Quando forem utilizados, há necessidade de redução das doses<sup>15</sup>.

Existem relatos de que o uso do quelante de fósforo *Sevelamer Hydrochloride* pode apresentar efeito favorável sobre o perfil lipídico, constituindo, portanto, boa escolha para a prevenção da hipercolesterolemia do paciente renal crônico, especialmente daquele com hiperfosfatemia<sup>111</sup>.

A prevenção da aterosclerose nos pacientes em diálise aponta, ainda, para a necessidade de manter-se níveis de homocisteína próximos ao normal. Embora haja forte correlação inversa entre os níveis de homocisteína com os de ácido fólico, a maioria dos trabalhos relata que, mesmo utilizando-se doses elevadas de ácido fólico, não se conseguem normalizar os níveis sanguíneos de homocisteína nos pacientes em diálise<sup>112</sup>. Apesar disso, recomendamos o emprego de ácido fólico nesses pacientes.

A utilização de membranas biocompatíveis e até banhos de diálise ultrapuros podem ser importantes para a diminuição da inflamação e estresse oxidativo e, possivelmente, venham a ser recomendados no futuro como medidas contra a aterosclerose<sup>85</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MOMBOULI JV, VANHOUTTE PM: Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. *J Mol Cell Cardiol* 31:27-36, 1999.
2. PEARSON JD: Normal endothelial cell function. *Lupus* 9:183-188, 2000.
3. LUSCHER TF: Endothelium dysfunction: the role and impact of the renin-angiotensin system. *Heart* 84(Suppl 1):S20-22, 2000.
4. MASAKY T, KIMURA S, YANAGISAWA M: Molecular and cellular mechanism of endothelium regulation. *Circulation* 84:1457-1468, 1991.
5. WANG HH: Analytical models of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 159:1-7, 2001.
6. AMOROSO G, van VELDHIJSEN DJ, TIO RA: Pathophysiology of vascular endothelium and circulating platelets: implications for coronary revascularization and treatment. *Int J Cardiol* 79:265-275, 2001.
7. ROSS R: Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340:115-126, 1999.
8. FERNS GAA: C-reactive protein: a central player in atherogenesis or an epiphenomenon? *Clin Sci (Colch)* 100:357-358, 2001.
9. BERLINER JA, NAVAB M, FOGELMA AM: Atherosclerosis: basic mechanisms. *Circulation* 91:2488-2496, 1995.
10. U.S. Renal Data System, *USRDS 2001 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2001.
11. SHINZATO T, NAKAI S, AKIBA T, YAMAGAMI S, et al: Report of the annual statistical survey of the Japanese Society of Dialysis Therapy in 1996. *Kidney Int* 55:700-712, 1999.
12. LOCATELLI F, MARCELLI D, CONTE F, et al: Survival and development of cardiovascular disease by modality of treatment in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 12:2411-2417, 2001.
13. D'AVILA R, GUERRA FMM, RODRIGUES CIS, et al: Sobrevida de pacientes renais crônicos em diálise peritoneal e hemodiálise. *J Bras Nefrol* 21:13-21, 1999.
14. FOLEY RN, PARFREY OS, SARNAK MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32(Suppl 3):S112-S119, 1998.
15. KASISKE BL: Hyperlipidemia in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 32(Suppl 3):S142-S156, 1998.
16. SHOJI T, NISHIZAWA Y, KAWAGISHI T, et al: Intermedi-

ate-density lipoprotein as an independent risk factor for aortic atherosclerosis in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 9:1277-1284, 1998.

17. AVRAM MM, FEIN PA, AN'IGNANI A, et al: Cholesterol and lipid disturbances in renal disease: the natural history of uremic dyslipidemia and the impact of hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Med* 87(SN):55N-60N, 1989.
18. SENTI M, ROMERO R, PEDRO-BOTET J, et al: Lipoprotein abnormalities in hyperlipidemic and normolipidemic men on hemodialysis with chronic renal failure. *Kidney Int* 41:1394-1399, 1992.
19. JOVEN J, VILELLA E, AHMAD S, et al: Lipoprotein heterogeneity in end-stage renal disease. *Kidney Int* 43:410-418, 1993.
20. ATTMAN PO, SAMUELSSON O, ALAUPOVIC P: Lipoprotein metabolism and renal failure. *Am J Kidney Dis* 21:573-592, 1993.
21. GUARNIERI GF, MORACCHIELLO M, CAMPANACCII, et al: Lecithin-cholesterol acyl transferase (LCAT) activity in chronic uremia. *Kidney Int* 13(Suppl 8):S26-S30, 1978.
22. BORIES PC, SUBBAIAH PV, BAGDADE JD: Lecithin: cholesterol acyltransferase activity in dialyzed and undialyzed chronic uremic patients. *Nephron* 32:22-27, 1992.
23. PORTMAN RJ, SCOTT III RC, ROGERS DD, et al: Decreased low-density lipoprotein receptor function and mRNA levels in lymphocytes from uremic patients. *Kidney Int* 42:1238-1246, 1992.
24. WEINTRAUB M, BURSTEIN A, RASSIN T, et al: Severe defect in clearing postprandial chylomicron remnants in dialysis patients. *Kidney Int* 42:1247-1252, 1992.
25. GIORCELLI G, DALMASSO F, BRUNO M, et al: RDT with acetate-free bicarbonate buffered dialysis fluid: long-term effects on lipid pattern, acid-base balance and oxygen delivery. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 16:115-121, 1979.
26. D'AVILA R, GUERRA FMM, RODRIGUES CIS, et al: Hyperhomocysteinemia in non-diabetic end-stage renal disease patients on dialysis: influence of red blood cell folate, vitamin B12 and the C677T mutation at the methylenetetrahydrofolate (MTHFR) reductase gene. (Abstract) *J Am Soc Nephrol* 12:354A, 2001.
27. CRUZ J, GOMES RA, KESROUANI S, et al: Acute serum lipid changes induced by hemodialysis (HD) and by continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). (Abstract) *J Am Soc Nephrol* 12:354A, 2001.
28. SERES DS, STRAIN GW, HASHIM SA, et al: Improvement of plasma lipoprotein profiles during high-flux dialysis. *J Am Soc Nephrol* 3:1409-1415, 1993.
29. JOSEPHSON MA, FELLNER SK, DASGUPTA A: Improved lipid profiles in patients undergoing high-flux hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 20:361-366, 1992.
30. INGRAM AJ, PARBTANI A, CHURCHILL DN: Effects of two low-flux cellulose acetate dialysers on plasma lipids and lipoproteins: A cross-over trial. *Nephrol Dial Transplant* 13:1452-1457, 1998.
31. DEGOULET P, LEGRAIN M, RÊACH I, et al: Mortality risk factor in patients treated by chronic hemodialysis. Report of the Diaphane collaborative study. *Nephron* 31:103-110, 1982.
32. MACMAHON S, PETO R, CUTLER J, et al: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 335:765-774, 1990.
33. STOKES III J, KANNEL WB, WOLF PA, et al: Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham Study-30 years of follow-up. *Hypertension* 13(Suppl 1):I-13-I-18, 1989.
34. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 157:2413-2446, 1997.

35. NEATON JD, WENTWORTH D: Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease: overall findings and differences by ages for 316 099 white men: Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Arch Intern Med* 152:56-64, 1992.
36. BUCKALEW Jr VM, BERG RL, WANG SR, et al: Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Am J Kidney Dis* 28:811-821, 1996.
37. RUILOPE LM, SALVETTI A, JAMERSON K, et al: Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study. *J Am Soc Nephrol* 12:218-225, 2001.
38. MANN JFE, GERSTEIN HC, POGUE J, et al: For the HOPE Investigators: renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: The HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 134(8):629-636, 2001.
39. PRESTON RA, SINGER I, EPSTEIN M: Renal parenchymal hypertension-current concepts of pathogenesis and management. *Arch Intern Med* 156:602-611, 1996.
40. RITZ E, KOOMANS HA: New insights into mechanisms of blood pressure regulation in patients with uremia. *Nephrol Dial Transplant* 11(Suppl 2):52-59, 1996.
41. VERDECCHIA P: Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension* 35(3):844-851, 2000.
42. LONDON G, GERIN A, PANNIER B, MARCHAIS S, et al: Increases systolic pressure in chronic uremia. Role of arterial wave reflections. *Hypertension* 20:10-19, 1992.
43. FRANKLIN SS, KHAN SA, WONG ND, et al: Is pulse pressure useful predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 100:354-360, 1999.
44. GUERRA EMM, D'AVILA R, CADAVAL RAM, et al: Pressão arterial (PA) em pacientes portadores de insuficiência renal crônica (IRC) submetidos à hemodiálise (HD) e diálise peritoneal (CAPD). *Anais do VI Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão*. (Abstract). 1997.
45. LAZARUS JM, BOURGOIGNIE JJ, BUCKALEW MILAS NC, et al: Achievement and safety of a low blood pressure goal in CRD. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Hypertension* 29:641-650, 1997.
46. HANSSON L, ZANCHETTI A, CARRUTHERS SG, et al: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. HOT Study Group. *Lancet* 351:1755-1762, 1998.
47. DZAU VJ: Mechanism of protective effects of ACE inhibition on coronary artery disease. *Eur Heart J* 19(Suppl J):J2-J6, 1998.
48. DZAU VJ. Theodore cooper lecture: tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. *Hypertension* 37(4):1047-1052, 2001.
49. LEWIS EJ, HUNSICKER LG, BAIN RP, et al: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 329:1456-1462, 1993.
50. LEWIS EJ, HUNSICKER JG, CLARKE WR, et al: For The Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbersartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:851-860, 2001.
51. BRENNER BM, COOPER ME, ZEEUW D, et al: The RENAAAL Study Investigators, Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345:861-869, 2001.
52. RAINE AE: Epidemiology, development and treatment of end-stage renal failure in type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients in Europe. *Diabetologia* 36:1099-1104, 1993.
53. BORCH-JOHNSEN K, ANDERSEN PK, DECKERT T: The effect of proteinuria on relative mortality in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 28:590-596, 1985.
54. TARNOW L, ROSSING P, GALL M-A, et al: Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. *Diabetes Care* 17:1247-1251, 1994.
55. MIETTINEN H, HAFNER SM, LEHTO S, et al: Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke* 27:2033-2039, 1996.
56. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837-853, 1998.
57. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ J* 317:703-713, 1998.
58. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 342:145-153, 2000.
59. ORTH SR, STOCKMANN A, CONRADT C, et al: Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. *Kidney Int* 54(3):926-931, 1998.
60. CHRISTEN WG, AJANI UA, GLYNN RJ, et al: Blood levels of homocysteine and increased risks of cardiovascular disease: causal or casual? *Arch Intern Med* 160:422-434, 2000.
61. NYGARD O, NORDREHAUG JE, REFSUM H, et al: Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 337:230-236, 1997.
62. SCHNYDER G, ROFFI M, PIN R, et al: Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med* 345:1593-600, 2001.
63. REFSUM H, HELLAND S, UELAND PM: Radioenzymic determination of homocysteine in plasma and urine. *Clin Chem* 31:624-628, 1985.
64. Van GOULDENER C, STAN I, STEHOUWER CDA: Homocysteine metabolism in renal failure. *Kidney Int* 59(Suppl 78):S234-S237, 2001.
65. DENNIS VW, ROBINSON K: Homocysteinemia and vascular disease in end-stage renal disease. *Kidney Int* 50(Suppl 57):S11-S17, 1996.
66. ARRUDA VR, SIQUEIRA LH, GONCALVES NS, et al: Prevalence of the mutation C677→T in the methylene-tetrahydrofolate reductase gene among distinct ethnic groups in Brazil. *Am J Med Genetics* 78:332-335, 1998.
67. BOSTOM AG, SHEMIN D, VERHOEFF P, et al: Elevated fasting total plasma homocysteine levels and cardiovascular disease outcomes in maintenance dialysis patients: a prospective study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17:2554-2558, 1997.
68. MOUSTAPHA A, NASO A, NAHLAWI M, et al: Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation* 97:138-141, 1998.
69. CHIARELLO PG, JORDÃO Jr AA, MOISÉS NETO M, et al: Hiperhomocisteinemia e estado vitamínico em pacientes submetidos à hemodiálise. (Abstract) *J Bras Nefrol* 22:S305, 2000.
70. MACEDO EMV, ABENSUR H, ROMÃO Jr JE, et al: Tratamento da hiperhomocisteinemia em pacientes em hemodiálise com suplementação de ácido fólico. (abstract) *J Bras Nefrol* 22:S266, 2000.
71. ESPINOLA-KLEIN C, RUPPRECHT HJ, BLANKENBERG S, et al: Impact of infectious burden on extent and long-term prognosis of atherosclerosis. *Circulation* 105:15-21, 2002.
72. RIDKER PM, HENNEKENS CH, BURING JE, et al: Baseline IgG antibody titers to Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, herpes simplex virus, and cytomegalovirus and the risk for cardiovascular disease in women. *Ann Intern Med* 131:573-577, 1999.
73. RIDKER PM, HENNEKENS CH, STAMPIETER MJ, et al: Prospective study of herpes simplex virus, cytomegalovirus,

- and the risk of future myocardial infarction and stroke. *Circulation* 98:2796-2799, 1998.
74. WALD NJ, LAW MR, MORRIS JK, et al: Helicobacter pylori infection and mortality from ischaemic heart disease: negative result from a large, prospective study. *BMJ* 315:1199-1201, 1997.
  75. FOLSOM AR, NIETO FJ, SORLIE P, et al: Helicobacter pylori seropositivity and coronary heart disease incidence. Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study Investigators. *Circulation* 98:845-850, 1998.
  76. RIDKER PM, KUNDSIN RB, STAMPFER MJ, et al: Prospective study of Chlamydia pneumoniae IgG seropositivity and risks of future myocardial infarction. *Circulation* 99:1161-1164, 1999.
  77. ZYDLEWSKI AW, STOTHARD DR, Van DER POL B, et al: Is there a role for Chlamydia pneumoniae in hemodialysis vascular access thrombosis? *Am J Kidney Dis* 36:1122-1125, 2000.
  78. STENVINKEL P, HEIMBYURGER O, PAULTRE F, et al: Strong association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 55:1899-1911, 1999.
  79. MIYATA T, KUROKAWA K, DE STRIHOU CVI, et al: Relevance of oxidative and carbonyl stress to long term uremic complications. *Kidney Int* 58(Suppl 76):S120-S125, 2000.
  80. SPITTLE MA, HOENICH NA, HANDELMAN GJ, et al: Oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 38:1408-1413, 2001.
  81. CEBALLOS-PICOTI, WITKO-SARSAT V, MERAD-BOUDIA M, et al: Glutathione antioxidant system as a marker of oxidative stress in chronic renal failure. *Free Radic Biol Med* 21:845-853, 1996.
  82. FILJIT H, ELJON E, SULLIVAN J, et al: Thiobarbituric acid reactive material in uremic blood. *Nephron* 29:40-43, 1981.
  83. HA TK, SATTAR N, TALWAR D, et al: Abnormal antioxidant vitamin and carotenoid status in chronic renal failure. *Q J Med* 89:765-769, 1996.
  84. ANNUK M, LIND L, LINDE T, et al: Impaired endothelium-dependent vasodilatation in renal failure in humans. *Nephrol Dial Transplant* 16:302-306, 2001.
  85. WRATTEN ML, TETTA C, URSINI F, et al: Oxidant stress in hemodialysis: prevention and treatment strategies. *Kidney Int* 58 (Suppl 76):S126-S132, 2000.
  86. BLOEMBERGEN WE, HAKIM RN, STANNARD DC, et al: Relationship of dialysis membrane and cause-specific mortality. *Am J Kidney Dis* 33:1-10, 1999.
  87. BLOEMBERGEN WE, STANNARD DC, PORT FK, et al: Relationship of dose of hemodialysis and cause-specific mortality. *Kidney Int* 50:557-565, 1996.
  88. KIELSTEIN JT, BÖGER RH, BODE-BÖGER SM, et al: Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end stage renal disease: relationship to treatment method and atherosclerosis disease. *J Am Soc Nephrol* 10:594-600, 1999.
  89. GANESH SK, STACK AG, LEVIN NW, et al: Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 12:2131-2138, 2001.
  90. STEFONI S, CIANCIOLO G, DONATI G, et al: Low TGF- $\beta$ 1 serum levels are a risk factor for atherosclerosis disease in ESRD patients. *Kidney Int* 61:324-335, 2002.
  91. LENG JC, FOWKES FGR, LEE AJ, et al: Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death. A cohort study. *BMJ* 313:1440-1443, 1996.
  92. TESTA A, OTTAVIOLI JN: Ankle-arm blood pressure index (AABPI) in hemodialysis patients. *Arch Mal Coeur Vaiss* (8):963-965, 1998.
  93. POLI A, TREMOLI E, COLOMBO A, et al: Ultrasonographic measurement of the common carotid artery wall thickness in hypercholesterolemic patients: a new model for the quantification and follow-up of pre-clinical atherosclerosis in living human subjects. *Atherosclerosis* 70:253-261, 1988.
  94. SAVAGE T, CLARKE AL, GILES M, et al: Calcified plaque is common in the carotid and femoral arteries of dialysis patients without clinical vascular disease. *Nephrol Dial Transp* 13:2004-2012, 1998.
  95. D'AVILA R, GUERRA EMM, HUEY CY, et al: Relationship between homocysteine (Hcy) blood levels and cardiovascular events (CV) in non-diabetic end stage renal disease (ESRD) patients. (abstract) *J Am Soc Nephrol* 12:354A, 2001.
  96. III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial. *Rev Bras Clin Terap* 24:231-272, 1998.
  97. 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.
  98. LOWRIE EG, LEW NL: Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 15:458-482, 1990.
  99. LAPUZ M, AVRAM MM, LUSTIG A, et al: Fall of cholesterol with time on dialysis: impact on atherogenicity. *ASAIO Trans* 35:258-260, 1989.
  100. SCANDINAVIAN SIMVASTATIN SURVIVAL STUDY GROUP: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344:1383-1389, 1997.
  101. SACKS FM, PFEFFER MA, MOYE JA: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 335:1001-1009, 1996.
  102. SHEPHERD J, COBBE S, FORD I, et al: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 333:1301-1307, 1995.
  103. MATTHYS E, SCHURGERS M, JAMBERIGTS G, et al: Effects of simvastatin on the dyslipoproteinemia in CAPD patients. *Atherosclerosis* 86:183-192, 1991.
  104. NISHIZAWA Y, SHOJI T, TABATA T, et al: Effects of lipid-lowering drugs on intermediate-density lipoprotein in uremic patients. *Kidney Int* 56(Suppl 71):S134-S136, 1999.
  105. ROBSON RA, COLLINS J, JOHNSON R, et al: Effects of simvastatin and enalapril on serum lipoprotein concentrations and left ventricular mass in patients on dialysis the PERFECT Study Collaborative Group. *J Nephrol* 10:33-40, 1997.
  106. CHRISTIANS U, JACOBSEN W, FLOREN LC: Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in transplant patients: are the statins mechanistically similar? *Pharmacol Ther* 80:1-34, 1998.
  107. SELJIGER SL, WEISS NS, GILLEN DL, et al: HGM-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int* 61:297-304, 2002.
  108. NISHIZAWA Y, SHOJI T, EMOTO M, et al: Reduction of intermediate density lipoprotein by pravastatin in hemo and peritoneal dialysis patients. *Clin Nephrol* 43:268-277, 1995.
  109. WANNER C, HORL WH, LULEY CH, et al: Effects of HGM-CoA reductase inhibitors in hypercholesterolemic patients on dialysis. *Kidney Int* 39:754-760, 1991.
  110. BELLOSTA S, FERRI N, BERNINI F, et al: Non-lipid-related effects of statins. *Ann Med* 32:164-176, 2000.
  111. CHERTOW GM, BURKE SK, LAZARUS JM, et al: Poly [allylamine hydrochloride]: (Rena Gel): A noncalcemic phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 29:66-71, 1997.
  112. SUNDER-PLOSSMANN GS, FÖDINGER M, BUSCHMAYER H, et al: Effect of high dose folic acid therapy on hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients: results of the Vienna Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol* 11:1106-1116, 2000.

# ALTERAÇÕES LIPÍDICAS CRÔNICAS E AGUDAS NA HEMODIÁLISE E NA DIÁLISE PERITONEAL AMBULATORIAL CONTÍNUA

Jenner Cruz

Helga Maria Mazzarolo Cruz

Rui Alberto Gomes



## INTRODUÇÃO

Anormalidades lipídicas, de etiologia multifatorial, são bastante comuns em pacientes em tratamento dialítico crônico<sup>1-3</sup> e responsáveis, em grande parte, por alta morbidade e mortalidade cardiovascular<sup>4</sup>.

Há muito tempo, a hipercolesterolemia tem sido reconhecida como um fator de risco significante para aterosclerose<sup>5</sup>, sendo que para cada 1% de queda do nível do colesterol há queda concomitante de 1 a 2% na doença cardíaca coronariana<sup>6</sup>.

O colesterol total é transportado no soro por três lipoproteínas, resultando em três frações separadas com significados prognósticos diferentes<sup>7</sup>. A fração LDL-colesterol correlaciona-se diretamente com o risco de doença coronariana<sup>8</sup>, enquanto a fração HDL se correlaciona inversamente com esse risco<sup>9</sup>. A última fração, VLDL-colesterol, está relacionada intimamente com o nível de triglicérides do soro, na proporção de um para cinco, enquanto esse nível de triglicérides for inferior a 400mg/dL<sup>7</sup>. Os triglicérides podem ser considerados um fator independente para doença cardiovascular em alguns subgrupos da população, como os portadores de *diabetes mellitus* ou de HDL-colesterol baixo<sup>7</sup>.

## ANORMALIDADES LIPÍDICAS CRÔNICAS NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA (IRC)

Os portadores de IRC apresentam uma série de anormalidades lipídicas, independentes da causa

determinante da falência renal, as quais constituem, em conjunto, um perfil aterogênico especial<sup>2</sup>.

Hipertrigliceridemia é encontrada em 33 a 70% dos pacientes<sup>1,3</sup> e a hipercolesterolemia em mais de 20%. Os níveis da fração HDL-colesterol decrescem em 50 a 75% e, como a variação do colesterol é discreta, há grande aumento da relação LDL/HDL<sup>1,10</sup>.

Os baixos níveis de HDL-colesterol, Apo AI (a maior apoproteína da fração HDL) e apo AII, além de distribuição anormal de subfrações, devem ser responsáveis pela alta taxa de mortalidade cardiovascular desses pacientes, especialmente em homens brancos nos quais essas alterações são mais comuns<sup>11</sup>.

Essas modificações começam a se iniciar precocemente, já com níveis séricos de creatinina entre 1,5 e 4mg/dL, quando os valores de HDL<sub>2</sub>, a subfração "protetora" da HDL, diminuem. Quando a creatinina está mais elevada, entre 4,1 e 8mg/dL, a fração HDL<sub>3</sub> também se reduz<sup>12</sup>.

A etiologia das alterações lipídicas dos pacientes em diálise é multifatorial<sup>13,14</sup>. Assim, certos medicamentos recebidos pelos pacientes como andrógenos, betabloqueadores e diuréticos podem aumentar o nível de lípidos<sup>15-18</sup>.

Algumas doenças como *diabetes mellitus*, síndrome nefrótica, resistência à insulina, hipertensão e hipotireoidismo costumam agravar essas anomalias lipídicas.

No *diabetes mellitus* I e II, o mau controle glicêmico é lipodigênico, aumentando os lípidos,

principalmente os triglicerídeos, enquanto a terapêutica hipoglicemiante os reduz<sup>19,20</sup>. Tanto os diabéticos como os não-diabéticos com IRC tendem a apresentar perfis lipêmicos adversos cada vez piores à medida que a insuficiência renal progride. Esse fato é mais evidente no *diabetes mellitus* tipo 1, uma vez que é provável que a administração de insulina tenha algum papel na patogênese da hipertrigliceridemia<sup>21</sup>.

O risco relativo de mortalidade cardiovascular costuma ser 4,2 vezes superior para diabéticos sem proteinúria em relação à população em geral e 37 vezes maior em diabéticos proteinúricos<sup>4</sup>.

Pacientes com qualquer nefropatia e microalbuminúria, entre 30 e 300mg/dia, exibem um padrão lipídico semelhante àqueles sem albuminúria, porém, quando a albuminúria é superior a 300mg/dia, há aumento do colesterol total e dos triglicerídeos com redução da fração HDL<sup>22</sup>.

Os pacientes que apresentam insuficiência renal evoluindo para a cronicidade e síndrome nefrótica apresentam grande elevação do colesterol total e dos triglicerídeos, com redução da fração HDL<sup>23</sup>.

Os portadores de IRC, em diálise ou não, usualmente apresentam níveis diminuídos de triiodotironina (T<sub>3</sub>) e de tiroxina (T<sub>4</sub>), mas com hormônio estimulante da tireóide (TSH) normal, embora com resposta lenta e atrasada ao hormônio liberador da tireotropina (TRH)<sup>24</sup>. Costuma existir também uma resistência tecidual aos hormônios da tireóide<sup>25</sup>, e esse estado de hipotireoidismo leve deve ser benéfico, conferindo um efeito protetor na conservação do nitrogênio protéico<sup>26</sup>. Por esses motivos, o diagnóstico de hipotireoidismo no renal crônico e seu tratamento hormonal é em geral difícil e nem sempre indicado, inclusive para auxiliar o tratamento de eventuais dislipidemias<sup>27</sup>.

### ANORMALIDADES LIPÍDICAS CRÔNICAS NA HEMODIÁLISE (HD)

As freqüentes anormalidades lipídicas encontradas em pacientes em HD independem dos anos de tratamento, o que sugere que elas dependem diretamente da uremia, não estando relacionadas ao tratamento dialítico<sup>3</sup>.

Essas anormalidades, que se correlacionam com a morbidade cardiovascular<sup>2</sup>, diferem conforme a raça e o sexo. Os homens brancos têm as maiores concentrações de triglicerídeos e as mais baixas concentrações da fração HDL-colesterol, enquanto os homens negros têm as mais baixas concentrações de triglicerídeos e as mais altas de HDL e de apoproteínas A<sub>1</sub> e A<sub>2</sub><sup>1,11</sup>. As mulheres, de ambas as raças, apresentam concentrações de HDL maiores que os homens.

Geralmente, a HD tem um efeito altamente benéfico nas anormalidades hemodinâmicas cardíacas, corrigindo a volemia e a hipertensão, removendo toxinas e normalizando os eletrólitos<sup>28</sup>. Apesar disso, há maior incidência de infarto do miocárdio e de doença cerebrovascular em pacientes em HD de manutenção. Nesses indivíduos, a morbidade cardiovascular é três vezes maior do que aquela de indivíduos controle sem IRC, com idade semelhante<sup>29</sup>, demonstrando que, embora a HD melhore bastante a qualidade de vida<sup>30</sup>, não impede o aumento de incidência de doença aterosclerótica, dependente, em grande parte, de dislipidemia<sup>3,31</sup>.

### ANORMALIDADES LIPÍDICAS CRÔNICAS NA DIÁLISE PERITONEAL AMBULATORIAL CONTÍNUA (CAPD)

Antes de iniciar a CAPD, muitos renais crônicos apresentam colesterol total normal e/ou hipertrigliceridemia. Quando passam a fazer esse tipo de diálise, os triglicerídeos costumam elevar-se, talvez em parte devido à maior absorção de glicose pela cavidade peritoneal e acúmulo de lipídeos, enquanto o colesterol se eleva mais moderadamente<sup>32-34</sup>. Portanto, a dislipoproteinemia urêmica costuma persistir e até piorar durante a CAPD, principalmente no primeiro ano de tratamento. Esse efeito lipidogênico é devido a um aumento das frações VLDL e LDL e pequena oscilação da fração HDL<sup>34</sup>. Para Appel<sup>35</sup> (1991), a hipertrigliceridemia pode ser de aparecimento tardio, dois a três meses após o início da CAPD.

### ANORMALIDADES LIPÍDICAS AGUDAS

Em pesquisa realizada no Instituto de Nefrologia de Mogi das Cruzes (INMC)<sup>36</sup> analisamos a variação aguda do colesterol total, das frações HDL e LDL-colesterol e dos triglicerídeos, corrigida para a variação do hematócrito em três grupos de pacientes com IRC terminal, em tratamento dialítico:

1. Pacientes em HD usando membrana de acetato de celulose (Tabela 27.1).

**Tabela 27.1** – Alterações lipídicas agudas na HD usando membrana de acetato de celulose.

Lípides	Inicial	Final	p
Colesterol total (mg/dL)	220 ± 20	185 ± 16	0,0038
HDL-colesterol (mg/dL)	31 ± 4	37 ± 4	0,0055
LDL-colesterol (mg/dL)	149 ± 14	130 ± 13	0,0002
Triglicerídeos (mg/dL)	144 ± 21	74 ± 11	0,0010
Hematócrito (%)	36,5 ± 1,6	36,6 ± 1,8	0,8114

2. Pacientes em HD usando membrana de polisulfona (Tabela 27.2).  
 3. Pacientes em uso de CAPD (Tabela 27.3).

**Tabela 27.2** – Alterações lipídicas agudas na HD usando membrana de polissulfona.

Lípides	Inicial	Final	p
Colesterol total (mg/dL)	166 ± 13	174 ± 13	0,2178
HDL-colesterol (mg/dL)	31 ± 3	37 ± 4	< 0,0001
LDL-colesterol (mg/dL)	107 ± 10	111 ± 9	0,5847
Triglicerídeos (mg/dL)	139 ± 21	130 ± 20	0,4644
Hematócrito (%)	36,9 ± 1,4	36,8 ± 1,3	0,9424

**Tabela 27.3** – Alterações lipídicas agudas na CAPD.

Lípides	Inicial	Final	p
Colesterol total (mg/dL)	215 ± 8	213 ± 7	0,4122
HDL-colesterol (mg/dL)	33 ± 3	32 ± 2	0,1202
LDL-colesterol (mg/dL)	142 ± 12	141 ± 8	0,5725
Triglicerídeos (mg/dL)	237 ± 46	237 ± 48	0,9751
Hematócrito (%)	36,8 ± 1,9	36,5 ± 2,2	0,7417

#### PACIENTES EM HD USANDO MEMBRANA DE ACETATO DE CELULOSE

Em 10 pacientes com idade média de  $41,3 \pm 3,7$  anos, em tratamento hemodialítico de 4 horas, utilizando membrana de acetato de celulose, foram medidos o colesterol total, as frações HDL e LDL e os triglicerídeos, antes e depois de uma sessão de HD, sendo os valores corrigidos pela variação do hematócrito.

Como se objetiva na tabela 27.1, todos os lípides medidos reduziram-se significativamente, exceto a fração HDL, que se elevou, também, significativamente. No dialisado, de apenas um dos pacientes, não foram encontrados lípides.

#### PACIENTES EM HD USANDO MEMBRANA DE POLISSULFONA

Em 10 outros pacientes, com idade média  $43,5 \pm 4,2$  anos, examinados em condições semelhantes, mas utilizando membrana de polissulfona, os resultados foram diferentes daqueles observados no grupo anterior.

Na tabela 27.2 observa-se que apenas a fração HDL-colesterol subiu significativamente, o colesterol total e a fração LDL-colesterol não variaram significativamente, tendendo discretamente a se elevar, e os triglicerídeos decresceram também discreta e não significativamente.

No dialisado dos 10 pacientes, foi encontrada pequena quantidade de lípides:  $5,5 \pm 0,7$ mg/dL de colesterol total;  $0,8 \pm 0,1$ mg/dL da fração HDL;  $3,8 \pm 0,7$ mg/dL da fração LDL; e  $4,6 \pm 1,1$ mg/dL de triglicerídeos.

#### PACIENTES EM TRATAMENTO COM CAPD

Finalmente, em 10 outros pacientes, com idade média de  $48,6 \pm 2,7$  anos, observou-se apenas leve variação lipídica, não significativa, antes e após 6 horas de CAPD (Tabela 27.3).

#### COMENTÁRIOS

As variações induzidas pela HD, com o uso de diferentes membranas e pela CAPD, são pouco citadas na literatura<sup>37-39</sup>, com resultados diferentes daqueles obtidos no INMC.

Em 1993, Seres et al.<sup>37</sup> relataram diminuição aguda nos níveis de triglicerídeos do soro e aumento na fração HDL-colesterol em pacientes hemodialisados com membrana de polissulfona, considerada mais “biocompatível” e não com membrana de celulose, menos “biocompatível”. De acordo com esses resultados, Docci et al.<sup>38</sup> (1995), estudando 13 pacientes em HD, por 5 a 94 meses, utilizando membrana de polissulfona, observaram elevação significativa da fração HDL, ao contrário do que acontecia com a membrana de cuprofano. A membrana de cuprofano deixou de ser usada por proporcionar menor sobrevida, requerer mais sessões de diálise e atrasar a recuperação de portadores de insuficiência renal aguda<sup>40</sup>, além de induzir intensa ativação do sistema complemento e da via das lipoxigenases, ocasionando alterações na função e na cinética dos neutrófilos<sup>41</sup>, sendo incluída sob o termo “bioincompatível”.

Recentemente, Ottosson et al.<sup>39</sup> concluíram que 12 semanas de tratamento com membrana de poliácridonitrila não produziram nenhuma diferença no perfil lipoprotéico quando comparado com membrana de acetato de celulose.

No estudo realizado no INMC<sup>36</sup>, a HD realizada com membrana de acetato de celulose mostrou-se superior àquela realizada com membrana de polissulfona quanto à melhoria do perfil lipídico. Ao contrário, após 6 horas de CAPD, o colesterol total, as frações HDL e LDL e os triglicerídeos não variaram, sendo talvez por isso que a CAPD é considerada por alguns<sup>32-34</sup> mais lipidogênica que a HD. Acredita-se que numerosos fatores, além do tipo de diálise e das membranas utilizadas, como idade, sexo, raça, presença ou ausência de *diabetes mellitus*, menopausa, nefro-



patia subjacente, função renal residual, níveis hormonais, especialmente da tireóide e da paratireóide, medicamentos, herança lipídica, tenham efeito potencial no metabolismo lipídico dos pacientes em diálise, mas nosso estudo<sup>36</sup> indica claramente que a HD, utilizando membrana de acetato de celulose, está associada agudamente com efeitos benéficos sobre anormalidades lipídicas aterogênicas.

Como a presença de lípidos no dialisado é muito discreta, podemos supor que eles poderiam ficar retidos nas membranas usadas, principalmente de acetato de celulose, já que diminuem no sangue circulante sem ser excretados, mas o mecanismo exato dessas alterações lipídicas ainda é desconhecido.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CHAN MK, VARGHESE Z, MOORHEAD JF: Lipid abnormalities in uremia, dialysis, and transplantation. *Kidney Int* 19:625-637, 1981.
2. BRUNZEIJL JD, ALBERS JJ, HAAS LB, et al: Prevalence of serum lipid abnormalities in chronic hemodialysis. *Metabolism* 26:903-910, 1977.
3. BAGDADE JD, PORTE Jr D, BIERMAN EL: Hypertriglyceridemia: a metabolic consequence of chronic renal failure. *N Engl J Med* 279:181-185, 1968.
4. BORCH-JONHSEN K, KREINER S: Proteinuria: value as predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent diabetes mellitus. *Br J Med* 294:1651-1654, 1987.
5. Consensus Conference. Lowering blood cholesterol to prevent heart disease. National Heart, Lung, and Blood Institute and National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *JAMA* 253:2080-2086, 1985.
6. TYROLER HA: Review of lipid-lowering clinical trials in relation to observational epidemiologic studies. *Circulation* 76:515-522, 1987.
7. CRIQUI MH: Epidemiology of cardiovascular diseases, in *Cecil Textbook of Medicina* (21<sup>th</sup> ed), edited by Goldman L, Bennett JC, Philadelphia, WB Saunders Company, 2000, pp 167-170.
8. The National Pooling Project Research Group: relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and electrocardiographic abnormalities to the incidence of major coronary events. *J Chronic Dis* 31:201-306, 1978.
9. BALLANTYNE FC, CLARK RS, SIMPSON HS, et al: High density and low density lipoprotein fraction in survivors of myocardial infarction and in control subjects. *Metabolism* 31:433-437, 1982.
10. RAPOPORT J, AVIRAN M, CHAIMOVITZ C, et al: Defective high density lipoprotein composition in patients on chronic hemodialysis. *N Engl J Med* 29:1326-1329, 1978.
11. GOLDBERG AP, HARTEHR HR, PATSCH W, et al: Racial differences in plasma high-density lipoproteins in patients receiving hemodialysis. A possible mechanism for accelerated atherosclerosis in white men. *N Engl J Med* 308:1245-1252, 1983.
12. MENDEZ A, PEREZ GO, GOLDBERG RB, et al: Lipid and lipoprotein levels in undialysed patients with chronic renal failure. *Am J Med Sci* 293:164-170, 1987.
13. BAGDADE JD, YEE E, WILSON DE, et al: Hyperlipidemia in renal failure: studies of plasma lipoproteins, hepatic triglycerides production and tissue lipoprotein lipase in a chronically uremic rat model. *J Lab Clin Med* 91:176-186, 1978.
14. DRÜEKE T, LACOUR B, ROULLET J-B, et al: Recent advances in facts that alter lipid metabolism in chronic renal failure. *Kidney Int* 24(Suppl 16):S134-S138, 1983.
15. AMES RP, HILL P: Elevation of serum lipids levels during diuretic therapy of hypertension. *Am J Med* 61:748-757, 1976.
16. Anti hypertensive drugs, plasma lipids, and coronary disease. *Lancet* 2:19-23, 1980.
17. TANAKA N, SAKAGUCHI S, OSHIGE K, et al: Effect of chronic administration of propranolol on lipoprotein metabolism. *Metabolism* 25:1071-1075, 1976.
18. HARTEHR HR, MELTZER VN, TINDIRA CA, et al: Comparison of the effects of prazosin versus propranolol on plasma lipoprotein lipids in patients receiving hemodialysis. *Am J Med* 80(2A):82-89, 1986.
19. REAVEN GM: Abnormal lipoprotein metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Pathogenesis and treatment. *Am J Med* 83(Suppl 3A):31-40, 1987.
20. ROSENSTOCK J, VEGA GL, RASKIN P: Effect of intensive diabetes treatment on low-density lipoprotein apolipoprotein B kinetics in type I diabetes. *Diabetes* 37:393-397, 1988.
21. HEATON A, JOHNSTON DG, HAIGH JW, et al: Twenty-four hormonal and metabolic profiles in uremic patients before and during treatment with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Sci* 69:449-457, 1985.
22. WINOCOUR PH, DURRINGTON PN, ISHOLA M, et al: Influence of proteinuria on vascular disease, blood pressure, and lipoproteins in insulin-dependent diabetes mellitus. *Br Med J* 294:1645-1651, 1987.
23. JENSEN T, STENDER S, DECKERT T: Abnormalities in plasma concentrations of lipoproteins and fibrinogen in type I (insulin-dependent) diabetic patients with increased urinary albumin excretion. *Diabetologia* 31:142-145, 1988.
24. LIM VS, FANG VS, KATZ AI, et al: Thyroid dysfunction in chronic renal failure: a study of the pituitary-thyroid axis and peripheral turnover kinetics of thyroxine and triiodothyronine. *J Clin Invest* 60:522-534, 1977.
25. LIM VS, ZAVALA DC, FLANIGAN MJ, et al: Blunted peripheral tissue responsiveness to thyroid hormone in uremic patients. *Kidney Int* 31:808-814, 1987.
26. LIM VS, FLANIGAN MJ, ZAVALA DC, et al: Protective adaptation of low serum triiodothyronine in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 28:541-549, 1985.
27. FOREST JC, DUBE J, TALBOT J: Thyroid hormones in patients with chronic renal failure undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Clin Pathol* 77:580-586, 1982.
28. ROUBY JJ, ROTTEMBOURG J, DURANDE J-P, et al: Hemodynamic changes induced by regular hemodialysis and sequential ultrafiltration hemodialysis: a comparative study. *Kidney Int* 17:801-810, 1980.
29. LAZARUS JM, LOWRIE EG, HAMPERS CL, et al: Cardiovascular disease in uremic patients on hemodialysis. *Kidney Int* 7(Suppl 2):S167-S175, 1975.
30. KUTNER NG, BROGAN D, KUTNER MH: End-stage renal disease treatment modality and patients quality of life. Longitudinal assessment. *Am J Nephrol* 6:396-402, 1986.
31. LINDNER A, CHARRA B, SHERRARD DJ, et al: Accelerated atherosclerosis and prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 290:687-701, 1974.
32. RAMOS JM, HEATON A, MCGURK JG, et al: Sequential changes in serum lipids and their subfractions in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 35:20-23, 1983.

33. BRECKENRIDGE WC, RONCARIDA, KHANNA R, et al: The influence of continuous ambulatory peritoneal dialysis on plasma proteins. *Atherosclerosis* 45:249-258, 1982.
34. LINDHOLM B, BERGSTRÖM J: Nutritional management of patients undergoing peritoneal dialysis, in *Peritoneal Dialysis* (3<sup>rd</sup> ed), edited by Nolph KD, Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 1989, pp 230-260.
35. APPEL G: Lipid abnormalities in renal disease (nephrology forum). *Kidney Int* 39:169-183, 1991.
36. CRUZ J, GOMES RA, KESROUANI S, et al: Acute serum lipid changes induced by hemodialysis (HD) and by continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) (abstract). *J Am Soc Nephrol* 12:354A, 2001.
37. SERES DS, STRAIN GW, HASHIM SA, et al: Improvement of plasma lipoprotein profiles during high-flux dialysis. *J Am Soc Nephrol* 3:1409-1415, 1993.
38. DOCCI D, CAPPONCINI C, MENGOZZI S, et al: Effects of different dialysis membranes on lipid and lipoprotein serum profiles in hemodialysis patients. *Nephron* 69:323-326, 1995.
39. OTTOSSON P, ATTMAN PO, KNIGHT C, et al: Do high-flux dialysis membranes affect renal dyslipidemia? *ASAIO J* 47:229-234, 2001.
40. SCHIFFL H, LANG SM, KÖNIG A, et al: Biocompatible membranes in acute renal failure: prospective case controlled study. *Lancet* 344:570-572, 1994.
41. PARKER RA, HIMMELFARB J, TOLKOFF-RUBIN N, et al: Prognosis of patients with acute renal failure requiring dialysis: results of a multicenter study. *Am J Kidney Dis* 32:432-433, 1998.

# HEPATITE C EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE: PREVALÊNCIA, DIAGNÓSTICO, ANÁLISE GENOTÍPICA E OPÇÕES TERAPÊUTICAS

Luciano Krug  
Maria Alice Dotta  
David Saitovitch



## INTRODUÇÃO

Sabe-se que a hepatite C constitui atualmente a principal causa de hepatite crônica em todo o mundo, existindo cerca de 200 milhões de indivíduos infectados<sup>1,2</sup>. Estima-se em cerca de 2% a prevalência média mundial de anticorpos anti-HCV reagentes na população geral, existindo grandes variações entre regiões diferentes. Países como o Reino Unido e a Escandinávia apresentam prevalência extremamente baixa (< 0,1%). Prevalência um pouco maior (0,2-1%) tem sido relatada na Europa Ocidental, Austrália e América do Norte. Regiões consideradas de prevalência intermediária (1,1-5%) incluem a América do Sul e Central, Europa Oriental, Rússia, países do Mediterrâneo, África do Sul e Ásia. Países do Oriente Médio, particularmente o Egito, bem como a maior parte da África, são considerados regiões de alta prevalência, com 5 a 20% de anti-HCV reagentes na população em geral<sup>3</sup>. No Brasil, dados provenientes de mais de um milhão de doadores de sangue revelam que a prevalência triplica no sentido Sul-Norte, passando de 0,7% para 2,1%, respectivamente, e atingindo perto de 6% em candidatos a doadores de sangue no Estado do Acre<sup>4</sup>. Nos EUA, estudos em Municípios-Sentinelas mostraram que a hepatite C foi responsável por 40% dos casos de doença hepática crônica, superando inclusive o álcool. Confrontando-se esses dados com a taxa estimada de mortalidade anual por hepatite crônica nos EUA (32.000 casos), verifica-se que o HCV é responsável por 8.000-10.000 mortes/ano, praticamente o

dobro do estimado para o vírus da hepatite B (HBV)<sup>5</sup>. Além disso, cerca de 1.000 pacientes são transplantados por HCV anualmente nos EUA<sup>3</sup>. Quanto à incidência, dados do Centro de Controle de Doenças (CDC – Atlanta – USA) revelam que nos anos 80 havia em média 230.000 novos casos/ano, tendo sido constatada diminuição de 80% a partir de 1989, compatível com o registro de 36.000 novos casos em 1996<sup>5</sup>. Esse fenômeno parece estar ocorrendo de forma semelhante em âmbito mundial, provavelmente pela menor taxa de hepatite pós-transfusional.

## VIAS DE TRANSMISSÃO

O HCV é transmitido principalmente através de exposição percutânea a sangue contaminado. Nesse sentido, a maioria das séries de pacientes com hepatite crônica C apresenta como via principal de contágio a transfusão de sangue/derivados ou uso de drogas injetáveis ilícitas<sup>5</sup>. A transfusão sanguínea foi a principal fonte de infecção há mais de 10 anos, porém raramente está implicada nos casos mais recentes, estimando-se o risco atual nos EUA em 1 caso para cada 103.000 transfusões<sup>6</sup>. Por outro lado, o uso de drogas ilícitas tem aumentado progressivamente ao longo dos anos em todo o mundo. Análise dos principais fatores de risco para hepatite C aguda em Municípios-Sentinelas nos EUA mostrou que 60% dos casos ocorrem em usuários de drogas injetáveis. Além disso, embora a via sexual seja considerada como via infrequente de contágio, aproximadamente 20%

dos indivíduos entrevistados relataram contato sexual de risco (parceiro sexual infectado ou promiscuidade) na ausência de qualquer outro fator percutâneo identificável. Finalmente, cerca de 10% dos casos identificados incluíam pacientes em hemodiálise, profissionais da saúde, familiares infectados (exceto cônjuge) e transmissão perinatal. Assim, verifica-se que 90% dos casos de hepatite C aguda diagnosticados recentemente nos EUA possuem fator de risco identificável<sup>1,2,5,7</sup>.

É interessante notar que estudos de caso-controle não conseguiram atribuir risco excessivo a procedimentos cirúrgicos, dentários, tatuagem, acupuntura ou *piercing*<sup>1,2,5</sup>. O alcoolismo e o uso de cocaína aspirada estão associados à maior prevalência de marcadores do HCV<sup>1,2,8</sup>. Estudo recente realizado em Porto Alegre, RS, revelou que, entre alcoolistas e usuários de cocaína aspirada, apenas aqueles indivíduos com história de uso de drogas injetáveis apresentaram maior prevalência de infecção pelo HCV<sup>9,10</sup>. O risco de transmissão após acidente punctorio contendo sangue de paciente HCV positivo tem sido estimado em 5 a 10%<sup>5</sup>. A transmissão sexual, por outro lado, tem sido objeto de revisões recentes<sup>2,11-13</sup>. Em análise de oito estudos envolvendo parceiros sexuais de pacientes com hepatite crônica C encontrou-se ausência de anti-HCV no cônjuge em cinco estudos e prevalência variando entre 2 e 15% (média de 5%) em três estudos. Curiosamente, esses dados são muito semelhantes aos encontrados em nove estudos realizados em familiares de pacientes com hepatite crônica C sem contato sexual, nos quais se verificou ausência de anti-HCV em dois estudos e 1-7% (média de 4%) em sete estudos. Como a média de transmissão do HCV verificada em contatos sexuais e não-sexuais de pacientes com hepatite C foi semelhante, não há razão para recomendar o uso de preservativos entre casais com relacionamento monogâmico estável<sup>5</sup>.

Quanto ao risco de transmissão vertical, estudos recentes têm demonstrado baixa soroconversão (média de 5%, variação 0-25%) nos recém-nascidos de mães HIV negativas, comparados com a observada nos recém-nascidos de mães HIV positivas (média de 14%, variação 5-36%)<sup>11,14</sup>. O risco parece estar relacionado à carga viral do HCV materna<sup>15</sup>. Não há relação com amamentação<sup>16</sup> ou tipo de parto<sup>17</sup>. Recomenda-se indicar cesárea apenas na eventualidade de rotura prematura de membranas, pois o risco de infecção aumenta consideravelmente após 6 horas do evento (Miriam Alter, CDC, comunicação pessoal).

As principais medidas recomendadas para diminuir o risco de transmissão do HCV são: triagem de doadores de sangue, órgãos e tecidos,

além de implementação das práticas de precaução universal entre profissionais da saúde e modificação de comportamentos de risco, especialmente entre usuários de drogas injetáveis<sup>1,2,5,18</sup>. Nos bancos de sangue, estima-se atualmente que o risco de adquirir hepatite C pós-transfusional seja inferior a 0,001%, devido ao uso amplamente difundido de triagem dos doadores por meio de anticorpos anti-HCV de segunda ou terceira geração (ELISA-2 ou 3)<sup>6</sup>. O risco de hepatite C pós-transfusional ainda não é zero, pois, além da possibilidade de falso-negativo do anti-HCV, existem casos de doadores em fase de janela imunológica, a qual pode estender-se por mais de três meses. No sentido de reduzir ao máximo o risco de hepatite pós-transfusional, alguns países, como o Japão por exemplo, estão instituindo de forma rotineira a técnica de PCR (reação em cadeia da polimerase) para triagem dos doadores. Não há nenhum benefício na utilização de imunoglobulina após acidente percutâneo com material infectado<sup>18</sup>. Recomenda-se que indivíduos HCV positivos mantenham cortes ou lesões cutâneas cobertas até a cicatrização completa e evitem doar sangue, órgãos, tecidos ou sêmen; artigos de uso pessoal, tais como escova de dentes, lâminas de barbear, material de manicure, pedicure, ou qualquer outro com potencial de provocar cortes ou pequenas lesões não devem ser compartilhados<sup>5</sup>.

No Brasil, recentemente, o Ministério da Saúde, em nota oficial da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, pela portaria nº 262 de 5 de fevereiro de 2002, considerando a Meta Mobilizadora Nacional, em sangue com garantia de qualidade, torna obrigatória, no âmbito da Hemorrede Nacional, a inclusão nos serviços de hemoterapia públicos, filantrópicos e/ou privados os testes de amplificação e detecção de ácidos nucleicos – NAT, para o HIV e o HCV<sup>19</sup>.

## O PACIENTE EM DIÁLISE

Pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) submetidos à hemodiálise representam uma população de alto risco para adquirir a infecção pelo HCV<sup>20-23</sup>. Vários estudos relatam a alta frequência de transfusões sangüneas como fator associado à transmissão do HCV nessa população<sup>24,25</sup>. O tempo de tratamento dialítico parece ser um fator associado à infecção pelo HCV<sup>25,26</sup>. Pereira e Levey<sup>27</sup> e Medici et al.<sup>28</sup> observaram que o tempo em diálise é significativamente mais longo em pacientes anti-HCV positivos do que nos anti-HCV negativos; o risco de adquirir a infecção aumenta consideravelmente após 10 anos de tratamento<sup>27,28</sup>.

A modalidade de diálise apresenta diferença significativa em relação à transmissão do HCV. Pacientes em diálise peritoneal parecem ter menor risco de adquirir a infecção do que os em hemodiálise<sup>27</sup>. Vários fatores justificam a baixa incidência da infecção pelo HCV em pacientes em diálise peritoneal. Estes são menos transfundidos do que os pacientes em hemodiálise, a ausência de circulação sanguínea extracorpórea diminui a exposição parenteral ao vírus e, por fim, como a diálise é feita em casa o procedimento passa a ser mais seguro<sup>24,29</sup>. Outro fator de risco para pacientes em diálise consiste no recebimento de transplantes de órgãos de doador portador do HCV<sup>30,31</sup>.

### IMPORTÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA VARIABILIDADE GENÉTICA

O HCV é membro da família Flaviviridae que inclui os flavivírus e os pestivírus<sup>32</sup>. O material genético viral é constituído de RNA de fita simples de polaridade positiva<sup>33,34</sup>. Estudos demonstraram que o HCV se trata de um vírus pequeno (aproximadamente 40 a 60nm), envelopado e icosaédrico<sup>33,35</sup>. Seu genoma contém aproximadamente 10.000 nucleotídeos, e subdivide-se nas seguintes regiões, conforme figura 28.1: região 5' não-codificante (5'NCR), região do core ou nucleocapsídeo viral (C), primeira região do envelope viral E1, segunda região do envelope viral e proteína não-estrutural 1 (E2/NS1), regiões das proteínas não-estruturais 2 a 5 (NS2, NS3, NS4, NS5) e região 3' não-codificante (3'NCR)<sup>34</sup>. Uma das razões para a importância dessa divisão reside no fato de que existe maior variabilidade entre diferentes isolados do HCV na porção que codifica as proteínas do envelope (E1 e E2), enquanto a porção 5'NCR é considerada a região mais conservada do genoma viral<sup>36</sup>.

Por meio do estudo do seqüenciamento do genoma viral foram identificadas diferenças significativas entre diferentes isolados do HCV<sup>35,37</sup>. A heterogeneidade do genoma desse vírus, provavelmente resultante da alta taxa de mutações ocorridas durante seu processo evolutivo, permitiu uma classificação do HCV em genótipos e subtipos<sup>38-40</sup>. Recentemente, foi proposto um sistema universal de nomenclatura para os genótipos do HCV, baseado em um estudo colaborativo internacional. Nesse, a análise da seqüência de nucleotídeos da região NS5 permitiu a classificação dos genótipos em 6 grupos principais<sup>37</sup>. A designação numérica de 1 a 6 ocorreu por ordem de descoberta; os subtipos foram designados com o mesmo número do genótipo, seguidos por letras minúsculas, também indicando a ordem de descoberta (1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 4a, 5a, 6a). Até o momento, já foram descritos mais de 50 subtipos<sup>27,40</sup>.

O genótipo tem importância na clínica dos portadores do HCV, principalmente no que se refere à resposta à terapia antiviral<sup>34</sup>. O genótipo 1 responde com menor intensidade à terapia com interferon do que o genótipo 2 e 3 combinado ou não com ribavirina<sup>41</sup>. A caracterização dos genótipos também é importante em epidemiologia, pois permite definir a via de transmissão do vírus em grupos epidemiológicos diferentes<sup>27,42</sup>.

Em unidades de hemodiálise, a determinação do genótipo do HCV torna-se importante para verificar a existência da transmissão ambiental entre os pacientes, conforme sugerido em alguns estudos<sup>43,44</sup>. O HCV encontra-se na forma de quasiespécies, estes são resultados de mutações contínuas que ocorrem devido à pressão imunológica do hospedeiro e em resposta à terapia antiviral<sup>34</sup>. Assim, um paciente infectado com determinado genótipo do HCV pode apresentar múltiplos tipos de quasiespécies do vírus, sendo que seu número pode aumentar com o decorrer do tempo a partir da infecção<sup>34,35</sup>. A formação de quasiespécies do HCV permite que o vírus "escape" do sistema imunológico do indivíduo, podendo assim ocasionar uma infecção persistente<sup>45</sup>.

### DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Desde sua descoberta, em 1989, tem havido enormes avanços no desenvolvimento de novos métodos diagnósticos de infecção pelo HCV. O marcador mais usado em todo o mundo para triagem é a detecção dos anticorpos anti-HCV por ELISA (imunoensaio enzimático). Em certos casos, torna-se necessário confirmar o resultado por RIBA (immunoblot recombinante) ou detectar o RNA-

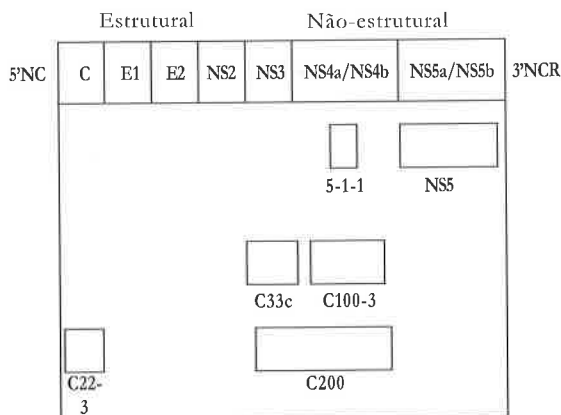


Figura 28.1 – Organização do genoma do HCV (adaptado de Sarbah e Younossi<sup>34</sup>).

HCV pela PCR qualitativa. A quantificação viral e a genotipagem podem ser úteis nas decisões terapêuticas e em certos casos especiais.

Os testes sorológicos para o HCV, de primeira geração (ELISA-1 e RIBA-1), detectavam anticorpos contra epítopes da porção C100-3 do vírus, tendo sido abandonados devido à baixa relação entre sensibilidade e especificidade (cerca de 80%) e à demora para positivar na fase aguda (até 24 semanas)<sup>46</sup>. Atualmente, os testes de terceira geração (ELISA-3; RIBA-3) são os mais usados em todo o mundo. O ELISA-3 detecta anticorpos anti-HCV contra antígenos da porção C100-3, C22-3, C33c e NS5 do genoma viral. O teste RIBA-3 pode ser usado para confirmar os resultados do ELISA, embora a PCR esteja sendo mais usada<sup>47</sup>. Os testes de terceira geração representam inegável avanço, pois aumentaram a sensibilidade e a especificidade do método para mais de 95%, além de diminuir o tempo de seroconversão para nove semanas, em média<sup>47-49</sup>.

Deve ser lembrado que a detecção do anti-HCV não diferencia entre hepatite aguda e crônica, pois a presença de anticorpos IgM e IgG, além de não ser detectada na rotina, tem significado diferente daquele observado nas demais hepatites<sup>49,50</sup>. O surgimento do anticorpo anti-HCV na fase aguda da doença pode ser muito lento, ocorrendo, em média, a partir da 10ª semana de infecção (janela imunológica)<sup>47</sup>. O simples achado de anti-HCV reagente não significa infecção pelo HCV, pois pode representar resultado falso-positivo ou indicar contato prévio com cura na fase aguda (cicatriz imunológica). Em casos duvidosos, principalmente nos indivíduos com ALT (alanina aminotransferase) normal e sem fator de risco identificado, pode-se usar o teste RIBA para comprovar que o anti-HCV é verdadeiro-positivo e o teste da PCR para comprovar a presença do HCV<sup>51,52</sup>.

A técnica da PCR necessita de etapa prévia de transcrição reversa para detectar o RNA-HCV<sup>47,49,53</sup>. A alta sensibilidade e as dificuldades técnicas envolvidas na execução da PCR tornam o método sujeito a resultados falso-positivos e falso-negativos, criando dificuldades para que possa ser usada como padrão-ouro da infecção pelo HCV. De fato, quando um painel de amostras foi enviado sob código para 31 laboratórios internacionais, apenas 16% identificaram corretamente todos os casos positivos e negativos<sup>54</sup>. Mais recentemente, uma série de cinco estudos semelhantes foi conduzida em laboratórios dos EUA, apresentando resultados corretos entre 12 e 95% dos casos<sup>47</sup>. No entanto, apesar dos problemas mencionados, esse método molecular apresenta inegáveis vantagens em relação aos marcadores

imunológicos, pois o RNA-HCV pode ser detectado por PCR a partir da primeira semana de infecção, sendo extremamente útil para o diagnóstico precoce da fase aguda<sup>7</sup>. Além disso, como é o único método capaz de detectar diretamente o HCV, a PCR pode ser usada para confirmar sua presença naqueles casos anti-HCV positivos sem nenhuma outra evidência clínica ou laboratorial de infecção ativa. Outra utilidade desse método consiste no acompanhamento de pacientes tratados com interferon ou outros agentes antivirais, pois a simples detecção dos anticorpos anti-HCV não fornece indicações fidedignas, já que tendem a continuar presentes por tempo indeterminado mesmo após a eliminação do vírus.

De modo geral, considera-se que o achado de anti-HCV positivo com PCR negativa pode estar relacionado com: 1. resultado falso-negativo da PCR por processamento e/ou armazenamento inadequado da amostra; 2. viremia intermitente com períodos abaixo do limite de detecção da técnica; 3. diversidade genética do HCV, com falha na hibridização dos *primers* à seqüência-alvo; 4. infecção prévia pelo HCV com evolução para cura, embora possa haver persistência do anti-HCV por tempo indeterminado; 5. recém-nascido de mãe seropositiva, com transmissão de anticorpos de forma passiva; e 6. resultado falso-positivo do ELISA ou RIBA<sup>3,55</sup>.

Por outro lado, o achado de anti-HCV negativo com PCR positiva pode ocorrer nas seguintes situações: 1. na fase aguda da infecção, durante o período de janela imunológica do anti-HCV; 2. pacientes imunossuprimidos (em hemodiálise, soropositividade para HIV) com falha na produção de anticorpos; 3. resultado falso-negativo do ELISA ou RIBA; e 4. resultado falso-positivo da PCR<sup>3</sup>.

A principal utilidade das técnicas de quantificação e genotipagem do HCV dizem respeito à seleção e ao acompanhamento dos pacientes tratados com interferon, além de estudos epidemiológicos. Os principais métodos de quantificação existentes são aqueles baseados na PCR (*Cobas AmpliCor Monitor*, Roche e *SuperQuant*, National Genetics Institute) e no bDNA (*Quantiplex HCV RNA*, Bayer)<sup>53,56</sup>. Recomenda-se utilizar sempre o mesmo teste para cada paciente, pois os resultados podem diferir de um método para o outro. Além disso, devem ser tomadas precauções na colheita e no armazenamento das amostras, pois o RNA é rapidamente degradado por RNAses endógenas. Portanto, a amostra de soro ou plasma deve ser colhida sem o uso de heparina e prontamente centrifugada e congelada a  $-70^{\circ}\text{C}$ <sup>55,57</sup>. Sabe-se que quanto menor for a viremia, maior será a chance de resposta ao tratamento antiviral, sendo

essa infreqüente com taxas de RNA-HCV acima de 3 milhões/mL, independente do método utilizado<sup>58,59</sup>. No paciente não-tratado, o RNA do HCV costuma manter-se estável por longos períodos, embora possa flutuar em alguns pacientes<sup>60</sup>. Aumento significativo da viremia tem sido descrito após transplantes (pela imunossupressão), bem como em pacientes alcoolistas, HIV positivos ou em uso de corticóides<sup>3</sup>. Paradoxalmente, pacientes co-infectados com HBV apresentam geralmente diminuição da viremia do HCV<sup>61</sup>.

Outro aspecto a ser destacado com relação às características do HCV está relacionado ao problema da diversidade viral. A existência dos genótipos do HCV dificulta o desenvolvimento de vacinas e torna possível a ocorrência de múltiplas infecções em um mesmo indivíduo<sup>62-64</sup>. Os principais métodos de genotipagem são o Inno-LIPA (*line probe immunoassay*) e RFLP (*restriction fragment length polymorphism*)<sup>47,65</sup>. Pode-se também utilizar a sorotipagem por meio de peptídeos sintetizados a partir de seqüências do *core* ou da região NS4 do HCV<sup>66</sup>. A principal vantagem desse método é a de que evita a realização de amplificação por PCR, permitindo identificação do genótipo em indivíduos anti-HCV positivos não-virêmicos (após resposta sustentada ao interferon, por exemplo). Apresenta correlação superior a 80% com os testes tradicionais de genotipagem, porém não identifica o subtipo e apresenta resultados falso-negativos em indivíduos imunossuprimidos. Nenhum dos métodos de genotipagem atualmente disponíveis apresenta boa precisão para a detecção de infecções mistas, situação mais prevalente em indivíduos politransfundidos e em hemodiálise<sup>66</sup>. Os genótipos 1a e 1b estão relacionados a uma pior resposta ao tratamento antiviral e são os mais freqüentes no mundo<sup>58,59,67</sup>. No Brasil, predominam os genótipos 1 e 3, de acordo com a região geográfica<sup>68,69</sup>. Recentes estudos de genotipagem do HCV elaborados por nosso grupo demonstraram prevalência de 69% do genótipo 1 e 31% para o genótipo 3 em pacientes renais crônicos terminais submetidos à diálise do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – RS e do Hospital Universitário de Santa Maria – RS. Cabe salientar que todos os pacientes estudados são RNA-HCV e ELISA positivos<sup>70</sup>.

No que se refere ao paciente renal crônico em diálise, o diagnóstico de infecção pelo HCV, na maioria dos centros, é feito por meio de testes de ELISA de segunda ou de terceira geração<sup>71,72</sup>. Bukh et al. observaram que testes de ELISA não refletiam corretamente o índice de infecção pelo HCV em hemodialisados quando comparados com o teste de RT-PCR, e que o teste de RT-PCR nessa

população pode identificar pacientes HCV-RNA positivos, os quais são anti-HCV negativos<sup>73</sup>. Grecht demonstrou que o período entre a infecção pelo HCV e a formação de anticorpos detectados no teste de ELISA-3 leva aproximadamente dois meses<sup>74</sup>. Nesse período, o paciente é anti-HCV negativo e um potencial transmissor do vírus, evidenciando assim um fator negativo na detecção direta de anticorpos. Estudos também têm demonstrado que pacientes com IRC que fazem diálise apresentam alterações imunológicas importantes, como inabilidade de produzir anticorpos detectáveis para o HCV (anti-HCV), prejudicando, assim, ensaios sorológicos baseados na detecção direta de anticorpos<sup>75,76</sup>. Esses dados sugerem que testes sorológicos sozinhos são inadequados para detectar casos de HCV em hemodialisados<sup>71</sup>. Recentemente, realizamos um estudo no Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, para estabelecer a prevalência da infecção pelo HCV em três unidades de hemodiálise dessa cidade. A prevalência foi estabelecida por meio do método molecular, utilizando o teste de RT-PCR, e por meio do método imunológico, utilizando o teste de ELISA-3. A prevalência encontrada foi de 31,3% quando analisada pelo método imunológico, 21% em relação ao método molecular e 18,7% com base nos dois métodos<sup>77</sup>.

## TRATAMENTO

### OBJETIVOS DO TRATAMENTO

O principal objetivo do tratamento da hepatite crônica C é impedir a evolução para cirrose, aumentando com isso a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes infectados<sup>78-80</sup>. Como a doença costuma progredir lentamente, torna-se extremamente difícil avaliar esses efeitos clínicos. Portanto, costuma-se utilizar como marcadores indiretos de resposta ao tratamento a normalização das aminotransferases (resposta bioquímica) e a negatização da PCR (resposta virológica)<sup>81</sup>. Geralmente, existe correlação entre ALT e PCR, porém, sempre que houver discordância, considera-se a resposta virológica como a mais importante. Com base nesses parâmetros, podem-se definir cinco tipos diferentes de resposta<sup>81</sup>: *resposta completa* – ALT normal e PCR negativa ao final do tratamento; *resposta sustentada* – ALT normal e PCR negativa seis meses pós-tratamento; *ausência de resposta ou não-respondedores* – ALT elevada e PCR positiva durante todo o tratamento; *recidiva* – ALT elevada e PCR positiva pós-tratamento em paciente que já havia obtido resposta completa; *breakthrough ou escape* – ALT

elevada e PCR positiva durante o período de tratamento em paciente que previamente havia normalizado a ALT e negativado a PCR.

## CANDIDATOS AO TRATAMENTO

Os pré-requisitos essenciais para considerar o tratamento em pacientes com hepatite crônica C são os seguintes: 1. anti-HCV positivo, sempre que possível confirmado por PCR; 2. aminotransferases elevadas, idealmente acima de 1,5 vez o limite superior da normalidade; 3. biópsia hepática com necroinflamação moderada a intensa e/ou fibrose em qualquer grau; e 4. ausência de contra-indicações absolutas ao interferon (IFN) ou ribavirina<sup>82</sup>. Pacientes com cirrose compensada apresentam menor taxa de resposta sustentada, no entanto, podem ser tratados com segurança quando forem respeitados os limites de plaquetas (> 50.000) e leucócitos (> 2.000)<sup>83,84</sup>. O benefício da erradicação do HCV em pacientes com cirrose parece ter impacto na história natural da doença, diminuindo a evolução para carcinoma hepatocelular<sup>84</sup>.

Pacientes que recidivaram após monoterapia com IFN são bons candidatos ao uso da combinação IFN + ribavirina, com taxas de resposta sustentada próximas a 50%<sup>85</sup>. Por outro lado, pacientes não-respondedores após monoterapia com IFN não costumam responder bem à nova tentativa de tratamento combinado com ribavirina<sup>86</sup>. Pacientes imunocomprometidos (HIV-positivos, recebendo terapia dialítica, pós-transplante hepático) também constituem grupos especiais, nos quais o tratamento se torna mais difícil devido à maior ocorrência de efeitos adversos e à menor taxa de resposta sustentada<sup>84,87,88</sup>.

## ESQUEMA TERAPÊUTICO

O tratamento atualmente recomendado para hepatite crônica C consiste na administração de IFN- $\alpha$  (3 milhões de unidades, três vezes por semana, por via subcutânea) combinado com ribavirina (1.000-1.250mg, conforme o paciente tenha peso maior ou menor do que 75kg, diariamente, por via oral)<sup>81,89-92</sup>. A duração do tratamento deve ser de seis meses para pacientes com genótipo 2 ou 3 (independente da carga viral). Pacientes com genótipos 1, 4, 5 e 6 podem ser tratados por seis meses (carga viral abaixo de 2 milhões de cópias/mL) ou por 12 meses (carga viral acima de 2 milhões de cópias/mL)<sup>82</sup>. Alguns autores recomendam tratar por 12 meses qualquer paciente com genótipo não-2 ou não-3, independente da carga viral, por não confiarem na precisão dos testes quantitativos<sup>84</sup>. O tratamento deverá ser interrompido se o paciente apresentar PCR positiva no

sexto mês, pois em apenas 2% dos casos esses irão apresentar resposta sustentada se o tratamento for mantido<sup>84,93</sup>. Pacientes em hemodiálise apresentam contra-indicação ao uso de ribavirina pelo alto risco de anemia intensa e refratária.

## FATORES PREDITORES DE RESPOSTA AO TRATAMENTO

Os principais determinantes de resposta na hepatite crônica C são os seguintes: 1. genótipo não-1; 2. carga viral abaixo de 2 milhões de cópias/mL; 3. ausência de cirrose; 4. idade inferior a 40 anos; e 5. sexo feminino<sup>58,84,94-99</sup>. Atualmente, tem sido sugerida a utilização dessas variáveis para individualizar o esquema terapêutico, adaptando-se ao conceito conhecido como tratamento *a la carte*<sup>93</sup>. Desse modo, mesmo pacientes com genótipo 2 ou 3 podem ser tratados por 12 meses, desde que apresentem mais de um dos fatores preditores de má resposta (fibrose avançada, idade superior a 40 anos, sexo masculino e/ou carga viral elevada). Outros fatores parecem influir na taxa de resposta sustentada: quantidade de ferro hepático, obesidade, tempo de duração da doença e complexidade das quasispécies<sup>84,87,95,96,99-101</sup>.

## RESULTADOS

Os resultados de dois estudos multicêntricos recentes, envolvendo 1.744 pacientes, mostraram que a resposta sustentada após seis meses de IFN em monoterapia foi de 6% contra 33% obtidos com IFN + ribavirina<sup>81</sup>. Nos pacientes tratados por 12 meses, obteve-se resposta sustentada em 17% dos tratados com IFN isolado e 41% dos tratados com a combinação IFN + ribavirina<sup>58,59</sup>. A taxa de resposta em cirróticos encontra-se ao redor de 30% após 12 meses de tratamento<sup>90</sup>. Tanto metanálises<sup>99</sup> quanto estudos de custo-benefício<sup>102</sup> mostram-se favoráveis ao tratamento da infecção pelo HCV.

A variação da viremia observada nos pacientes tratados com IFN permite analisar sua farmacocinética<sup>103-106</sup>. Assim, após administração subcutânea de dose única de IFN, verifica-se período de latência de cerca de 9 horas (*lag phase* ou fase lenta), durante o qual não ocorre variação alguma da viremia. A seguir, inicia o declínio da taxa de RNA-HCV, observando-se duas fases diferentes: fase I (24-48 horas), caracterizada por queda rápida e dose-dependente da viremia, ocorre em todos os pacientes tratados com IFN, mesmo não-respondedores; fase II (a partir do segundo dia de tratamento), caracterizada por queda lenta e gradual da viremia, independente da dose utilizada e inexistente nos não-respondedores<sup>107</sup>.



Atualmente, existe considerável debate em relação aos mecanismos envolvidos na geração dessas fases durante o tratamento da hepatite crônica C. A primeira fase parece relacionada a efeito antiviral direto do IFN, razão pela qual é dose-dependente, atingindo o máximo com cerca de 10 milhões de unidade<sup>104,108,109</sup>. Após o início do IFN, diminuição na viremia superior a 100 a 1.000 vezes entre a primeira e a quarta semana de tratamento é considerada fator preditor importante de resposta sustentada<sup>84,107</sup>. A adição de ribavirina ao IFN não modifica a curva de viremia na fase I<sup>105,106,110</sup>. Por outro lado, a gênese da fase II ainda não foi totalmente elucidada<sup>105,106</sup>. Existem indícios de que a queda da viremia observada nesse período estaria relacionada à morte dos hepatócitos infectados, tanto por necrose quanto por apoptose<sup>111</sup>. Acredita-se que a ribavirina possa ter efeito nessa fase, agindo provavelmente por meio da diminuição da replicação do HCV naqueles hepatócitos infectados que porventura não tenham sido eliminados, resultando em diminuição da recidiva após suspensão do tratamento antiviral<sup>106</sup>. Apesar de o mecanismo de ação da ribavirina ainda não estar definido, parece agir principalmente como imunomodulador, preservando a resposta tipo Th1 e inibindo a Th2<sup>112</sup>. É importante notar que a fase II não ocorre nos não-respondedores e que a dose de IFN parece ter pequena importância nessa fase<sup>111</sup>.

Os efeitos colaterais não aumentam significativamente com o uso combinado de ribavirina. Embora seja freqüente a ocorrência de anemia hemolítica associada à ribavirina, raras vezes tem importância clínica, desde que sejam respeitadas as contra-indicações absolutas ao seu uso (gravidez, amamentação, insuficiência renal, cardiopatia isquêmica e hemoglobinopatias ou outras doenças associadas com anemia importante)<sup>84</sup>. O principal efeito da ribavirina consiste na diminuição da recidiva, passando de cerca de 50% com IFN isolado para cerca de 15-20% com o tratamento combinado<sup>90,97</sup>. Em relação ao seguimento a longo prazo, os estudos têm mostrado que mais de 90% dos pacientes que alcançam a resposta sustentada permanecem com as aminotransferases normais, RNA-HCV negativo por PCR e regressão da atividade histológica durante seguimento de até 10 anos<sup>113-115</sup>.

#### TRATAMENTO DE PACIENTES COM HEPATITE C EM DIÁLISE

Pacientes renais crônicos em hemodiálise com hepatite crônica C representam grupo difícil de tratar devido a vários fatores: imunodepressão, maior

ocorrência de efeitos adversos ao IFN e contra-indicação ao uso de ribavirina pela ocorrência de anemia hemolítica intensa refratária à eritropoetina. Apesar das dificuldades, vários estudos têm mostrado que o tratamento da hepatite C pode ser realizado com segurança em pacientes hemodialisados, desde que seja utilizada a estratégia de aplicar o IFN como monoterapia, evitando-se o uso da combinação IFN/ribavirina fora de estudos randomizados controlados. Recomenda-se usar a dose de 3MU, por via subcutânea, três vezes por semana, após a hemodiálise, por seis meses (genótipos 2 e 3) ou 12 meses (genótipo 1). Pode-se usar o seguinte algoritmo<sup>116</sup>: 1. biópsia hepática em todos pacientes hemodialisados com RNA-HCV positivo por PCR, independente dos níveis de ALT; 2. no caso de candidatos a transplante renal, propor o tratamento prévio com IFN, pois depois do transplante será arriscado para a sobrevivência do enxerto; 3. decidir sobre a realização do transplante renal de acordo com a combinação dos resultados da biópsia hepática e do tratamento com IFN: pacientes com fibrose ausente ou leve poderiam ser transplantados, independente da resposta ao IFN; pacientes com fibrose moderada ou intensa seriam transplantados apenas se respondessem ao IFN; finalmente, pacientes com cirrose aguardariam o momento da indicação de transplante combinado fígado/rim.

Quanto aos resultados do tratamento de renais crônicos em diálise com IFN, cinco estudos recentes, reunindo entre 10 e 23 pacientes cada, apresentaram taxas de resposta sustentada (PCR negativa seis meses após o término do tratamento) variando entre 20 e 92% dos casos (Tabela 28.1). Esses resultados são comparáveis (senão melhores) aos obtidos com o uso de IFN em monoterapia nos indivíduos imunocompetentes. Além disso, a análise histológica tem demonstrado que pode ocorrer regressão da fibrose e da atividade

**Tabela 28.1** – Compilação dos estudos de tratamento da hepatite crônica C em hemodialisados.

Autor (referência)	n	n*	Duração (meses)	ALT-N (%)	PCR- (%)	RS (%)
Koenig et al. <sup>117</sup>	23	14	5	50	65	43
Pol et al. <sup>118</sup>	19	1	6	85	53	20
Raptopoulo et al. <sup>119</sup>	19	6	12	100	77	92
Casanovas et al. <sup>120</sup>	10	–	12	90	10	20
Izopet et al. <sup>121</sup>	23	3	6-12	85	90-92	42-90

n = número de pacientes; n\* = número de pacientes com interrupção ou diminuição da dose; ALT-N = alanina aminotransferase normal; PCR- = RNA-HCV negativo por PCR ao final do tratamento; RS = alanina aminotransferase normal e/ou RNA-HCV negativo por PCR seis meses ou mais após o término do tratamento.

inflamatória mesmo em indivíduos que usaram IFN mas não erradicaram o HCV, indicando que o efeito antifibrótico desse fármaco pode ocorrer de forma independente do seu efeito antiviral. Acredita-se que os resultados favoráveis evidenciados nos diferentes estudos apresentados deva-se, em parte, à alteração da farmacocinética do IFN em pacientes hemodialisados, atingindo maior área sob a curva e conseqüentemente maior concentração sérica. Esse fato também poderia explicar a menor tolerância apresentada ao IFN comparada com indivíduos imunocompetentes, principalmente quanto à ocorrência de efeitos adversos cardiovasculares. Deve ser ressaltado que o número de pacientes renais crônicos tratados com IFN ainda é pequeno e relato de seguimento por períodos acima de 12 meses pós-tratamento é praticamente inexistente na literatura. Da mesma forma, a experiência com pacientes em hemodiálise que erradicaram o HCV de forma sustentada e foram submetidos posteriormente a transplante renal ainda é escassa, embora já existam relatos esporádicos de pacientes nos quais não houve retorno do RNA-HCV, mesmo na vigência de uso das drogas imunossupressoras.

#### TRATAMENTO EM TRANSPLANTADOS RENAIIS

O tratamento com IFN em transplantados renais é contra-indicado pela baixa eficácia e pela alta taxa de rejeição verificada em dois estudos recentes<sup>122,123</sup>, variando entre 15% e 29%, respectivamente. Revisão da literatura mostra ocorrência de insuficiência renal em 20 dos 42 pacientes transplantados renais tratados com IFN, fazendo com que 65% voltassem à diálise em período de 11 dias a 9 meses após o início do tratamento<sup>124</sup>. O uso de ribavirina, ursacol ou silimarina em monoterapia poderia ser uma opção. Essas drogas podem normalizar a ALT em pacientes com hepatite crônica C, mas os efeitos sobre a progressão da doença ainda não estão bem estabelecidos. O transplante hepático deve ser indicado nos indivíduos que desenvolvem cirrose descompensada e não apresentam contra-indicações ao procedimento.

#### OUTROS AGENTES TERAPÊUTICOS

Recentemente surgiram formulações novas de IFN ligado à molécula de polietilenoglicol (PEG-IFN ou IFN peguilado), com o intuito de reduzir a flutuação nos níveis séricos observadas com o IFN convencional. A meia-vida do fármaco passa das 4 a 6 horas normais para mais de 160 horas, possibilitando a administração de apenas uma dose subcutânea semanal. As proteínas que são

ligadas ao PEG desenvolvem mudanças na sua estrutura terciária e são protegidas por um envelope dinâmico que impede a degradação da molécula pelas proteases endógenas e também diminui a interação do fármaco com o sistema imune, reduzindo a formação de anticorpos anti-IFN. A concentração terapêutica do PEG-IFN inicia-se após 3 horas de sua aplicação, atingindo o nível de pico após 80 horas, perdurando por cerca de 168 horas (PEG  $\alpha$ 2a) e 140 horas (PEG  $\alpha$ 2b).

#### PEG-interferon em monoterapia

Como pacientes em diálise não podem usar ribavirina, torna-se importante revisar os estudos de monoterapia com IFN peguilado. Resultados de dois estudos publicados, envolvendo quase 2.000 pacientes tratados com PEG-IFN- $\alpha$  por 48 semanas, revelam superioridade inequívoca em relação ao IFN convencional em monoterapia. O estudo com PEG- $\alpha$ 2a (180mcg/semana) mostrou resposta sustentada de 39% (56% para genótipo não-1 e 28% para genótipo 1). O estudo com PEG- $\alpha$ 2b (1mcg/kg/semana) mostrou resposta sustentada de 25% (40% para genótipo não-1 e 14% para genótipo 1). O perfil de eventos adversos foi semelhante ao IFN convencional. Cerca de 10% dos pacientes necessitaram de interrupção do tratamento, e cerca de 25%, de redução da dose. A queda dos neutrófilos e das plaquetas também foi semelhante à do IFN convencional, e a comodidade da aplicação semanal aumentou a adesão e a qualidade de vida durante o tratamento.

#### PEG-interferon associado à ribavirina

Estudo piloto com 20 pacientes tratados com PEG- $\alpha$ 2a + ribavirina mostrou 100% de resposta sustentada (RS) em genótipo não-1 (tratados por seis meses) e 38% em genótipo 1 (tratados por 12 meses). Outros resultados de dois estudos publicados em forma de resumo comprovam maior taxa de resposta sustentada com PEG + ribavirina em relação ao IFN + ribavirina. De fato, estudo com mais de 1.000 pacientes tratados com PEG- $\alpha$ 2b + ribavirina por 48 semanas *vs.* IFN convencional  $\alpha$ 2b + ribavirina mostrou resposta significativa com PEG + ribavirina de 54% *vs.* 47%, respectivamente (42% *vs.* 33% nos pacientes com genótipo 1 e 82% *vs.* 79% nos pacientes com genótipo não-1). Estudo semelhante, envolvendo 897 pacientes tratados com PEG- $\alpha$ 2a + ribavirina por 48 semanas *vs.* IFN convencional  $\alpha$ 2b + ribavirina, mostrou RS com PEG + ribavirina de 56% *vs.* 45%, respectivamente (46% *vs.* 37% nos pacientes com genótipo 1 e 76% *vs.* 63% nos pacientes com genótipo não-1).

Portanto, pode-se concluir, com os dados disponíveis atualmente, que o PEG-IFN é mais eficiente que o IFN convencional para todos os tipos de pacientes, porém em associação com a ribavirina, os resultados mostraram vantagem para pacientes com genótipo 1 em ambos os estudos e genótipo não-1 apenas com PEG- $\alpha$ 2a. Resta ser comprovado se há diferença entre os dois tipos de PEG-IFN existentes e quais pacientes poderiam ser tratados por 24 semanas.

## PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

Espera-se que novos agentes terapêuticos estejam disponíveis comercialmente nos próximos anos, incluindo terapia tríplice com IFN peguila-do + ribavirina + terceira opção (amantadina, mifofenolato mofetil, maxamina ou timosina), inibidores de protease/helicase/polimerase, imunomoduladores (interleucinas), vacinas terapêuticas, ribozimas ou outros tipos de terapia gênica<sup>84</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALTER MJ: The epidemiology of acute and chronic hepatitis C. *Clin Liver Dis* 1:559-568, 1997.
- ALTRAIF IH, ABDULLA AS, AL SEBAYEL MI, et al: Hepatitis C associated glomerulonephritis. *Am J Nephrol* 15:407-410, 1995.
- THOMAS, HC: The emergency of envelope and precore/core variants of hepatitis B virus: the potential role of antibody selection. *J Hepatol* 22(Suppl 1):1-7, 1995.
- FONSECA JC, BRÁSIL LM: Hepatite delta, em *Hepatites Agudas e Crônicas* (2ª ed), editado por Silva LC, São Paulo, Sarvier, 1995, pp 163-171.
- Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis E among US travelers, 1989-1992. *MMWR* 42:1-4, 1993.
- SEEF LB: Natural history of hepatitis C. *Hepatology* 26(Suppl 1):21S-25S, 1997.
- REICHARD O, NORKRANS G, FRYDEN A, et al: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alfa-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. *Lancet* 351:83-87, 1998.
- LEMON SM: Hepatitis A virus: clinical course and serology. American Association for the Study of Liver Diseases. Postgraduate Course, Chicago, 1994, pp 43-53.
- GALPERIN B, CHEINQUER H, CHEINQUER N, et al: Prevalência de vírus C em alcoolistas com e sem uso de drogas injetáveis (abstract). *GED* 18:99, 1999.
- GANE EJ, LO SK, RIORDAN SM et al: A randomized study comparing ribavirin and interferon alfa monotherapy for hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 27:1403-1406, 1998.
- DIENSTAG JL, SCHIFF ER, WRIGHT TL, et al: Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 341:1256-1263, 1999.
- OTTOBRELLI A, MARZANO A, SMEDILE A, et al: Patterns of hepatitis delta virus reinfection and disease in liver transplantation. *Gastroenterology* 101:1649-1652, 1991.
- WERZBERGER A, MENSCH B, KUTER B, et al: A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. *N Engl J Med* 327:453-457, 1992.
- MATHURIN P, MOUSSALI J, CADRANEL JF, et al: Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine aminotransferase activity. *Hepatology* 28:868-872, 1998.
- LIN SM, SHEEN IS, CHIEN RN, et al: Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 29:971-975, 1999.
- KUMAR RMS, POUND DC. Serologic diagnosis of viral hepatitis. *Postgrad Med* 92:55-65, 1992.
- ZEUZEN S: Clinical implications of hepatitis C viral kinetics. *Hepatology* 31(Suppl 1):61-64, 1999.
- KOFF RS, DIENSTAG JL: Extrahepatic manifestations of hepatitis C and the association with alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 15:101-109, 1995.
- Agencia Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, portaria no. 262 de 5 de fevereiro de 2002.
- CARRERA F, SILVA JG, OLIVEIRA C, et al: Persistence of antibodies to hepatitis C virus in a chronic hemodialysis population. *Nephron* 68:38-40, 1994.
- FABRIZI F, LUNGHI G, RAFFAELE L, et al: Serological survey for control of hepatitis C in haemodialysis patients: third generation assays and analysis of costs. *Nephron Dial Transplant* 12:298-303, 1997.
- MACHIDA J, YAMAGUCHI K, UEDA S, et al: High incidence of hepatitis C virus antibodies in hemodialysis patients. *Nephron* 60:117-118, 1992.
- 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.
- PEREIRA BJG: Hepatitis C virus infection in dialysis: a continuing problem. *Artif Organs* 23(1):51-60, 1999.
- KNUDSEN F, WANTZIN P, RASNUSSIM K et al: Hepatitis C in dialysis patients: relationship to blood transfusion, dialysis and liver disease. *Kidney Int* 43:1353-1356, 1993.
- SCHLIPKOTER U, ROGGENDORF M, ERNST G, et al: Hepatitis C virus antibodies in hemodialysis patients (letter). *Lancet* 335:1409, 1990.
- PEREIRA BJG, LEVEY AS: Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int* 51:981-999, 1997.
- MEDICI G, DEPETRI GC, Mileti M, et al: Anti-hepatitis C virus positivity and clinical correlations in hemodialyzed patients. *Nephron* 61:363-364, 1992.
- CHAN TM, LOK ASF, CHENG JKP, et al: Hepatitis C infection among dialysis patients: a comparison between patients on maintenance haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 6:944-977, 1991.
- CENDOROGLO NM, MANZANO SI, CANZIANI ME, et al: Environmental transmission of hepatitis B and hepatitis C viruses within the hemodialysis unit. *Artif Organs* 19:251-255, 1995.
- McCINTYRE PG, McCREUDEN EA, DOW BC, et al: Hepatitis C virus infection in renal dialysis patients in Glasgow. *Nephrol Dial Transplant* 9:291-295, 1994.
- MILLER RH, PURCELL RH: Hepatitis C virus shares amino acid sequence similarity with pestivirus and flavivirus as well members of two plants supergroups. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:2057-2061, 1990.
- CHOO QL, KUO G, WWINER AJ, et al: Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non A, non B viral hepatitis genome. *Science* 244:359-362, 1989.
- SARBAH AS, YOUNOSSEI ZH: Hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 30(2):125-143, 2000.
- HOUGHTON M, WEINER A, HAN J, et al: Molecular biology of the hepatitis C viruses: implications for diagnosis, development and control of viral disease. *Hepatology* 14:381-388, 1991.
- BUKH J, PURCELL RH, MILLER RH, et al: Importance of a primer selection for detection of hepatitis C virus RNA with the polymerase chain reaction assay. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:187-191, 1992.
- SIMMONDS P, ALBERT A, ALTER HJ, et al: A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatology* 19:1321-1324, 1994.
- OKAMOTO H, KOJIMA M, OKADA SI, et al: Genetic Drift year infection in a chimpanzee: variability and stability. *Virology* 190:894-899, 1992.
- LARSON AM, CARITHERS RL: Hepatitis C in clinical practice. *J Intern Med* 249:111-120, 2001.

40. BUKH J, MILLER RH, PURCELL RH: Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. *Semin Liver Dis* 15:41-63, 1995.
41. LIANG TJ, REHERMAN B, SEEFF L, et al: Pathogenesis, natural history, treatment and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med* 132:296-305, 2000.
42. TAKADA T, KATO N, OOTSUYAMA Y, et al: Molecular cloning of hepatitis C virus genome from single, Japanese carrier: sequence variation within the same individual and among infected individuals. *Virus Res* 23:39-52, 1992.
43. LAMBALLERIE X, OLMER M, BOUCHOUAREB D, et al: Nosocomial transmission of hepatitis C virus in haemodialysis patients. *J Med Virol* 49:296-302, 1996.
44. ALLANDER T, MEDIN C, JACOBSON SH, et al: Hepatitis C transmission in a haemodialysis unit: molecular evidence for spread of virus among patients not sharing equipment. *J Med Virol* 42:415-419, 1994.
45. LAM PN: Hepatitis C: natural history, diagnosis, and management. *Am J Health Syst Pharm* 56:961-976, 1999.
46. LAI CL: Antiviral therapy for hepatitis B and C in Asians. *J Gastroenterol Hepatol* 14(Suppl):S19-S25, 1999.
47. GRETCH D: Standardization of hepatitis C virus-RNA quantification: advances and unfinished business. *Hepatology* 31:788-789, 2000.
48. DAVIDSON F, SIMMONDS P, FERGUSON JC, et al: Survey of major genotypes and subtypes of hepatitis C virus using RFLP of sequences amplified from the 5' non-coding region. *J Gen Virol* 76:1197-1199, 1995.
49. DI BISCEGLIE AM: Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 26(3 Suppl 1):345-385, 1997.
50. CHEN XQ, BULBUL M, DE GAST GC, et al: Immunogenicity of two versus three injections of inactivated hepatitis A vaccine in adults. *J Hepatol* 26:260-263, 1997.
51. CHEINQUER H, COELHO-BORGES S, CHEINQUER N: Tratamento das hepatites crônicas virais, em *Medicina Interna Atual*, editado por Brandão ABM, Rio de Janeiro, Revinter, 1998, pp 175-183.
52. CHEINQUER H, COELHO-BORGES S, CHEINQUER N, et al: Sustained response in chronic hepatitis C patients after six months of interferon or interferon and ribavirin. (abstract) *Hepatology* 28:(4 Pt2):477A, 1998.
53. GRETCH DR, COREY L, WILSON J, et al: Assessment of hepatitis C virus RNA levels by quantitative competitive RNA polymerase chain reaction: high-titer viremia correlates with advanced stage of disease. *J Infect Dis* 169:1219-1225, 1994.
54. ZANETTI AR, DAWSON GJ, ROMANO L, et al: Hepatitis type E in Italy - a seroepidemiological survey. *J Med Virol* 42:318-320, 1994.
55. BUTI M, JARDI R, COTRINA M, et al: Transient emergence of hepatitis B in patients with chronic hepatitis B resistant to lamivudine. *J Hepatol* 28:510-512, 1998.
56. MARTINOT-PEIGNOUX M, BOYER N, POUTEAU M, et al: Predictors of sustained response to alpha interferon therapy in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 29:214-219, 1998.
57. DAWSON GJ, CHAU KH, CABAL CM, et al: Solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay for hepatitis E virus IgG and IgM antibodies utilizing recombinant antigens and synthetic peptides. *J Virol Methods* 38:175-186, 1992.
58. McMAHON AJ, ALBERTS SR, WAINRIGHT RB, et al: Hepatitis B-related sequelae. *Arch Intern Med* 150:1051-1054, 1990.
59. POYNARD T, McHUTCHISON J, GOODMAN Z, et al: Is an "a la carte" combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? *Hepatology* 31:211-218, 2000.
60. NIEDERAU C, HEINTGES T, LANGE S, et al: Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 334:1422-1425, 1996.
61. FRENI MA, ARTUSO D, GERKEN G, et al: Focal lymphocytic aggregates in chronic hepatitis C: Occurrence, immunohistochemical characterization and relation to markers of autoimmunity. *Hepatology* 22:389-394, 1995.
62. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. *J Hepatol* 30:956-961, 1999.
63. KABIRI M, TABOR E, GERETY RJ: Antigen-antibody system associated with non-A, non-B hepatitis detected by indirect immunofluorescence. *Lancet* 2:221-224, 1979.
64. LAM NP, NEUMANN AU, GRETCH DR, et al: Dose-dependent acute clearance of hepatitis C genotype 1 virus with interferon-alfa. *Hepatology* 26:226-231, 1997.
65. DAVIS GL: Interferon treatment of viral hepatitis in immunocompromised patients. *Sem Liv Dis* 9:267-301, 1989.
66. ZUCKERMAN JN, ZUCKERMAN AJ: The epidemiology of hepatitis B. *Clin Liv Dis* 3:179-187, 1999.
67. CHEINQUER H, COELHO-BORGES S, CHEINQUER N, et al: Resposta sustentada após 1 ano de interferon isolado ou associado a ribavirina em pacientes com cirrose pelo vírus C. *Rev HCPA* 18:259-268, 1998.
68. CHEINQUER H, REDDY R, LI XM, et al: Prevalence of HCV infection and its influence on outcome in HBV-related fulminant hepatic failure (abstract). *Gastroenterology* 102:A792, 1992.
69. KRUGMAN S, GILES JP, HAMMOND J: Infectious hepatitis: evidence for two distinctive clinical, epidemiological and immunological types of infection. *JAMA* 200:365-373, 1967.
70. KRUG L, CHEINQUER H, SAIKOVITCH D: Jornada do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, setembro de 2001.
71. FABRIZI F, MARTIN P, BREZINA M, et al: Detection of de novo hepatitis C virus infection by polymerase chain reaction in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 19:383-388, 1999.
72. GARINIS G, SPANAKIS N, THEODOROU V, et al: Comparison of the enzyme-linked immunosorbent assay III, recombinant immunoblot third generation assay, and polymerase chain reaction method in the detection of hepatitis C virus infection in haemodialysis patients. *J Clin Lab Anal* 13:122-125, 1999.
73. BUKH J, WANTZIN P, KROGSGAARD K, et al: High prevalence of hepatitis C virus (HCV) RNA in dialysis patients: failure of commercially available antibody tests to identify a significant number of patients with HCV infection. *J Infect Dis* 168:1343-1348, 1993.
74. GRETCH DR: Diagnostic tests for hepatitis C. *Hepatology* 6:43-47, 1996.
75. SILINI F, BONO F, CERINO A, et al: Virological features of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. *J Clin Microbiol* 31:2913-2917, 1993.
76. GOLDBLUM SE, REED WP: Host defenses and immunologic alterations associated with chronic hemodialysis. *Ann Intern Med* 93:597-613, 1980.
77. Tese de Mestrado de Maria Alice Dotta, Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, fevereiro de 2002.
78. DAVIS GL: Prediction of response to interferon treatment of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 21:1-5, 1994.
79. DAVIS GL: Current therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 118(2 Suppl 1):S104-S114, 2000.
80. DeMEDINA M, SCHIFF ER: Hepatitis C: diagnostic assays. *Semin Liver Dis* 15:33-40, 1995.
81. CHEINQUER H, COELHO-BORGES S, CHEINQUER N: Diagnóstico sorológico das hepatites crônicas virais, em *Manual de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Hepáticas no Paciente Adulto e Pediátrico*, editado por Parise ER, Porta G, São Paulo, Fundo Editorial Uci-Farma, 1999, pp 25-37.
82. Editorial. Non-A, non-B? *Lancet* 2:64-65, 1975.
83. CHEINQUER H, COELHO-BORGES S, CHEINQUER N: Valorização dos marcadores virais nas hepatites, em *Medicina Interna Atual*, editado por Brandão ABM, Rio de Janeiro, Revinter, 1998, pp 167-174.
84. DAVIS GL, BALART LA, SCHIFF ER: Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. *N Engl J Med* 321:1501-1505, 1989.
85. DAVIS GL, LAU JY, URDEA MS, et al: Quantitative detection of hepatitis C virus RNA with a solid-phase signal amplification method: Definition of optimal conditions for specimen collection and clinical application in interferon-treated patients. *Hepatology* 19:1337-1341, 1994.

86. POYNARD T, BEDOSSA P, CHEVALLIER MA: A comparison of three interferon alfa-2b regimens for the long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 332:1457-1462, 1995.
87. DAVIS GL: Hepatitis C therapy. In American Association for the Study of Liver Diseases (Postgraduate Course): *Viral Hepatitis A to F: Update*. Chicago, 1994, pp 246-256.
88. GANEM D: Hepatitis B virus and its mutants. In American Association for the Study of Liver Diseases (Postgraduate Course): *Viral hepatitis A to F: an Update*. Chicago, 1994, pp 106-111.
89. BRUNETTO MR, GIARIN M, SARACCO G, et al: Hepatitis B virus unable to secrete e antigen and response to interferon in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 105:845-852, 1993.
90. CHEINQUER H, GENEHR L, BERTON DC, et al: Prevalência de diabetes mellitus em pacientes com hepatite crônica C. *Rev Amrigs* 42:68-71, 1998.
91. LIANG TJ, JEFFERS L, REDDY RK, CHEINQUER H, et al: Fulminant or subfulminant non-A, non-B viral hepatitis: the role of hepatitis C and E viruses. *Gastroenterology* 104:556-562, 1993.
92. REYES GR: Hepatitis E virus. American Association for the Study of Liver Diseases. Chicago, Postgraduate Course, 1994, pp 68-82.
93. PRIETO M, OLASO V, VERDÚ C, et al: Does the healthy hepatitis C carrier state really exist? An analysis using polymerase chain reaction. *Hepatology* 1995; 22:413-417, 1995.
94. BARRERA JM, BRUGUERA M, ERCILLA MG, et al: Persistent hepatitis C viremia after acute self-limiting post-transfusion hepatitis C. *Hepatology* 21:639-642, 1995.
95. DAVIS GL: Interferon treatment of cirrhotic patients with chronic hepatitis C: a logical intervention. *Am J Gastroenterol* 89:658-660, 1994.
96. MARTINOT-PEIGNOUX M, MARCELLIN P, GOURNAY J, et al: Detection and quantitation of serum HCV-RNA by branched DNA amplification in anti-HCV positive blood donors. *J Hepatol* 20:676-678, 1994.
97. McHUTCHISON JG, GORDON SC, SCHIFF ER, et al: Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 339:1485-1489, 1998.
98. POYNARD T, BEDOSSA P, OPOLON P: Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 349:825-831, 1997.
99. POYNARD T, MARCELLIN P, LEE SS, et al: Randomized trial of interferon alfa-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alfa-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 352:1426-1430, 1998.
100. DAVIS GL, ESTEBAN-MUR R, RUSTGI V, et al: Interferon alfa-2 alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 339:1393-1495, 1998.
101. OSELLA AR, MASSA MA, JOEKES S, et al: Hepatitis B and C virus sexual transmission among homosexual men. *Am J Gastroenterol* 93:49-56, 1998.
102. KOFF RS: Prevention of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis* 1:603-613, 1997.
103. NEURATH AR, KENT SB, STRICK N, et al: Hepatitis B virus contains pre-S gene-encoded domains. *Nature* 315:154-157, 1985.
104. YOO JY, HOWARD R, WAGGONER JG, et al: Peroxidase-anti-peroxidase detection of hepatitis B surface and core antigen in liver biopsy specimens from patients with chronic type B hepatitis. *J Med Virol* 23:273-281, 1987.
105. ZEUZEM S, SCHMIDT JM, RÜSTER B, et al: Effect of interferon alfa on the dynamics of hepatitis C virus turnover *in vivo*. *Hepatology* 23:366-371, 1996.
106. ZIKOS D, GREWAL KS, CRAIG K, et al: Nephrotic syndrome and acute renal failure associated with hepatitis A virus infection. *Am J Gastroenterol* 90:295-298, 1995.
107. ZEUZEM S, SCHMIDT JM, LEE JH, et al: Hepatitis C virus dynamics in vivo: effect of ribavirin and interferon alfa on viral turnover. *Hepatology* 28:245-252, 1998.
108. BARBARA JA, HOWELL DR, BRIGGS M, et al: Post-transfusion hepatitis A. *Lancet* 1:738-739, 1982.
109. LARAS A, KOSKINAS J, AVGIDIS K, et al: Incidence and clinical significance of hepatitis B virus precore gene translation initiation mutations in e antigen-negative patients. *J Viral Hepat* 5:241-248, 1998.
110. SUH DJ, WHITE Y, EDDLESTON AL, et al: Specificity of an immunoprecipitin test for non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1:178-180, 1981.
111. ZEUZEM S, LEF JH, FFRANKE A, et al: Quantification of the initial decline of serum hepatitis C virus RNA and response to interferon alfa. *Hepatology* 27:1149-1156, 1998.
112. NISHIZAWA T, OKAKAMOTO H, KONISHI K, et al: A novel DNA virus (ITV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochem Biophys Res Commun* 241:92-97, 1997.
113. LAU DT, KLEINER DE, GHANY MG, et al: 10-year follow-up after interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology* 28:1121-1127, 1998.
114. LAU JY, DAVIS GL, KNIFFEN J, et al: Significance of serum hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis C. *Lancet* 341:1501-1504, 1993.
115. MARGOLIS H: Epidemiology and control of viral hepatitis. American Association for the Study of Liver Diseases, Postgraduate Course: New and Evolving Therapies for Hepatic and Biliary Diseases, Chicago, 1993, pp 124-130.
116. ROSEN HR, FRIEDMAN LS, MARTIN P: Hepatitis C in renal dialysis and transplant patients. *Viral Hepat Rev* 2:97-110, 1996.
117. KOENIG P, VOGEL W, UMLAUFT F, et al: Interferon treatment for chronic hepatitis C virus infection in uremic patients. *Kidney Int* 45:1507-1509, 1994.
118. POL S, THIERS V, CARNOT F, et al: Efficacy and tolerance of alfa 2b interferon therapy on HCV infection of hemodialyzed patients. *Kidney Int* 47:1412-1418, 1995.
119. RAPTOPOULOU-GIGI M, SPAIA S, GARIFALLOS A, et al: Interferon-alfa 2b treatment of chronic hepatitis C in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 10:1834-1837, 1995.
120. CASANOVAS TALTAVULT T, BALIELLAS C, SESÉ E, et al: Interferon may be useful in hemodialysis patients with hepatitis C virus chronic infection who are candidates for kidney transplant. *Transplant Proc* 27:2229-2230, 1995.
121. IZOPET J, ROSTAING L, MOUSSION F, et al: High rate of hepatitis C virus clearance in hemodialysis patients after interferon-alpha therapy. *J Infect Dis* 176:1614-1617, 1997.
122. THERVET E, POL S, LEGENDRE C, et al: Low-dose recombinant leukocyte interferon alpha treatment of hepatitis C viral infection in renal transplant recipients: a pilot study. *Transplantation* 58:625-628, 1994.
123. ROSTAING L, IZOPET J, BARON E, et al: Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha in kidney transplant recipients. *Transplantation* 59:1426-1431, 1995.
124. POL S, ZYLBERBERG H, FONTAINE H, et al: Treatment of chronic hepatitis C in special groups. *J Hepatol*, 31(Suppl. 1):205-209, 1999.

#### Agradecimentos

À inestimável contribuição do Dr. Hugo Cheinquer na elaboração e revisão do presente capítulo.

# HEMODIÁLISE DIÁRIA

Manuel Carlos Martins de Castro



## INTRODUÇÃO

Desde a introdução da hemodiálise (HD) como forma de tratamento para pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) terminal, a prescrição da HD tem passado por diversas modificações, que envolvem desde a freqüência e a duração do tratamento, até ajustes no fluxo de sangue e dialisado, decorrentes de variações no desenho dos dialisadores e no tipo e superfície da membrana.

Atualmente, são reconhecidos pelo menos quatro regimes de tratamento para a HD crônica: 1. HD convencional – três sessões semanais de 3,5 a 5 horas por sessão; 2. HD longa<sup>1</sup> – três sessões semanais de 8 horas por sessão; 3. HD diária curta<sup>2</sup> – seis sessões semanais de 1,5 a 2 horas por sessão; e 4. HD diária noturna<sup>3</sup> – seis sessões semanais de 8 a 12 horas por sessão. A tabela 29.1 mostra as características técnicas de cada uma dessas modalidades.

A idéia de hemodiálise diária não é recente, tendo sido introduzida, em 1965, pelo grupo de De Palma na cidade de Seattle<sup>4</sup>. Desde então, o número de pacientes em tratamento com essa mo-

dalidade de HD tem crescido substancialmente. Em 1999, estimava-se, em aproximadamente 155 pacientes, o número de indivíduos que utilizaram ou estavam em tratamento com essa técnica<sup>5</sup>.

Neste capítulo abordaremos as características do tratamento com diálise diária curta em pacientes com IRC.

## INDICAÇÕES

As indicações para HD diária podem ser de caráter social e médico subjetivo ou objetivo. O quadro 29.1 detalha essas indicações. Como se observa, atualmente existe um grande número de situações nas quais essa modalidade de tratamento pode ser utilizada.

No grupo do Dr. Buoncristiani, talvez a maior autoridade mundial nesse tipo de tratamento, em uma casuística de 69 indivíduos, as principais razões para deslocar um paciente do programa de HD convencional para HD diária foram: condição clínica e metabólica precária (terapêutica de resgate) 8%, sobrecarga de fluido e/ou hipertensão arterial 14%, instabilidade cardiovascular durante a HD convencional 17% e preferência do paciente 61%<sup>2</sup>.

**Tabela 29.1** – Principais regimes de hemodiálise atualmente em uso para o tratamento de pacientes com insuficiência renal crônica.

	HD <sub>C</sub>	HD <sub>L</sub>	HD <sub>DC</sub>	HD <sub>DL</sub>
Principal grupo de pesquisadores	Mundial	Laurent & Charra <sup>1</sup> (França)	Buoncristiani <sup>2</sup> (Itália)	Pierratos et al. <sup>3</sup> (Canadá)
Freqüência semanal	3x	3x	6x	6x
Fluxo sangue (mL/min)	250-400	150-250	250-300	200-300
Fluxo dialisato (mL/min)	500-800	500	500	100
Superfície da membrana (m <sup>2</sup> )	1,2-1,9	1,1-1,7	1,5-2,1	0,7-1,9
KT/V <sub>eq</sub> (por sessão)	1-1,1	1,8	0,5*	1,0*
KT/V <sub>eq</sub> (por semana)	3-3,3	5,4	3,0*	6,0*

HD<sub>C</sub> = hemodiálise convencional; HD<sub>L</sub> = hemodiálise longa; HD<sub>DC</sub> = hemodiálise diária curta; HD<sub>DL</sub> = hemodiálise diária longa.

\* KT/V avaliado pelo dialisado.

#### Quadro 29.1 – Indicações para hemodiálise diária.

##### Sociais

Sessões de HD curtas antes ou após o trabalho  
Melhor adaptação social

##### Médicas subjetivas

Prurido  
Insônia  
Síndrome dos pés inquietos

##### Médicas objetivas

Ganho excessivo de peso interdialítico  
Hipotensão grave secundária à intolerância à ultrafiltração  
Hipertensão arterial de difícil controle  
Insuficiência cardíaca congestiva  
Anemia grave não-responsiva à eritropoetina  
Síndrome do desequilíbrio (cãibras, cefaléia, vômitos)  
Diálise inadequada devido à grande superfície corpórea  
Gestação em HD  
Terapêutica de resgate

Na Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de 1º de abril de 2000 a 1º de abril de 2001, foram tratados 17 pacientes com HD diária. Em 16 (94%) a indicação foi a opção do paciente e em apenas um (6%) a indicação foi médica (hipercalcemia e ganho excessivo de peso no intervalo interdialítico).

### BENEFÍCIOS DA HEMODIÁLISE DIÁRIA

#### SINAIS E SINTOMAS OBJETIVOS E SUBJETIVOS

De forma geral, nos pacientes submetidos a esse tipo de diálise, as principais alterações relatadas após o início do tratamento são bastante uniformes e estão descritas no quadro 29.2. Melhora de sintomas subjetivos, como prurido, dores óssea e muscular, insônia, tonturas, depressão, atividade sexual, síndrome dos pés inquietos e capacidade para se concentrar em um determinado objetivo, também tem sido relatada pelos pacientes em HD diária.

Traeger et al. aplicaram o questionário de qualidade de vida SF (*short form*) 36 em 15 pacientes transferidos do programa de HD convencional para

#### Quadro 29.2 – Alterações clínico-laboratoriais observadas após o início da hemodiálise diária.

Maior sensação de bem-estar e ânimo  
Melhora dos índices nutricionais  
Elevação da hemoglobina com doses menores de eritropoetina  
Melhor controle pressórico com doses menores de anti-hipertensivos  
Menos sintomas intradialíticos: cãibras, náuseas, vômitos, cefaléia  
Menos fadiga, cãibras e indisposição pós-diálise  
Melhor qualidade no ritmo de vida

HD diária, e observaram que para os nove itens que compõem o questionário houve **melhora** substancial na qualidade de vida do pacientes<sup>6</sup>.

Na Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da FMUSP, 17 pacientes foram tratados com HD diária (1,5 hora, seis vezes por semana) durante  $6,8 \pm 4$  meses (intervalo de 1 a 12 meses). Os pacientes responderam a um questionário com o objetivo de avaliar o grau de satisfação quanto a esse tipo de tratamento. Os principais resultados foram: 88% relataram melhora do apetite, 88% melhoraram a disposição física, 71% melhoraram o padrão de sono, 82% relataram melhora na vida social e em 22% o interesse sexual aumentou. Dos pacientes, 88% referiram melhora na disposição para o trabalho, 71% aumentaram a carga de trabalho, 88% sentiram-se mais confiantes no tratamento e 82% tornaram-se mais independentes. Por sua vez, nas 6 horas que se seguiram à HD, 94% passaram a se sentir melhor e com mais disposição para a atividade física.

A partir destes dados concluímos que a HD diária induz melhora acentuada na sensação de bem-estar, devendo, sobre esse aspecto, ser estimulada como uma opção de tratamento para pacientes com IRC.

### PRESSÃO ARTERIAL

Hipertensão arterial é observada em 50 a 90% dos pacientes em tratamento hemodialítico convencional e representa importante causa de morbidade e mortalidade cardiovascular nessa população. Em 90% dos pacientes hipertensos em diálise, a expansão crônica do volume de fluido extracelular é a principal causa de hipertensão arterial. Conseqüentemente, é de supor que o aumento na frequência da diálise, implicando menor flutuação do volume intravascular, tende a reduzir a pressão arterial.

Todos os estudos com pacientes em HD diária têm mostrado redução nos níveis de pressão arterial e no número de comprimidos de hipotensores utilizados pelos pacientes<sup>7-9</sup>. Woods et al. observaram que em 70% dos pacientes em HD diária era possível manter a pressão arterial controlada sem uso de medicação anti-hipertensiva, em 10% houve necessidade de medicação e em apenas 20% duas ou mais medicações foram utilizadas para o controle da pressão<sup>7</sup>. Esse comportamento tem sido observado apesar do aumento concomitante no peso seco dos pacientes. Em associação ao controle da pressão arterial, a regressão da hipertrofia cardíaca tem sido relatada<sup>10</sup>.

Em nossa Unidade, estudamos 10 pacientes em HD diária por pelo menos seis meses e observamos redução da pressão arterial em associação

**Tabela 29.2** – Evolução da pressão arterial, uso de drogas hipotensoras e peso seco em pacientes em hemodiálise diária.

Tempo (meses)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	$\Delta$ Ps (kg)	Nº de drogas	Nº de comprimidos por dia
Zero	142 $\pm$ 16	86 $\pm$ 13	—	1,85	2,75
3	134 $\pm$ 17	80 $\pm$ 15	+1,92 $\pm$ 1,61*	1,3	1,75
6	130 $\pm$ 15	76 $\pm$ 10	+2,53 $\pm$ 1,88*	1,0	1,25

M  $\pm$  DP; \* p < 0,001 em relação ao tempo zero.

PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica,  $\Delta$ Ps = delta de peso.

com diminuição no número de comprimidos e drogas hipotensoras utilizados por dia. Também em nossos pacientes observamos elevação significativa do peso corpóreo. Esses dados são mostrados na tabela 29.2. Portanto, mais uma vez, nossos dados confirmam a eficiência da HD diária no controle da hipertensão arterial.

### ANEMIA

O efeito da HD diária na correção da anemia da IRC não é uniforme. Enquanto alguns grupos têm relatado correção do hematócrito, associado ou não com redução na dose semanal de eritropoetina<sup>11,12,13</sup>, outros têm mostrado que tanto o hematócrito quanto a dose de eritropoetina não se alteram durante a HD diária<sup>14,15</sup>. Convém ressaltar que pacientes em HD diária apresentam melhor controle de volemia e, portanto, discreta elevação do hematócrito pode não ser decorrente desse tipo de tratamento, mas sim reflexo de um controle volêmico mais adequado.

A tabela 29.3 mostra os resultados observados em nosso grupo de 10 pacientes em HD diária. Não houve variação significativa no nível de hemoglobina, hematócrito ou na dose semanal de eritropoetina. Em nosso estudo, durante o período de observação, a saturação de transferrina variou entre 25 e 50% e a ferritina sérica média foi de 632  $\pm$  466mcg/L.

Portanto, parece que essa modalidade de tratamento não tem grande impacto na correção da anemia da IRC, principalmente quando os pacientes apresentam nível de hematócrito elevado

**Tabela 29.3** – Evolução da hemoglobina, hematócrito e dose semanal de eritropoetina em pacientes em hemodiálise diária.

Tempo (meses)	Hb (g/dL)	Ht (%)	Epo (UI/kg/sem)
Zero	11,6 $\pm$ 2	35 $\pm$ 6,8	85 $\pm$ 52
3	11,6 $\pm$ 1,9	34,8 $\pm$ 5,8	110 $\pm$ 62
6	12,3 $\pm$ 1,7	37 $\pm$ 5,3	81 $\pm$ 74

M  $\pm$  DP; Hb = hemoglobina; Ht = hematócrito; Epo = eritropoetina.

ao ser admitidos no programa de HD diária. Nesse sentido, os melhores resultados na correção da anemia foram observados em pacientes com hematócrito inicial, da ordem de 25%<sup>11,13</sup>.

### NUTRIÇÃO

A desnutrição é um importante fator que pode influenciar a morbidade e a mortalidade dos pacientes com IRC. A albumina sérica é o índice isolado mais freqüentemente utilizado para avaliar a condição nutricional do paciente em diálise e níveis baixos de albumina têm sido associados com aumento na mortalidade em diálise.

A maioria dos relatos em HD diária tem mostrado elevação da albumina sérica após a transferência do paciente para esse tipo de tratamento<sup>11,16,17</sup>. Entretanto, para pacientes com albumina sérica superior a 4g/dL, esses resultados não são tão evidentes<sup>8,13</sup>.

Estudos envolvendo inquérito nutricional ou a estimativa da ingestão protéica por meio do ritmo de catabolismo protéico têm revelado melhora da nutrição nos pacientes em HD diária<sup>18,19</sup>. De maneira uniforme, todos os estudos que avaliaram a evolução do peso corpóreo durante a HD diária têm revelado aumento entre 2 e 3kg após o início do tratamento<sup>6,13,19</sup>.

Nos 10 pacientes observados em nosso centro de diálise, a albumina sérica passou de 4,27  $\pm$  0,48 para 4,38  $\pm$  0,35g/dL (elevação não significativa) após seis meses de HD diária. Entretanto, a ingestão protéica, estimada pelo ritmo de catabolismo protéico, passou de 1,3  $\pm$  0,21 no início do tratamento para 1,85  $\pm$  0,5 após três meses (p < 0,05) e 1,94  $\pm$  0,7g/kg/dia após seis meses de tratamento (p < 0,01). Paralelamente, observamos elevação no peso seco de 1,92  $\pm$  1,61kg aos três meses (p < 0,01) e de 2,53  $\pm$  1,88kg aos seis meses de tratamento (p < 0,01).

Em conjunto, esses resultados sugerem que a HD diária apresenta um impacto positivo no estado nutricional dos pacientes. Portanto, esse tipo de tratamento poderia estar indicado como terapêutica de resgate em qualquer paciente urêmico muito desnutrido.



## METABOLISMO DE CÁLCIO E FÓSFORO

Os dados de literatura mostram que a HD diária noturna (seis sessões semanais de 8 a 12 horas) é efetiva no controle do cálcio e do fósforo<sup>3</sup>. Em vários pacientes submetidos a esse tipo de tratamento, apesar do aumento na ingestão dietética de fósforo, é possível reduzir ou suspender o uso de quelantes de fósforo<sup>20</sup> e, em alguns, tem sido necessário acrescentar fósforo à solução de diálise para evitar a hipofosfatemia<sup>21,22</sup>.

Por outro lado, estudos com HD diária curta sugerem que essa modalidade de tratamento não é superior à HD convencional no controle do fósforo<sup>8,17,19</sup> e, na maioria dos pacientes, não permite a interrupção do uso do quelante de fósforo.

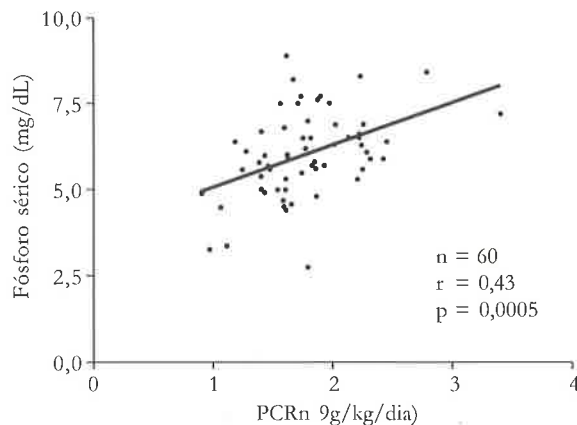
A tabela 29.4 mostra nossos resultados no acompanhamento de 10 pacientes em HD diária de alto fluxo, alta eficiência e curta duração. Em nosso estudo, não houve variação nos valores de cálcio e fósforo; entretanto, houve necessidade de elevar a dose de carbonato de cálcio para controle do fósforo sérico. Paralelamente, observamos elevação na ingestão protéica de  $1,3 \pm 0,21$  para  $1,94 \pm 0,7$ g/kg/dia, havendo correlação positiva e significativa entre a ingestão protéica e a concentração sérica de fósforo (Fig. 29.1).

Portanto, a HD diária de curta duração não é diferente da HD convencional no controle do metabolismo do cálcio e do fósforo. Por outro lado, a maior dificuldade no controle do fósforo parece ser consequência do aumento na ingestão protéica observada durante a HD diária.

## CINÉTICA DE URÉIA

Nos programas de HD diária de curta duração, a redução no tempo de diálise é compensada pelo aumento na frequência do tratamento. Em relação à HD convencional, usando-se simulações de computador, estima-se que sessões de HD de 100 minutos, sete vezes por semana, implicam 5% de elevação no equivalente de depuração de uréia renal e 12% de aumento na depuração de vitamina B<sub>12</sub><sup>23</sup>.

Ainda, utilizando modelos de computador, estima-se que para se obter um KT/V *standard* se-



**Figura 29.1** – Correlação entre a ingestão protéica, avaliada pelo ritmo de catabolismo protéico, e a concentração sérica de fósforo em pacientes em hemodiálise diária.

manal de 2, na HD convencional o KT/V deve ser de 1,2 para o modelo de compartimento único e 1,1 para o modelo de múltiplos compartimentos<sup>24</sup>. Por outro lado, para tratamento realizado seis vezes por semana, esse valor deve ser de aproximadamente 0,45 no modelo de compartimento único<sup>25</sup>. Atingindo-se esses valores, acredita-se que a dose mínima de HD está sendo oferecida ao paciente.

A tabela 29.5 mostra os dados de cinética em 10 pacientes em HD diária no Hospital das Clínicas da FMUSP. Observamos que, embora a eficiência da diálise seja menor por sessão de tratamento, na avaliação semanal os valores convergem para uma mesma dose de tratamento. Embora o KT/V semanal de compartimento único tenha sido cerca de 30% maior em HD diária, o KT/V semanal equilibrado foi o mesmo, refletindo o maior desequilíbrio do sistema quando se eleva a eficiência do tratamento para compensar a redução do tempo.

Em nosso estudo, no período de seis meses, a sobrevida dos pacientes foi de 100% e o número de internações foi de 0,02 internação/paciente/ano, com duração de 0,03 dia de internação/paciente/ano. Essas observações mostram que a HD diária apresenta resultados semanais de cinética de uréia muito próximos aos da HD conven-

**Tabela 29.4** – Evolução de cálcio, fósforo, produto cálcio-fósforo, dose de carbonato de cálcio e ingestão protéica em pacientes em hemodiálise diária.

Tempo (meses)	Ca (mg/dL)	Pi (mg/dL)	Produto Ca-Pi	CaCO <sub>3</sub> (g/dia)	Ingestão protéica (g/kg/dia)
0	9,4 ± 0,6	6,2 ± 1,2	58 ± 19	1,28 ± 0,78	1,3 ± 0,21
3	9,7 ± 0,8	6,0 ± 1,4	59 ± 17	1,45 ± 0,55	1,85 ± 0,5*
6	9,6 ± 0,7	6,1 ± 1,5	58 ± 12	1,70 ± 0,92	1,94 ± 0,7**

M ± DP; \* p < 0,05; \*\* p < 0,01 em relação ao tempo zero.

Tabela 29.5 – Parâmetros de cinética de uréia em pacientes em hemodiálise diária.

Tempo (meses)	Uréia (mg/dL) pré-HD	Uréia (mg/dL) pós-HD	KT/V <sub>uc</sub> por sessão	KT/V <sub>uc</sub> por semana	KT/V <sub>eq</sub> por sessão	KT/V <sub>eq</sub> por semana
Zero	130 ± 28	37 ± 13	1,62 ± 0,2	4,86 ± 0,61	1,38 ± 0,17	4,15 ± 0,52
3	130 ± 31	53 ± 17 <sup>#</sup>	1,03 ± 0,24*	6,16 ± 1,44	0,65 ± 0,14*	3,88 ± 0,86
6	132 ± 34	50 ± 14	1,08 ± 0,35*	6,48 ± 2,12	0,68 ± 0,21*	4,09 ± 1,26

M ± DP; # p < 0,05; \* p < 0,001 em relação ao tempo zero.

KT/V<sub>uc</sub>-KT/V de único compartimento; KT/V<sub>eq</sub> - KT/V de múltiplo compartimento.

cional. Os dados revelam ainda que, se frequência, duração e eficiência do tratamento forem adequadamente manejadas, a HD diária é segura e eficaz no tratamento de pacientes com IRC.

### PROBLEMAS EM HEMODIÁLISE DIÁRIA

O quadro 29.3 mostra os principais problemas eventualmente relacionados à HD diária. Sem dúvida, uma das maiores preocupações para a equipe médica e para o paciente é o risco de complicações sobre a fistula arteriovenosa, uma vez que o número de punções dobra.

**Quadro 29.3** – Problemas potenciais e reais em hemodiálise diária.

#### Logísticos

- Pacientes em tratamento domiciliar – elevação de 1,5 a 2 horas no preparo e limpeza do material
- Pacientes em tratamento no centro – dobram os tempos de trânsito e de espera

#### Econômicos

- Dobra o custo com material descartável
- Dobra o custo com transporte
- Aumenta a carga de trabalho dos funcionários da diálise

#### Médicos

- Desenvolvimento de síndrome de deficiência/depleção
- Traumatismos no acesso vascular

No Hospital das Clínicas da FMUSP, em um grupo de 17 pacientes em HD diária por um período de  $6,8 \pm 4$  meses (1 a 12 meses), utilizamos como acesso vascular uma fistula arteriovenosa nativa em 15 (88%) pacientes e um cateter de dupla luz, silicônico, tunelizado, com anel de fixação (Permcath<sup>®</sup>) em dois pacientes. A sobrevivência da fistula arteriovenosa nos pacientes com tempo de observação superior a seis meses (10 casos) foi de 100%. Dessa forma, o acesso vascular não parece representar um problema sério. Conclusões semelhantes são relatadas por outros grupos<sup>7</sup>. Entretanto, em entrevista com nossos pacientes, observamos que 18% tinham medo de perder a fistula arteriovenosa e 29% estavam preocupados

com o aumento no número de punções; todavia, 59% relataram que a sensação de bem-estar compensava o aumento no número de punções.

Com relação aos custos do tratamento, os estudos são poucos e muito limitados em suas análises. Todavia, algumas observações sugerem que o custo é semelhante ou ligeiramente inferior ao da HD convencional<sup>26</sup>. Os fatores responsáveis por essa aproximação de valores são as reduções do uso de medicações e do número e da duração das internações.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Durante um período de 21 meses, 21 pacientes estiveram em tratamento com HD diária no Hospital das Clínicas da FMUSP. Nesses indivíduos, as sobrevivências da técnica e do paciente foram de 100% ao final do primeiro ano de tratamento. Resultados semelhantes têm sido relatados por outros grupos<sup>7</sup>. Portanto, essa modalidade de tratamento, além de segura, parece reduzir efetivamente a morbidade e a mortalidade com tratamento hemodialítico convencional; entretanto, maior tempo de observação é necessário para confirmar essa afirmação.

Finalizando, na avaliação dos primeiros 17 pacientes observados em nosso estudo, 100% acreditaram que se beneficiaram com o tratamento, 94% estavam satisfeitos, 82% nunca pensaram em desistir e 100% aconselhariam outros pacientes para HD diária. Diante do exposto, acreditamos que a HD diária é uma realidade e, como tal, representa uma nova opção de tratamento para pacientes com insuficiência renal crônica terminal.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LAURENT G, CHARRA B: The results of an 8 h thrice weekly haemodialysis schedule. *Nephrol Dial Transplant* 13(Suppl 6):125-131, 1998.
2. BUONCRISTIANI U: Fifteen years of clinical experience with daily haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 13(Suppl 6):148-151, 1998.
3. PIERRATOS A, OUWENDY KM, FRACOEUR R, et al: Nocturnal hemodialysis: three-year experience. *J Am Soc Nephrol* 9:859-868, 1998.

4. DE PALMA JR: Daily hemodialysis. *Dial Transplant* 29:99-105, 2000.
5. KJELLSTRAND CM: Daily hemodialysis is best: why did we stop at three? *Semin Dial* 12:403-405, 1999.
6. TRAEGER J, GALLAND R, ARKOUCHE W, et al: Short daily hemodialysis: a four-year experience. *Dial Transplant* 30:76-86, 2001.
7. WOODS JD, PORT FK, ORZOL S, et al: Clinical and biochemical correlates of starting "daily" hemodialysis. *Kidney Int* 55:2467-2476, 1999.
8. KOOISTRA MP, VOS PF: Daily home hemodialysis: towards a more physiological treatment of patients with ESRD. *Semin Dial* 12:424-430, 1999.
9. TRAEGER J, GALLAND R, DELAWARI E, et al: Time needed to improve clinical parameters by daily hemodialysis. *Home Hemodial Int* 3:29-32, 1999.
10. BUONCRISTIANI U, FUGULI RM, PINCIAROLI MR, et al: Reversal of left ventricular hypertrophy in uremic patients by treatment with daily hemodialysis (DHD). *Contrib Nephrol* 119:152-156, 1996.
11. BUONCRISTIANI U, FUGULI RM, PINCIAROLI MR, et al: Control of anemia by daily hemodialysis (abstract). *J Am Soc Nephrol* 8:216A, 1997.
12. TING G, FREITAS T, SAUM N, et al: Early metabolic hematology, clinical and life quality changes with daily hemodialysis. (abstract) *Perit Dial Int* 18(Suppl 1):S78, 1998.
13. ANDRÉ MB, REIMBOLD SM, FRANÇA FB, et al: Adequação e nutrição em hemodiálise diária hospitalar (HDDH): comparação com hemodiálise convencional (abstract). *J Bras Nefrol* 19:29, 1997.
14. KOOISTRA MP, VOS J, VOS PF: Low-flux daily home hemodialysis (DHDH): results after 6 months (abstract). *Perit Dial Int* 18(Suppl 1):S78, 1998.
15. WOODS JD: Retrospective analysis of multicenter daily home hemodialysis. <http://www.hdcn.com/symp/homehd/woods>: February 17, 1997.
16. PINCIAROLI AR: Results of daily hemodialysis in Catanzaro: 12-year experience with 22 patients treated for more than one year. *Home Hemodialysis Int* 2:12-17, 1998.
17. WOODS JD, PORT FK, ORZOL S, et al: Clinical and biochemical correlates of starting "daily" hemodialysis. *Kidney Int* 55:2467-2476, 1999.
18. GALLAND R, TRAEGER J, DELAWARI E, et al: Daily hemodialysis versus standard hemodialysis: TAC, TAD, weekly eKt/V, std(Kt/V), and PCRn. *Home Hemodial Int* 3:33-36, 1999.
19. BUONCRISTIANI U, QUINTALIANI G, COZZARI M, et al: Long-term clinical metabolic results. *Kidney Int* 33(Suppl 24):S137-S140, 1988.
20. MUCSI I, HERCZ G, ULDALL R, et al: Control of serum phosphate without any phosphate binders in patients treated with nocturnal hemodialysis. *Kidney Int* 53:1399-1404, 1998.
21. PIERRATOS A, OUWENDYK M: Nocturnal hemodialysis: five years later. *Semin Dial* 12:419-423, 1999.
22. LOCKRIDGE JR RS, ALBERT J, ANDERSON H, et al: Nightly home hemodialysis: fifteen months of experience in Lynchburg, Virginia. *Home Hemodial Int* 3:23-28, 1999.
23. CLARK WR, LEYPOLDT JK, HENDERSON LM, et al: Effects of changes in dialytic frequency, duration and flow rates on solute kinetics and effective clearances (abstract). *J Am Soc Nephrol* 8:280A, 1997.
24. National Kidney Foundation - Dialysis outcomes quality initiative: clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy. *Am J Kidney Dis* 30(Suppl 2):S32-S37, 1997.
25. GOTH FA: The current place of urea kinetics modeling with respect to different dialysis modalities. *Nephrol Dial Transplant* 13(Suppl 6):10-14, 1998.
26. TING G, CARRIE B, FREITAS T, et al: Global ESRD costs associated with a short daily hemodialysis program in the United States. *Home Hemodial Int* 3:41-44, 1999.

TERAPIA DIALÍTICA E TRANSPLANTE DE ÓRGÃO  
ESTADO ATUAL E PERSPECTIVAS FUTURAS

**Transplante Renal**



# TERAPIA GÊNICA EM TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS: ESTADO ATUAL E PERSPECTIVAS FUTURAS

Florencia M. Barbé-Tuana  
Denise Cantarelli Machado  
David Saitovitch



## INTRODUÇÃO

O transplante clínico de órgãos é o tratamento de escolha para a maioria dos pacientes com doença renal terminal, e em muitos casos é a única opção para pacientes com outras falências orgânicas terminais, como cardíaca ou hepática. Embora esse procedimento seja hoje um sucesso, com taxas de sobrevivência no primeiro ano em torno de 95% para receptores e 90% para enxertos nos principais centros de referência<sup>1</sup>, esse sucesso não ocorre sem que haja um “preço a ser pago”. Drogas imunossupressoras devem ser empregadas de forma continuada para que não se desenvolva o processo de rejeição ao enxerto. Efeitos tóxicos diretos das drogas sobre diferentes órgãos-alvo ou aqueles secundários à imunossupressão inespecífica (como aparecimento de infecções oportunistas e/ou neoplasias) ocorrem freqüentemente nessa população de pacientes.

Ainda, apesar do excesso de imunossupressão, a terapia atual anti-rejeição não é suficientemente capaz de impedir o aparecimento de rejeição crônica ao enxerto, cujos mecanismos de formação envolvem principalmente anticorpos anti-enxerto não afetados por essas drogas.

Conseqüentemente, o grande desafio da era moderna dos transplantes de órgãos é o da indução e manutenção, no receptor, de tolerância imunológica.

Uma vez atingido esse estado, não seria necessária a administração de drogas imunossupressoras (ficando o paciente livre de toxicidade de drogas e também de complicações infecciosas). Da mesma forma, ficariam os receptores livres da

ocorrência de nefropatia crônica do enxerto, visto que não haveria nefrotoxicidade crônica secundária ao uso de inibidores de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus), nem rejeição crônica (já que não ocorreria uma resposta imune anti-enxerto).

## TOLERÂNCIA EM TRANSPLANTE

A tolerância aos antígenos próprios é um mecanismo fisiológico, adquirido pelas células T imaturas durante sua passagem pelo timo. Porém, o mecanismo de não-responsividade aos antígenos estranhos também pode ser induzido em animais cujo sistema imune ainda é imaturo. Esse fenômeno foi demonstrado há quase 50 anos (1953) por Billingham, Brent e Medawar, descrevendo pela primeira vez o fenômeno de tolerância neonatal ao alotransplante de pele. Aqui, foi confirmada experimentalmente em camundongo a indução de tolerância pela inoculação *intra-útero* de células de outra linhagem, e posterior desafio na vida adulta com alotransplante de doador da mesma linhagem<sup>2</sup>.

A indução de tolerância a um aloenxerto vascularizado em um receptor adulto parece envolver mecanismos mais complexos e foi inicialmente atingida experimentalmente há 30 anos pela transfusão passiva de anticorpos do doador<sup>3</sup> ou mediante pré-tratamento com antígenos do doador em forma de transfusão específica de sangue (DST)<sup>4</sup>. Atualmente, várias estratégias têm sido relatadas, capazes de induzir hiporresponsividade específica, porém sempre é necessário algum tipo de pré-condicionamento<sup>5</sup>.

Geralmente, os indivíduos a ser transplantados recebem órgãos alogênicos, isto é, órgãos que expressam moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) geneticamente diferentes das suas. Sem nenhum tipo de condicionamento, como, por exemplo, a administração de drogas imunossupressoras, o sistema imune do receptor rejeitará o enxerto. Esse processo de rejeição começa com o reconhecimento por parte do receptor dos linfócitos T CD4, dos antígenos estranhos presentes no aloenxerto. Esses antígenos são codificados predominantemente por *loci* polimórficos presentes no MHC no cromossomo 6 em humanos (denominado HLA) e no cromossomo 17 de camundongos (denominado H-2) e expressos na superfície das células apresentadoras de antígenos (APC) como as células dendríticas, os macrófagos, os linfócitos B ou as células endoteliais. Os linfócitos T CD4 do receptor podem reconhecer moléculas do complexo MHC-peptídeo estranhas apresentadas por APC do doador que migraram aos linfonodos, mecanismo de reconhecimento direto. Alternativamente, essas células podem reconhecer peptídeos polimórficos derivados do aloenxerto que foram processados e apresentados pelas APC do receptor, mecanismo de reconhecimento indireto<sup>6</sup>.

Não existe uma definição universalmente aceita de tolerância em transplantes. Essa deveria idealmente resultar em um estado no qual: 1. o receptor não é capaz de montar uma resposta nociva contra o aloenxerto; 2. a resposta do receptor a outro estímulo antigênico (por exemplo: patógenos) deve permanecer preservada; 3. a estrutura normal e a função do tecido do doador devem permanecer intactas; e 4. o estado de tolerância deve ser duradouro, imperturbável, e não ter requerimento de um tratamento de imunossupressão a longo prazo para sua manutenção<sup>7</sup>.

### TERAPIA GÊNICA

A terapia gênica tem sido desenvolvida principalmente com o objetivo de curar tanto doenças hereditárias quanto adquiridas, por meio da adição de um novo gene, ou pela correção ou substituição de um gene defeituoso. Esse tipo de estratégia, que resulta na modificação do repertório genético tanto de células somáticas quanto germinativas para propósitos terapêuticos, envolve a administração *in vivo* ou *ex vivo* de um ou mais genes e as seqüências que regulam sua expressão, utilizando um sistema gênico de administração apropriado.

A transferência gênica *in vivo* consiste na introdução de genes a células, no local onde elas se encontram no corpo. Por outro lado, a transferên-

cia gênica *ex vivo* envolve a transferência de genes a células viáveis, que tenham sido temporariamente removidas do paciente e que, após seu tratamento, sejam reimplantadas.

A terapia gênica em células germinativas envolve a transferência de genes a células haplóides. Devido ao fato de que, nessa estratégia, tanto os indivíduos tratados quanto a sua progênie apresentam os genes transferidos, a terapia gênica em células germinativas em transplante de órgãos somente está sendo utilizada em modelos experimentais envolvendo animais de laboratório. Nesse sentido, uma de suas aplicações em potencial está nos xenotransplantes. Estão sendo desenvolvidos animais transgênicos com o objetivo de eliminar a rejeição contra xenoantígenos ou, pelo menos, diminuir a vigorosa resposta imune contra esses<sup>8</sup>. Clinicamente, o xenotransplante ainda não é possível. A principal barreira para seu sucesso é imunológica. Entretanto, aspectos éticos deverão ser criteriosamente analisados antes de sua aplicação clínica.

A terapia gênica é uma forma atraente para a indução de tolerância imunológica pelo seu potencial em administrar ao receptor ou ao enxerto genes que codifiquem moléculas com potencial imunomodulatório.

### VETORES UTILIZADOS

Devido à resistência da maioria das células em incorporar o DNA estranho que codifica para a proteína de interesse, a transferência gênica deve ser feita através de vetores. Estes são veículos utilizados para a administração dos genes de interesse às células-alvo, que expressarão a proteína terapêutica codificada pelo gene recombinante. Um dos fatores mais importantes, além do gene de interesse, é a escolha do vetor a ser utilizado, que pode determinar o sucesso do protocolo. Essa escolha dependerá de variáveis como: a) tempo no qual o transgene deve ser expresso; b) tipo de célula-alvo; c) estado de divisão das células-alvo; d) tamanho do gene a ser administrado; e) potencial indução de uma resposta imune não desejada; f) via de administração do vetor; g) facilidade de produção do vetor; h) questões relacionadas à segurança do vetor escolhido<sup>5,9,10</sup>.

Os vetores podem ser divididos em duas categorias: virais e não-virais. Estes diferem primariamente no processo de empacotamento do material genético. Os vetores virais oferecem certas vantagens com respeito aos vetores não-virais. A união específica a receptores de membrana na célula-alvo, a entrada eficiente do material genético no núcleo da célula e a habilidade de eva-

são da degradação intercelular mediada pelas nucleases (enzimas que clivam os ácidos nucléicos) são exemplos de vantagens do emprego de vetores virais<sup>5</sup>.

Os vírus utilizados como sistema de administração de genes exógenos são manipulados geneticamente, de forma que certas regiões destes, que codificam para proteínas envolvidas na replicação viral, são deletadas por técnicas de biologia molecular. Esses genes ausentes no genoma dos vírus são incorporados no genoma de células específicas, denominadas células de empacotamento, que expressam de forma constitutiva essas proteínas. Quando as células de empacotamento são transduzidas (infecção por vírus) com o vírus com defeito replicativo, este utiliza as proteínas sintetizadas pela célula, que lhe foram deletadas, para sua replicação. Dessa forma, partículas virais com defeito replicativo são produzidas pela célula de empacotamento, liberadas ao meio de cultura, e então purificadas do sobrenadante. Retrovírus, adenovírus, vírus adenoassociado, herpes simples e vaccínia com defeito replicativo são utilizados em protocolos de terapia gênica. As principais características desses vetores virais estão apresentadas no quadro 30.1.

Os retrovírus pertencem à família Retroviridae. Dentro da mesma família, encontram-se também os espumavírus, vírus da imunodeficiência humana-1 (HIV-1) e vírus da imunodeficiência humana-2 (HIV-2). Os retrovírus têm sido escolhidos como vetores para a maioria dos protocolos que envolvem terapia gênica em ensaios clínicos (35,8%). O material genético do vírus, um RNA, forma um complexo com duas proteínas virais,

integrase e transcriptase reversa, recoberto por uma envoltura lipídica. Uma vez que o vírus se une aos receptores celulares por meio da glicoproteína de superfície, gp 120, a nucleoproteína é injetada no citoplasma e rapidamente sintetizado um DNA complementar ao RNA. Esse DNA se integra no genoma da célula hospedeira por um processo aleatório. Essa inserção garante a expressão prolongada dos genes do retrovírus, mas aumenta o risco de mutagênese por ativação de proto-oncogenes ou pela inativação de genes supressores de tumores. A maioria dos membros dos retrovírus não é capaz de infectar células que não se encontrem em divisão ativa, já que precisam da desintegração da membrana nuclear de forma a atingir o genoma do hospedeiro.

Os adenovírus são icosaédricos, com 70-100nm de diâmetro, e apresentam uma estrutura protéica que envolve o material genético do vírus. O dsDNA desse vírus ingressa no núcleo por um processo de várias etapas: união do vírus a receptores extracelulares, endocitose, liberação da partícula viral ao citoplasma induzido pelo pH ácido dos lisossomos e transporte do material genético ao núcleo da célula hospedeira. O mecanismo do direcionamento do DNA ao núcleo celular ainda não é claro. Porém, parece envolver uma proteína viral encarregada de direcionar o DNA viral aos poros nucleares. Durante esse trajeto, a estrutura protéica viral, formada por nove proteínas, vai debilitando-se e ao chegar ao núcleo celular o DNA viral está unido somente a uma proteína direcionadora, a proteína do héxon<sup>12</sup>.

Os vetores adenovirais apresentam alta eficiência de transferência *in vivo* e infectam tanto célu-

**Quadro 30.1** – Principais características dos vetores virais utilizados em terapia gênica<sup>5,11</sup>.

Nome	Material genético	Vantagens	Limitação
Retrovírus	ssRNA <sup>a</sup>	Altamente eficiente na entrada. Integração estável no genoma. Os linfócitos T CD4 podem ser células-alvo	As células devem estar em divisão ativa. Integração randômica no genoma. Risco de segurança
Adenovírus	dsDNA <sup>b</sup>	Altamente eficiente na entrada. Infecta um amplo espectro de células, com ou sem divisão celular. Alto título de expressão. Não integra no genoma	Expressão transitória. Imunogenicidade
Vírus adenoassociados	ssDNA <sup>c</sup>	Integração em local específico	Tamanho limitado do DNA recombinante a ser clonado. Requer a presença do adenovírus para se replicar
Herpes simples	dsDNA <sup>b</sup>	Neurotrópico. Alto título de expressão	Citotoxicidade
Vaccínia	dsDNA <sup>b</sup>	Alto título de expressão	Imunogenicidade

ssRNA<sup>a</sup> = RNA de fita simples; dsDNA<sup>b</sup> = DNA de dupla fita; ssDNA<sup>c</sup> = DNA de fita simples.

las em divisão ativa como células em repouso. Porém, a expressão de seus genes é transitória, já que os adenovírus não se integram no genoma. Um dos maiores obstáculos à sua utilização reside na forte resposta imune humoral que eles induzem contra componentes do capsídeo viral, o que diminui sua eficiência em indivíduos imunocompetentes, assim como a possibilidade de uma segunda imunização<sup>12</sup>.

Para minimizar a resposta imune induzida contra o vetor e aumentar a resposta contra o gene terapêutico em situações nas quais a terapia gênica é empregada como vacina gênica, algumas estratégias têm sido empregadas nesses vetores. Um trabalho descreve a construção de um adenovírus híbrido Av12LacZ, no qual epítomos imunodominantes do capsídeo de um sorotipo específico (sorotipo 5, freqüentemente encontrado na população) foram removidos e substituídos por peptídeos análogos de um adenovírus de outro sorotipo (sorotipo 12). Esse vírus quimérico demonstrou ser eficiente na evasão do sistema imune em camundongos previamente imunizados com adenovírus do sorotipo 5<sup>13</sup>. Outro estudo recente relata a construção de um vetor denominado *belper dependent adenovirus*, no qual todas as seqüências codificantes foram removidas e substituídas pelo gene recombinante. Igualmente ao trabalho anterior, foi observada ausência de imunidade humoral quando os animais foram imunizados com partículas virais do mesmo sorotipo. Contrariamente ao relatado na literatura, o transgene foi expresso por um longo período (257 dias) nos músculos de camundongos imunocompetentes<sup>14</sup>. Portanto, esses trabalhos demonstram a utilização de adenovírus como vetor de administração de genes exógenos com a possibilidade de múltiplas administrações na ausência de imunidade contra o vetor.

Os vírus adenoassociados são vírus de DNA, pequenos e não-patogênicos, que precisam de um vírus auxiliar como o adenovírus ou o herpesvírus para se replicar. Igualmente aos retrovírus, esses vírus também se integram no genoma. Porém, a capacidade limitada de incorporação de DNA estranho (até 5kb) e a necessidade de um vírus auxiliar fazem dos vírus adenoassociados os vetores menos utilizados<sup>15</sup>.

O herpes simples (HSV) é formado por 152kb de dsDNA empacotado no capsídeo e envolto por uma dupla camada lipídica. Entre o capsídeo e a dupla camada existe uma região denominada tegumento. A interação do vírus com receptores na membrana da célula-alvo induz à fusão de ambas as camadas lipídicas e o capsídeo ingressa no citoplasma celular. Esses vírus têm tropismo por células do sistema nervoso e acredita-se que os

microtúbulos (componentes protéicos encarregados do movimento das organelas no citoplasma) participem no processo de transporte dos capsídeos de HSV, ao longo dos axônios até o núcleo<sup>16</sup>.

## GENES DE INTERESSE EM TRANSPLANTE

O processo de ativação das células T CD4+ ou linfócitos auxiliares é central e chave para o início e posterior regulação da resposta imune adaptativa, consistindo em uma fase de início antígeno-específica e uma fase efetora antígeno-específica, mediada por linfócitos T e B, e antígeno-inespecífica (mediada por macrófagos e hipersensibilidade de tipo tardia). Existem ao menos três sinais independentes e críticos que permitem que a célula T ou linfócito T virgem responda a um estímulo antigênico quando esse é apresentado por uma célula apresentadora de antígeno (APC). O primeiro sinal é mediado pela interação entre o receptor das células T e o complexo MHC/antígeno. O sinal 2 ou co-estimulatório envolve a interação entre moléculas de adesão das superfícies de ambas as células, formando pares receptor:ligante, incluindo: CD28-B7.1 (CD80), CD28-B7.2 (CD86) e CD40-CD40L (CD154), entre outras; e por último o sinal 3, que é determinado pelo fator de crescimento e diferenciação celular, interleucina-2 (IL-2)<sup>17</sup>.

CTLA-4 (*cytotoxic T lymphocyte antigen-4*), CD152, é expresso em linfócitos T ativados e une-se a membros da família B7 (B7.1 e B7.2) com maior afinidade que a molécula CD28. Ao contrário de CD28, a ligação de CTLA-4 traduz um sinal inibitório às células T ativadas<sup>18-20</sup>. O bloqueio da via de co-estimulação CD28-B7 já foi realizado pela administração da molécula de fusão CTLA-4-Ig<sup>21</sup>. Esta contém o domínio extracelular da proteína CTLA-4 unida aos domínios constantes das cadeias pesadas C<sub>H</sub>2 e C<sub>H</sub>3 da IgG humana ou de camundongo, o que aumenta sua meia-vida.

A terapia gênica permite a manipulação direta do órgão ou tecido previamente ao transplante, mediante a inoculação do vetor utilizado para a transferência do gene de interesse. Liu et al. utilizaram um vetor de adenovírus com defeito replicativo para a administração *ex vivo* de CTLA-4-Ig no pâncreas. Nesse modelo, em ratos, o pâncreas do doador foi tratado por perfusão intra-arterial a 4°C previamente ao transplante em receptor alogênico. Ao mesmo tempo, foi co-transplantado um coração de um terceiro doador. A expressão do CTLA-4-Ig foi demonstrada por RT-PCR somente no pâncreas e induzida tolerância doador-específica nos cinco animais testados. Os corações de doadores controles foram rejeitados, enquan-



to os pâncreas funcionaram normalmente pelo período de observação. Esse trabalho demonstrou a eficácia da administração local do vetor viral por perfusão *ex vivo* e o efeito imunomodulador, causado pela produção da proteína no tecido transduzido<sup>22</sup>. Por outro lado, quando o pâncreas foi irradiado previamente ao transplante, a indução de tolerância foi inibida. Esse resultado sugere um papel central às APC do doador, pois sua eliminação por irradiação interferiu com o efeito imunossupressor da proteína CTLA-4-Ig<sup>23</sup>. Outro trabalho utilizando o mesmo modelo de transplante de pâncreas comparou a via de administração, duração e expressão de vetores virais de adenovírus e vírus adenoassociados que codificam para a mesma proteína repórter LacZ (Ad-LacZ e AAV-LacZ, respectivamente). Os vírus foram administrados por via intravenosa no receptor, ou por perfusão intra-arterial *ex vivo* nos enxertos. Os resultados demonstraram ausência de expressão da proteína quando os vírus foram administrados por via sistêmica. Porém, na administração *ex vivo*, a expressão a partir do AAV-LacZ foi associada com ausência de inflamação e prolongamento da sobrevida dos enxertos<sup>24</sup>.

A administração de Ad-CTLA-4-Ig por perfusão também foi utilizada em modelo de transplante cardíaco, em ratos, para a transfecção eficiente em tecido do miocárdio<sup>25</sup>. Nesse protocolo, uma única dose prolongou por mais de 100 dias a sobrevida do aloenxerto, porém a estratégia não permitiu a indução de tolerância imunológica. Talvez, a quantidade de proteína sintetizada pelas células transfectadas não tenha atingido o limiar necessário para a manutenção de um estado global de tolerância.

Por outro lado, o receptor também pode ser condicionado no momento do transplante. Assim, o trabalho de Echizenya et al. relata a administração de adenovírus que codifica para a proteína de fusão CTLA-4-Ig por via intravenosa em ratos Lewis submetidos a transplante ortotópico de intestino delgado. Nesse caso, 50% dos animais transplantados desenvolveram tolerância doador-específica e sobreviveram por mais de 100 dias. Embora o estudo tenha utilizado um baixo número de animais (seis no grupo experimental), novamente a transferência de CTLA-4-Ig por terapia gênica com o vetor viral de adenovírus parece ser uma estratégia promissora na prevenção de rejeição, mesmo em um modelo que emprega enxertos muito imunogênicos, como o intestino delgado<sup>26</sup>. Já em outro estudo, quando as partículas virais ( $1 \times 10^8$ ) foram administradas por via sistêmica no doador, 24 horas antes de ser realizado o transplante de fígado, como única forma de pré-

tratamento, 75% dos receptores aceitaram o transplante por mais de 300 dias. Esse efeito mostrou ser dependente do título viral, já que, quando a dose inoculada foi duplicada, 100% dos animais apresentaram tolerância doador-específica<sup>27</sup>.

Outra forma de administração de moléculas com atividade imunomoduladora no enxerto pode ser atingida por meio do co-transplante de células modificadas geneticamente. Em um estudo, O'Rourke et al. utilizaram o gene recombinante CTLA-4-Ig para transfectar células dendríticas alogênicas e co-transplantá-las com ilhotas de pâncreas. As células transfectadas demonstraram aumentar a sobrevida das ilhotas de 11 a 17 dias<sup>28</sup>. A curta sobrevida do enxerto poderia ser a consequência de morte das células dendríticas, necessárias para a manutenção da anergia, mecanismo que requer a persistência do antígeno<sup>29</sup>.

Recentemente (2001), foi publicado um trabalho no qual um vetor viral de adenovírus expressa uma construção diferente de CTLA-4. Nesta, a porção de imunoglobulina (Ig) foi removida para desestabilizar o produto CTLA-4 e promover a rápida degradação extra-hepática, evitando assim imunossupressão fora do enxerto, mas mantendo a atividade imunomoduladora no microambiente onde é sintetizada, ou seja, no fígado. Esse novo vetor expressou uma proteína capaz de diminuir a proliferação de células alogênicas em cultura. Quando foram implantadas células tumorais na pele dos ratos como controle do efeito imunossupressor sistêmico, a regressão do tumor induzido fora do fígado demonstrou o efeito imunossupressor do novo vetor restrito ao fígado<sup>30</sup>.

Recentemente foi publicado o primeiro trabalho utilizando o DNA complementar (cDNA) de CD40 de camundongo ligado à porção Fc de IgG humana e inserido em um vetor de adenovírus. Uma única administração de Ad-CD40-IgG intravenosa prolongou indefinidamente o enxerto hepático ortotópico em rato<sup>31</sup>.

Os trabalhos descritos por Qin et al. demonstraram a atividade imunossupressora da interleucina-10 viral (vIL-10) e do fator de crescimento tumoral- $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Nesses, foi utilizado um modelo murino de transplante cardíaco heterotópico e a administração intramuscular dos genes por meio de diferentes vetores: retrovírus, adenovírus, herpes simples e plasmídeos com diferentes promotores, como única forma de condicionamento. Embora todos os protocolos tenham demonstrado expressão dos genes *in vivo*, a sobrevida do enxerto foi maior, quando utilizada a administração do gene vIL-10 com um retrovírus, sob controle do promotor MuLV-LTR ( $36,7 \pm 1,3$  dias). Também houve prolongamento da sobrevida do

enxerto quando foi empregado o plasmídeo que codificava para o TGF- $\beta$  sob controle do plasmídeo viral de SV40 ( $26,3 \pm 2,5$  dias). Apesar de o trabalho ter demonstrado a transferência de genes por meio de diferentes maneiras e imunomodulação com dois genes diferentes vIL-10 e TGF- $\beta$ , estes não foram expressos pelos mesmos sistemas, o que não permite fazer uma comparação a fim de determinar qual entre os protocolos imunomoduladores pode produzir o melhor resultado<sup>32,33</sup>. Em uma abordagem diferente, o plasmídeo que codifica para vIL-10 foi administrado por perfusão cardíaca *ex vivo*, formando um complexo com lipossomos. Esses são lípides com carga positiva cuja interação com o DNA facilita sua incorporação pelas células. Aqui, o complexo plasmídeo-polímero prolongou a sobrevivência do enxerto. Nesse trabalho, não foi observada uma resposta mediada por anticorpos neutralizantes nos animais que receberam esse tratamento, tão pouco uma resposta celular doador-específica<sup>34</sup>. Outro trabalho, no qual a vIL-10 foi administrada em vetor de adenovírus, demonstrou o efeito imunomodulador de IL-10, já que, além de aumentar a sobrevivência do enxerto, inibiu resposta imune humoral contra o vetor quando comparado com a inoculação do vetor sem o gene da vIL-10<sup>35</sup>. A introdução de genes imunomoduladores no vetor de adenovírus poderia ser outro exemplo de aperfeiçoamento para a utilização de adenovírus em terapia gênica.

O pré-tratamento com aloantígenos é outra estratégia utilizada há algum tempo para modular a resposta a um aloenxerto. Inicialmente, as transfusões de sangue foram a fonte mais comum de administração de aloantígenos do doador. Porém, esta contém risco potencial de infecção, assim como reações de alo sensibilização<sup>36</sup>.

A rejeição pode ser induzida contra qualquer molécula de MHC que difira entre doador e receptor. No entanto, dentro de uma combinação doador receptor-específica (por exemplo B.10 [H-2<sup>b</sup>]-C3H [H-2<sup>k</sup>]), há certas moléculas que estimulam uma resposta imune mais vigorosa, são imunodominantes. Se a tolerância for induzida contra essas moléculas, é possível que não seja necessária a indução de tolerância contra todas as moléculas de MHC que possam estar presentes no órgão doador<sup>5</sup>. Uma das estratégias aplicadas inicialmente em camundongo empregou o pré-condicionamento de receptores com células isogênicas transfectadas com genes do MHC do doador na ausência de outros aloantígenos<sup>37</sup>. Nesse trabalho foi demonstrado que existe uma imunodominância com respeito às moléculas MHC de classes I e II, sendo K<sup>b</sup> mais tolerogênica que a molécula de

classe II IA<sup>b</sup> e de classe I, D<sup>b</sup>. Entretanto, tolerância imunológica só foi atingida quando esse pré-tratamento foi realizado no contexto de imunossupressão com anticorpo monoclonal anti-CD4<sup>38,39</sup>.

Existe um considerável interesse na utilização de células da medula óssea para a administração de aloantígenos, pois essas têm a capacidade de auto-renovação, persistência no receptor, e podem diferenciar-se em qualquer linhagem de origem hematopoética<sup>40</sup>. Nesse sentido, Hayashi et al. demonstraram a indução de tolerância a enxertos de pele em camundongos. Os animais foram previamente tratados com os anticorpos anti-CD4, anti-CD8 e irradiação como estratégia de imunossupressão e receberam células da medula óssea transduzidas com retrovírus com genes do MHC de classe I K<sup>b</sup> do doador. Como resultado desse pré-condicionamento, foi demonstrada a presença de macroquimerismo (coexistência de células hamtopoéticas do doador e receptor) por mais de 30 semanas, e aceitação do enxerto de pele em seis dos sete animais tratados<sup>41</sup>. Outros trabalhos também têm registrado a transdução *ex vivo* de células da medula óssea com vetores retrovirais que expressaram a mesma molécula MHC de classe I do doador. Em todos esses casos, ficou demonstrada tolerância operacional em transplante cardíaco heterotópico em camundongos<sup>40,42,43</sup>. Apesar dos resultados, esse tipo de terapia tem limitações principalmente no que se refere à necessidade de manipulação de células do receptor *in vitro*, com risco potencial de contaminação.

Vários trabalhos têm reportado a utilização do MHC de classe II para a indução de tolerância imunológica em transplantes. Nesse sentido, novamente os retrovírus foram escolhidos como vetores de expressão do MHC de classe II suíno, junto com um gene que codifica para a resistência ao antibiótico neomicina<sup>44</sup>. Posteriormente, o mesmo grupo<sup>45</sup>, utilizando o mesmo modelo pré-clínico em suínos, descreveu a indução de tolerância a um enxerto renal, empregando células da medula óssea transduzidas *ex vivo* com retrovírus recombinante. Dos quatro animais transplantados, um deles apresentava função e histologia renais normais, 2,5 anos depois do transplante. Apesar do reduzido número de animais, o estudo tem relevância pré-clínica e demonstra a possibilidade de pré-condicionamento pela expressão de MHC de classe II em células de linhagem hematopoética. Esse mesmo vetor foi utilizado para transduzir células de medula óssea de camundongo C57BL/10, que não expressam a cadeia  $\alpha$  do MHC de classe II, IE. O produto gênico DRB de suíno foi expresso na superfície das células desses roe-

dores, formando heterodímeros com o IE- $\beta$ -endógeno. Aqui, a indução de tolerância resultou na deleção de linfócitos T aloespecíficos<sup>46</sup>. Outros trabalhos relatados por Shimada et al.<sup>47,48</sup> têm demonstrado a construção de retrovírus que expressam as duas cadeias polipeptídicas  $\alpha$  e  $\beta$ , que formam o MHC de classe II da glicoproteína DQ em uma única célula transduzida. Porém, até o momento, não foi demonstrada indução de tolerância com essa estratégia. Em outro trabalho<sup>49</sup>, também utilizando retrovírus como vetor de administração de genes, a expressão de DRB ou a proteína repórter GFP (*green fluorescent protein*) foram induzidas sob controle de um promotor induzível. A inibição da resposta de linfócitos T alogênicos ocorreu juntamente com a expressão da proteína. Esse fato demonstrou uma correlação entre os eventos, criando a possibilidade de manipulação temporal dos genes expressos. A expressão de DRB e a administração de ciclosporina A em células somáticas, como protocolo de indução, permitiram a indução de tolerância imunológica<sup>50</sup>.

Embora exista um considerável interesse na utilização de vetores virais para a terapia gênica, pelo fato de serem altamente eficientes na administração dos genes de interesse, independentemente do tipo de vetor, limitações, como quantidade insuficiente de partículas virais produzidas, imunogenicidade e potencial replicação de vírus competentes no hospedeiro, têm induzido à busca de vetores mais seguros. Considerando essas limitações, parece atraente a alternativa da utilização de vetores não-virais na terapia gênica.

Esses não são imunogênicos e possuem baixa ou nenhuma toxicidade. Além disso, as vacinas de DNA ou "DNA nu" (*naked DNA*) apresentam uma série de vantagens com relação às vacinas virais. Elas são de fácil produção, promovem uma expressão prolongada do antígeno que estimula o sistema imune e induzem respostas qualitativamente diferentes, permitem manipular a antigenicidade da proteína ao nível de cDNA e, portanto, a resposta imune. Dessa maneira, a inclusão de seqüências regulatórias ou moduladoras, além dos genes terapêuticos, sem necessidade de produção e purificação da proteína, permite direcionar a resposta. Adicionalmente, podem ser co-administradas no plasmídeo outras citocinas ou moléculas co-estimulatórias para que se possa manipular a resposta imune de forma específica<sup>9,10,51-53</sup>.

Apesar de tais vantagens, existem duas importantes limitações quanto ao seu uso. A primeira inclui a baixa eficiência de transferência gênica comparada com vetores virais, por não utilizarem receptores celulares para sua incorporação na cé-

lula-alvo, e a segunda refere-se à possível expressão transitória dos genes, visto que não se integram no genoma da célula-alvo.

Diversos tipos de vetores não-virais têm sido propostos, nos quais a maior variabilidade se encontra na via de administração. Assim, as vacinas de DNA ou vacinas gênicas restringem-se, na maioria das vezes, a moléculas de DNA de dupla fita, circulares, fechadas e denominadas de plasmídeos, que têm capacidade de replicação autônoma. Esses vetores, além de carregar os genes terapêuticos, apresentam seqüências adicionais. Um vetor típico consiste de vários elementos genéticos necessários para auxiliar na expressão intracelular do gene estranho nele inserido. Esses elementos incluem: a) promotor de transcrição; b) um elemento indutor opcional para aumentar a expressão do gene; c) um gene estranho que codifica um produto antigênico; e d) elementos para o processamento do RNA; primariamente, um sinal de poliadenilação é outro elemento opcional, o íntron. Frequentemente, um gene marcador que confere resistência a um antibiótico (por exemplo, neomicina fosforiltransferase, a qual confere resistência ao antibiótico geneticina - *Neo<sup>®</sup>*) está incluído para a detecção e seleção positiva das células eucariotas *in vitro*. Além disso, o plasmídeo contém uma origem de replicação bacteriana para permitir a produção de grandes quantidades de DNA, e um marcador de seleção de antibiótico para permitir a identificação e o isolamento das células bacterianas transformadas com o gene de interesse<sup>52</sup>.

A administração do "DNA nu" foi primeiramente demonstrada pela injeção direta de uma solução salina contendo o plasmídeo no músculo esquelético<sup>54</sup>. O mecanismo pelo qual o plasmídeo passa do espaço extracelular às células que o expressam não é claro. Porém, acredita-se que esse seja internalizado pelos miócitos, células multinucleadas com os núcleos geralmente em posição periférica próximos à membrana plasmática, e também por APC profissionais, como as células dendríticas. Embora ocorra a transfecção direta das APC profissionais, a resposta imune é majoritariamente dependente da expressão antigênica em células não-linfóides e transferência às APC<sup>55</sup>. Entre outras vantagens, o músculo esquelético é de fácil acesso e ricamente vascularizado, permitindo a rápida liberação da proteína recombinante à circulação, a administração do gene pode ser repetida várias vezes e as proteínas são produzidas por longos períodos, que variam de semanas a meses<sup>56</sup>.

Alternativamente a esse método mais simples, está o bombardeamento de partículas ou bioba-

lística, método físico pelo qual partículas de ouro recobertas com o DNA são aceleradas por uma descarga de alta voltagem que impõe alta velocidade às partículas, permitindo que penetrem na pele, *in vivo*, ou em monocamadas celulares, *in vitro*. Outros métodos incluem a interação do DNA com lipossomos catiônicos, denominados lipoplex, ou com polímeros com carga positiva, denominados poliplex, ou uma mistura de ambos, denominados lipopoliplex<sup>15</sup>. Os três métodos utilizam o mesmo princípio de interação de cargas negativas no DNA, com cargas positivas para a formação do complexo. Todos os sistemas utilizados apresentam vantagens e desvantagens e não existe um sistema perfeito de transferência gênica.

Em transplante de órgãos, a experiência com modelos animais demonstra que a transferência gênica pode ser realizada tanto no órgão do doador antes, durante, ou várias horas depois do procedimento de remoção do órgão, assim como no receptor. Dessa maneira, o vetor pode atingir o órgão do doador por injeção intravascular, perfusão *ex vivo*, ou diretamente no parênquima, embora este último procedimento tenha o risco de danificar o órgão transplantado<sup>57</sup>.

Diferentemente das vacinas convencionais utilizadas como forma de tratamento profilático, as vacinas de DNA empregadas nos modelos experimentais em transplante podem ser “vacinas terapêuticas”. A terapia gênica em transplante de órgãos surge como uma estratégia para modificar o microambiente no qual acontece o processo de rejeição, aumentando a sobrevivência do órgão transplantado, assim como também do receptor, objetivando, assim, contornar o uso de drogas imunossupressoras inespecíficas.

Um problema inerente à terapia gênica reside na dificuldade de administrar-se o agente terapêutico a um número suficientemente grande de células e em quantidades apropriadas, de forma a induzir uma resposta adequada.

O vírus herpes simples tipo 1 codifica para uma proteína estrutural de 32kD, 301 aminoácidos, básica, e altamente fosforilada durante a infecção<sup>58</sup>, que exibe como característica uma propriedade diferencial de transporte intercelular<sup>59</sup>. Essa proteína se localiza no vírus em uma região pouco conhecida, exterior ao capsídeo e rodeada pela dupla camada lipídica, denominada tegumento. Durante uma infecção natural por herpes simples, ou mediante a administração de uma vacina de DNA que contém o cDNA para essa proteína, VP22 é sintetizada no citoplasma da célula infectada ou transduzida. Por meio de um mecanismo que parece utilizar filamentos de actina, essa molécula se espalha às células adjacentes, a qual,

mediante reorganização dos microtúbulos, acumula-se nos núcleos celulares<sup>59-62</sup>. A proteína apresenta dois domínios, um aminoterminal, responsável pela união ao DNA, e outro carboxiterminal, responsável pelo processo de translocação. Esse processo não é dependente do tipo celular, pois já foi testado em ensaios *in vitro* em 15 linhagens celulares diferentes<sup>63</sup>. Igualmente, esse não depende do estado de diferenciação das células, já que experimentos *in vitro* em co-cultura demonstraram que é possível a translocação da proteína quimérica VP22-proteína verde-fluorescente (GFP) às células musculares terminalmente diferenciadas<sup>64</sup>. Essa característica de translocação faz de VP22 um veículo potencial como carregador de outras proteínas de interesse em terapia gênica a outras células que não foram atingidas pelo DNA recombinante. A maior parte dos estudos realizados com VP22 fusiona, no seu extremo amino ou carbóxi, diversas proteínas para ver o mecanismo de translocação da VP22, entre elas a GFP,  $\beta$ -galactosidase ou o gene da proteína p53<sup>58-60,65-67</sup>. Neste último trabalho, as proteínas híbridas VP22-p53 ou p53-VP22 foram capazes de restaurar a ausência de p53 na linhagem celular humana de osteossarcoma SAOS-2 e induzir apoptose na monocamada celular, demonstrado pela contagem de iodeto de propídio na detecção do DNA<sup>68</sup>.

VP22 foi utilizada para produzir outra proteína quimérica, VP22-timidina cinase (VP22-TK). *In vitro*, VP22 promoveu a disseminação da enzima TK a virtualmente todas as células presentes na monocamada celular, resultando na sua morte na presença de uma concentração menor de ganciclovir (GCV), quando comparado com a dos experimentos controles. Novamente, VP22 é capaz de aumentar a quantidade de células que apresentam a enzima TK e amplificar, dessa forma, a estratégia de terapia gênica suicida na combinação de TK-GCV<sup>69</sup>. Outro estudo<sup>70</sup> relatou a utilização do extremo carbóxi responsável pelo processo de translocação, resíduos 159-301 VP22.C1, como administrador de oligonucleotídeos (ODN). Nesse trabalho, os autores demonstraram a união de VP22.C1 a diferentes ODN. A formação desse complexo resultou ser seqüência inespecífica e foi possível demonstrar a localização do complexo em monocamadas celulares *in vitro* pela união de um fluorocromo ao ODN ou a VP22.C1. Porém, após a iluminação com luz epifluorescente, o complexo foi clivado e migrou ao núcleo celular. A união de VP22.C1 a um ODN anti-sentido (*anti-sense*) com a seqüência complementar ao gene de ativação mitogênica *c-ras* demonstrou a inibição do crescimento celular, em presença de luz. Portanto, embora existam vários mecanismos

que não sejam explicados, como a interação de VP22.C1 com a molécula carregada, a incorporação nas células ou o mecanismo de ação da luz, este novo peptídeo VP22.C1 denominado vectossomo (VP22 *effected complex transport bodies*), além de carregar proteínas, pode transportar pequenos oligonucleotídeos capazes de exercer um controle na regulação celular gênica.

Recentemente, Wills et al. demonstraram a atividade antitumoral de uma vacina de DNA de adenovírus que expressa a proteína de fusão VP22-p53. Esse estudo demonstrou, pela primeira vez, o aumento da distribuição da proteína terapêutica p53 *in vivo* e o aumento de apoptose quando comparada com o vetor controle que expressa somente p53, outorgando à proteína VP22 um papel fundamental no processo de administração de proteínas exógenas com atividade endógena<sup>71</sup>.

O interesse de nosso grupo foi o de construir uma nova ferramenta molecular, para a administração de genes ou proteínas, utilizando a proteína VP22. Para nossa estratégia, escolhemos o MHC de classe I de camundongo K<sup>b</sup>, que tem demonstrado induzir tolerância operacional em modelo experimental. A nova proteína de fusão VP22-K<sup>b</sup> foi construída e expressa em um plasmídeo de expressão sob controle do forte promotor de eucariotos de citomegalovírus. Células em cultura foram transfectadas com esse novo plasmídeo pVP22-K<sup>b</sup>, e a expressão do mRNA do K<sup>b</sup> foi confirmada por transcrição reversa e amplificação por PCR<sup>72,73</sup>. Presentemente, estamos verificando a expressão *in vivo* de K<sup>b</sup> após a administração sistêmica de VP22-K<sup>b</sup>, e futuramente pretendemos verificar o potencial tolerogênico desta molécula.

## CONCLUSÕES

Atualmente, mais de 3.464 pacientes têm sido submetidos a mais de 600 protocolos de ensaios clínicos em terapia gênica. Porém, a maioria está envolvida em doenças como câncer (63,1%) e doenças monogênicas (12,6%), utilizando na maioria dos casos vetores retrovirais (35,8%). Lamentavelmente, não existe nenhum protocolo em ensaio clínico que utilize terapia gênica como forma de administração de genes envolvidos em indução de tolerância.

A terapia molecular de sistemas de administração de peptídeos ou ácidos nucleicos tem-se mostrado uma estratégia alternativa para aumentar ou amplificar um determinado efeito. Assim, esse sistema parece promissor com relação à segurança e à eficiência da administração do gene ou da proteína terapêutica, atingindo células *in vitro* ou *in vivo*, sejam elas terminalmente diferenciadas ou não.

Uma melhor compreensão da natureza e dos mecanismos de expressão do gene recombinante, de sua persistência, toxicidade e da imunidade induzida nos levará a desenvolver vetores com sistemas de administração mais sofisticados. O sistema ideal deverá permitir a administração eficiente do gene a um local específico sem indução de uma resposta imune inflamatória ou de reconhecimento, e com a possibilidade de regulação do gene uma vez expresso. Novos sistemas de administração e expressão estão sendo constantemente desenvolvidos<sup>74</sup>. A seleção da estratégia de transferência gênica a ser utilizada é determinada, em última instância, de acordo com o procedimento ao qual será aplicada.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CECKA JM: The UNOS Scientific Renal Transplant Registry. *Clin Transplant* 14:1-18, 2000.
2. BILLINGHAM RE, BRENT L, MEDAWAR PB: Actively acquired tolerance for foreign cells. *Nature* 172:603-606, 1953.
3. FABRE JW, MORRIS PJ: Experience with passive enhancement of renal allografts in A (DA x Lewis)F 1 to Lewis Strain combination. *Transplantation* 13:604-609, 1972.
4. MORRIS PJ: Suppression of rejection of organ allografts by alloantibody. *Immunol Rev* 49:93-125, 1980.
5. BUSHNELL A, WOOD K: Permanent survival of organ transplants without immunosuppression: experimental approaches and possibilities for tolerance induction in clinical transplantation. *Exp Rev Mol Med* 29(6):1-31, 1999.
6. VAN BUSKIRK AM, PIDWELL DJ, ADAMS PW, et al: Transplantation immunology. *JAMA* 278:1993-1999, 1997.
7. TRAMBLEY J, PEARSON TC, LARSEN CP: Interpreting murine tolerance experiments. *Curr Opin Organ Transplant* 5:103-107, 2000.
8. PLATT JL: Genetic engineering for xenotransplantation. *Transplant Proc* 31:1488-1490, 1999.
9. JOHNSTON SA, BARRY MA: Genetic to genomic vaccination. *Vaccine* 15:808-809, 1997.
10. TIGHE H, CORR M, ROMAN M, et al: Gene vaccination: plasmid DNA is more than just a blueprint. *Immunol Today* 19:89-97, 1998.
11. FRY JW, WOOD KJ: Gene therapy: potential applications in clinical transplantation. *Exp Rev Mol Med* 29(10):1-24, 1999.
12. GREBER UF, WUBSTER P, WEBER J, HELENIUS A: The role of the adenovirus protease on virus entry into cells. *EMBO J* 15:1766-1777, 1996.
13. ROY S, SHIRLEY PS, McCLELLAND A, et al: Circumvention of immunity to the adenovirus major coat protein hexon. *J Virol* 72:6875-6879, 1998.
14. MAIONE D, DELLA ROCCA C, GIANNETTI P, et al: An improved helper-dependent adenoviral vector allows persistent gene expression after intramuscular delivery and overcomes preexisting immunity to adenovirus. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:5986-5991, 2001.
15. SEBESTYÉN MG, WOLF JA: Nuclear transport of exogenous DNA, in *Nonviral Vectors of Gene Therapy*, edited by Huang L, Hung M-C, Wagner E, San Diego, Academic Press, 1999, pp 139-169.
16. TOPP KS, MEADE LB, LAVAIL JH: Microtubule polarity in the peripheral processes of trigeminal ganglion cells: relevance for the retrograde transport of herpes simplex virus. *J Neurosci* 14:318-325, 1994.

17. HOLLANDER GA, ZUKLYS S, FORSTER E, et al: On costimulatory signals and T cell tolerance: relevance for transplantation immunity. *Transplant Proc* 31:25S-31S, 1999.
18. JUNE CH, BLUESTONE JA, NADLER LM, et al: The B7 and CD28 receptor families. *Immunol Today* 15:321-331, 1994.
19. LINSLEY PS, BRADY W, URNES M, et al: CTLA-4 is a second receptor for the B cell activation antigen B7. *J Exp Med* 174:561-569, 1991.
20. REISER H, STADECKER MJ: Costimulatory B7 molecules in the pathogenesis of infectious and autoimmune diseases. *N Engl J Med* 335:1369-1377, 1996.
21. DAI Z, LAKKIS FG: The role of cytokines, CTLA-4 and costimulation in transplant tolerance and rejection. *Curr Opin Immunol* 11:504-508, 1999.
22. LIU C, DENG S, YANG Z, et al: Local production of CTLA-4-Ig by adenoviral-mediated gene transfer to the pancreas induces permanent allograft survival and donor-specific tolerance. *Transplant Proc* 31:625-626, 1999.
23. LIU C, DENG S, JIANG K, et al: Mechanism of adenoviral-mediated CTLA-4-Ig gene-induced pancreatic allograft tolerance in rats. *Transplant Proc* 33:134, 2001.
24. LIU C, JIANG K, DENG S, et al: Long-term localized transgene expression in the pancreas achieved by intra-arterial adenoassociated virus-mediated gene transfer. *Transplant Proc* 33:603, 2001.
25. YANG Z, ROSTAMI S, KOEBERLEIN B, et al: Cardiac allograft tolerance induced by intra-arterial infusion of recombinant adenoviral CTLA-4 Ig. *Transplantation* 67:1517-1523, 1999.
26. ECHOZENYA H, YAMASHITA K, TAKEHARA M, et al: Adenovirus-mediated CTLA-4-IgG gene therapy in orthotopic small intestinal transplantation in rats. *Transplant Proc* 33:183-184, 2001.
27. YANAGIDA N, NOMURA M, YAMASHITA K, et al: Tolerance induction by a single donor pretreatment with the adenovirus vector encoding CTLA-4 Ig gene in rat orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 33:573-574, 2001.
28. O'ROURKE RW, KANG SM, LOWER JA, et al: A dendritic cell line genetically modified to express CTLA-4-Ig as a means to prolong islet allograft survival. *Transplantation* 69:1440-1446, 2000.
29. RAMSDELL F, FOWLKES BJ: Maintenance of in vivo tolerance by persistence of antigen. *Science* 257:1130-1134, 1992.
30. ZAMIR G, GELMAN AE, DEBONERA F, et al: Modified AdCTLA-4 vector blocks alloimmune response in vitro. *J Surg Res* 97:155-158, 2001.
31. NOMURA M, YAMASHITA K, MURAKAMI M, et al: Novel CD40-IgG adenovirus-mediated gene therapy as a potent immunosuppressive treatment for liver transplantation in rats. *Transplant Proc* 33:189, 2001.
32. QIN L, CHAVIN KD, DING Y, et al: Multiple vectors effectively achieve gene transfer in a murine cardiac transplantation model. Immunosuppression with TGF- $\beta$  1 or vIL-10. *Transplantation* 59:809-816, 1995.
33. QIN L, CHAVIN KD, DING Y, et al: Retrovirus-mediated transfer of viral IL-10 gene prolongs murine cardiac allograft survival. *J Immunol* 156:2316-2323, 1996.
34. DEBRUYNE LA, LI K, CHAN SY, et al: Lipid-mediated gene transfer of viral IL-10 prolongs vascularized cardiac allograft survival by inhibiting donor-specific cellular and humoral immune responses. *Gene Ther* 5:1079-1087, 1998.
35. QIN L, DING Y, PAHUD DR, et al: Adenovirus-mediated gene transfer of viral interleukin-10 inhibits the immune response to both alloantigen and adenoviral antigen. *Hum Gene Ther* 8:1365-1374, 1997.
36. MORRIS PJ: Progress in the induction of tolerance to allografts. *Transplant Proc* 30:2427-2429, 1998.
37. MADSEN JC, SUPERINA RA, WOOD KJ, et al: Immunological unresponsiveness induced by recipient cells transfected with donor MHC genes. *Nature* 332:161-164, 1988.
38. SAIKOVITICH D, ROELEN D, MORRIS PJ, et al: Differential immunodominance of individual MHC locus products: implications for the induction of immunologic tolerance to allografts. *Transplant Proc* 29:1443, 1997.
39. SAIKOVITICH D, BUSHELL A, MORRIS PJ, et al: Modulation of the CD4 molecule is a major event in the induction of transplantation tolerance with anti-CD4 monoclonal antibodies. *Transplant Proc* 29:1159, 1997.
40. WONG W, FRY J, HYDE K, et al: Haematopoietic stem cells transduced with a single donor class I major histocompatibility complex gene can induce operational tolerance to fully allogeneic cardiac allografts. *Transplant Proc* 31:886, 1999.
41. HAYASHI H, LEGUERN C, SACHS DH, et al: Long-term engraftment of precultured post-5-fluorouracil allogeneic marrow in mice conditioned with a nonmyeloablative regimen: relevance for a gene therapy approach to tolerance induction. *Transpl Immunol* 4(1):86-90, 1996.
42. BAGLEY J, WU Y, SACHS DH, et al: Defining the requirements for peptide recognition in gene therapy-induced T cell tolerance. *J Immunol* 165:4842-4847, 2000.
43. WONG W, STRANFORD SA, MORRIS PJ, et al: Retroviral gene transfer of a donor class I MHC gene to recipient bone marrow cells induces tolerance to alloantigens in vivo. *Transplant Proc* 29:1130, 1997.
44. EMERY DW, SHAFER GE, KARSON EM, et al: Retrovirus-mediated transfer and expression of an allogeneic major histocompatibility complex class II DRB cDNA in swine bone marrow cultures. *Blood* 81:2460-2465, 1993.
45. EMERY DW, SABLINSKI T, SHIMADA H, et al: Expression of an allogeneic MHC DRB transgene, through retroviral transduction of bone marrow, induces specific reduction of alloreactivity. *Transplantation* 64:1414-1423, 1997.
46. EMERY DW, SHIMADA H, GERMANA S, et al: Transfer of porcine MHC DRalpha into IEalpha-deficient murine bone marrow results in reduced IE-restricted Vbeta usage. *Transplantation* 66:1081-1088, 1998.
47. SHIMADA H, GERMANA S, SONNTAG KC, et al: MHC class II alpha/beta heterodimeric cell surface molecules expressed from a single proviral genome. *Hum Gene Ther* 10:2397-2405, 1999.
48. SHIMADA H, ALEXANDER RC, GERMANA S, SACHS DH, LEGUERN C: Recombinant retrovirus vectors for the expression of MHC class II heterodimers. *Surg Today* 29:533-541, 1999.
49. SONNTAG KC, HALLER GW, GIAUFFRET D, et al: Regulated expression of an MHC class II gene from a promoter-inducible retrovirus. *Hum Gene Ther* 11:1961-1969, 2000.
50. SONNTAG KC, EMERY DW, YASUMOTO A, et al: Tolerance to solid organ transplants through transfer of MHC class II genes. *J Clin Invest* 107:65-71, 2001.
51. TANG DC, DEVIT M, JOHNSTON SA: Genetic immunization is a simple method for eliciting an immune response. *Nature* 356:152-154, 1992.
52. XIANG ZQ, PASQUINI S, HE Z, et al: Genetic vaccines—a revolution in vaccinology? *Springer Semin Immunopathol* 19:257-268, 1997.
53. ZHAI Y, HONG X, WANG J, et al: Modulation of alloimmunity to major histocompatibility complex class I by cotransfer of cytokine genes in vivo. *Transplant Immunol* 6:169-175, 1998.
54. WOLFF JA, MALONE RW, WILLIAMS P, et al: Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. *Science* 247(4949 Pt 1):1465-1468, 1990.
55. CORR M, VON DAMM A, LEE DJ, et al: In vivo priming by DNA injection occurs predominantly by antigen transfer. *J Immunol* 163:4721-4727, 1999.

56. PRUD'HOMME GJ, LAWSON BR, CHANG Y, et al: Immunotherapeutic gene transfer into muscle. *Trends Immunol* 22:149-155, 2001.
57. FILLAT C, ARAN JM, ESTIVILL X: Tools of gene transfer in organ transplantation. *Transplant Proc* 31:2230-2231, 1999.
58. ELLIOTT G, O'REILLY D, O'HARE P: Identification of phosphorylation sites within the herpes simplex virus tegument protein VP22. *J Virol* 73:6203-6206, 1999.
59. ELLIOTT G, O'HARE P: Intercellular trafficking and protein delivery by a herpesvirus structural protein. *Cell* 88:223-233, 1997.
60. ELLIOTT G, O'HARE P: Cytoplasm-to-nucleus translocation of a herpesvirus tegument protein during cell division. *J Virol* 74:2131-2141, 2000.
61. KOTSAKIS A, POMERANZ LE, BLOUIN A, et al: Microtubule reorganization during herpes simplex virus type 1 infection facilitates the nuclear localization of VP22, a major virion tegument protein. *J Virol* 75:8697-8711, 2001.
62. POMERANZ LE, BLAHO JA: Modified VP22 localizes to the cell nucleus during synchronized herpes simplex virus type 1 infection. *J Virol* 73:6769-6781, 1999.
63. WYBRANIETZ WA, PRINZ F, SPIEGEL M, et al: Quantification of VP22-GFP spread by direct fluorescence in 15 commonly used cell lines. *J Gene Med* 1(4):265-274, 1999.
64. DERER W, EASWARAN HP, KNOPF CW, et al: Direct protein transfer to terminally differentiated muscle cells. *J Mol Med* 77:609-613, 1999.
65. ELLIOTT G, O'HARE P: Intercellular trafficking of VP22-GFP fusion proteins. *Gene Ther* 6:149-151, 1999.
66. AINTS A, DILBER MS, SMITH CI: Intercellular spread of GFP-VP22. *J Gene Med* 1:275-279, 1999.
67. BREWIS N, PHELAN A, WEBB J, et al: Evaluation of VP22 spread in tissue culture. *J Virol* 74:1051-1056, 2000.
68. PHELAN A, ELLIOTT G, O'HARE P: Intercellular delivery of functional p53 by the herpesvirus protein VP22. *Nat Biotechnol* 16:440-443, 1998.
69. LIU CS, KONG B, XIA HH, et al: VP22 enhanced intercellular trafficking of HSV thymidine kinase reduced the level of ganciclovir needed to cause suicide cell death. *J Gene Med* 3:145-152, 2001.
70. NORMAND N, VAN LEEUWEN H, O'HARE P: Particle formation by a conserved domain of the herpes simplex virus protein VP22 facilitating protein and nucleic acid delivery. *J Biol Chem* 276:15042-15050, 2001.
71. WILLS KN, ATENCIO IA, AVANZINI JB, et al: Intratumoral spread and increased efficacy of a p53-VP22 fusion protein expressed by a recombinant adenovirus. *J Virol* 75:8733-8741, 2001.
72. BARBÉ-TUANA FM, MACHADO DC, SANTOS DS, et al: Vacina de DNA como ferramenta na indução de tolerância imunológica em transplante de órgãos (abstract). *J Bras Nefrol* 22(Suppl 3):30, 2000.
73. BARBÉ-TUANA F, MACHADO DC, SANTOS DS, et al: DNA recombinante VP22-KB – uma ferramenta em potencial na indução de tolerância imunológica em transplante de órgãos. IX Congresso Brasileiro de Transplante de órgãos, Vitória, ES, Brasil, 2001.
74. WOOD KJ: Potential of gene transfer in transplantation. *Transplant Proc* 31:1814-1816, 1999.

*Os autores agradecem a contribuição da Profa. Denise Machado, da PUCRS, para a concretização deste trabalho.*

## TRANSFUSÃO E TRANSPLANTE - EVOLUÇÃO DO ALOENXERTO RENAL

Maria Margarida Galvão  
Ieda Maria Longo  
Zulma Fernandes Peixinho



### INTRODUÇÃO

Transfusão de sangue alogênico resulta na infusão, no receptor, de grande quantidade de proteínas estranhas (aloantígenos), as quais se apresentam associadas à superfície celular e sob forma solúvel. Tais aloantígenos, que têm as moléculas HLA (*antígenos leucocitários humanos*) como o principal exemplo no homem, são os responsáveis pelo fenômeno de rejeição de aloenxertos, ativando as células do sistema imunológico do receptor que passam a atuar, direta ou indiretamente, contra as células do enxerto e/ou do sangue transfundido. Contudo, a persistência desses aloantígenos na circulação do receptor, principalmente por meio de transfusões sangüíneas, pode propiciar condições que permitem o desenvolvimento de mecanismos inibitórios (regulação negativa) da resposta imunológica, ainda não bem definidos mas referidos como *imunomodulação associada à transfusão de sangue alogênico (TRIM)*<sup>1</sup>. Além disso, a natureza e o potencial funcional dos componentes celulares e de outros constituintes protéicos presentes em tais transfusões podem ser cruciais para a iniciação e/ou perpetuação do efeito imunomodulador.

O efeito protetor de transfusões de sangue, na sobrevida de transplantes foi evidenciado na década de 1970 quando Opelz e Terasaki<sup>3</sup> relataram, em estudo retrospectivo, maior sobrevida de aloenxerto renal em pacientes previamente politransfundidos<sup>2,3</sup>. Esse estudo foi aceito e implantado, no início dos anos 80, em muitos centros de transplante no mundo<sup>4</sup>, visando à prevenção de rejeição de aloenxerto renal. Tal abordagem foi abandonada com o surgimento da ciclospori-

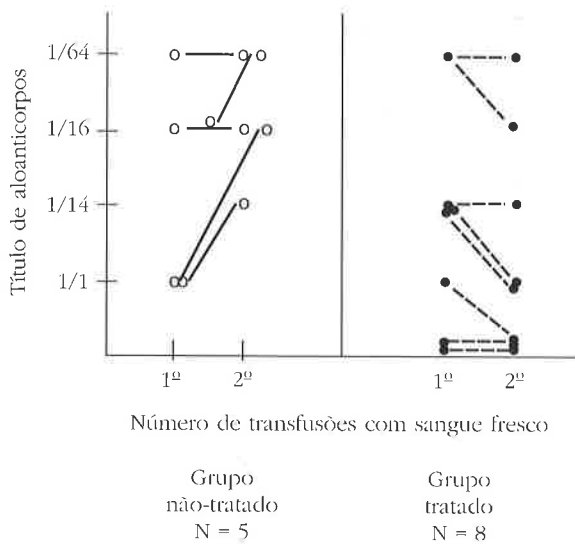
na, mas evidências recentes indicam que o efeito benéfico de transfusões alogênicas prévias pode ser aparente mesmo em receptores de aloenxerto renal sob terapia imunossupressora atual<sup>5</sup>.

### NOSSA EXPERIÊNCIA

As transfusões com sangue total, entretanto, podem sensibilizar muitos pacientes, tornando o transplante impossível pelo desenvolvimento de aloanticorpos específicos (*crossmatch* positivo). Com o objetivo de reduzir a imunogenicidade do produto a ser transfundido, iniciamos nossa investigação transfundindo três unidades de sangue total envelhecido (armazenado sob refrigeração), em macacos *Rhesus*, obtidas de um único doador alogênico e administradas quinzenalmente, e demonstrando redução no nível de formação de aloanticorpos que se mostrou dependente do período de tempo de armazenagem de cada uma das unidades de sangue<sup>6</sup>. O potencial de resposta de aloanticorpos específicos manteve-se reduzido após desafio com duas transfusões de sangue fresco em macacos *Rhesus* imunossuprimidos com azatioprina e previamente tratados com três transfusões do mesmo sangue envelhecido por quatro semanas (Fig. 31.1)<sup>7</sup>.

A seguir, investigamos se transfusões de sangue envelhecido poderiam propiciar diminuição da resposta de anticorpos a aloantígenos em seres humanos. Para isso, 24 pacientes que estavam sendo preparados para transplante renal de doador não-relacionado foram tratados com três transfusões de 200mL de sangue armazenado por quatro semanas a 4°C, coletado em CPD-A1 e obtido do futuro doador do enxerto (grupo 1), ad-





**Figura 31.1** – Nível de aloanticorpos específicos após duas transfusões de sangue fresco no soro de animais previamente tratados com três transfusões de sangue armazenado por quatro semanas, comparativamente ao nível observado no soro de animais sem tratamento prévio, por meio do teste de microlinfocitotoxicidade.

ministradas, respectivamente, 45, 30 e 15 dias antes da avaliação sorológica pré-transplante. O nível de sensibilização (aloanticorpos específicos) foi significativamente mais baixo nesses pacientes (4,1%) quando comparado com os níveis observados em dois grupos controles: 32 pacientes (34,3%) que receberam três transfusões de sangue fresco de doador específico (grupo 2) e 18 pacientes (16,6%) com o mesmo tratamento do grupo 2 mas sob terapia imunossupressora com azatioprina (grupo 3 – grupo 1 x grupo 2,  $p = 0,006$ ; grupo 1 x grupo 3,  $p = 0,297$ ) (Tabela 31.1)<sup>8</sup>.

**Tabela 31.1** – Análise comparativa do índice de sensibilização alogênica entre pacientes tratados com transfusão de sangue armazenado e pacientes tratados com transfusão de sangue fresco na presença e ausência de terapia imunossupressora, por meio do teste de microlinfocitotoxicidade.

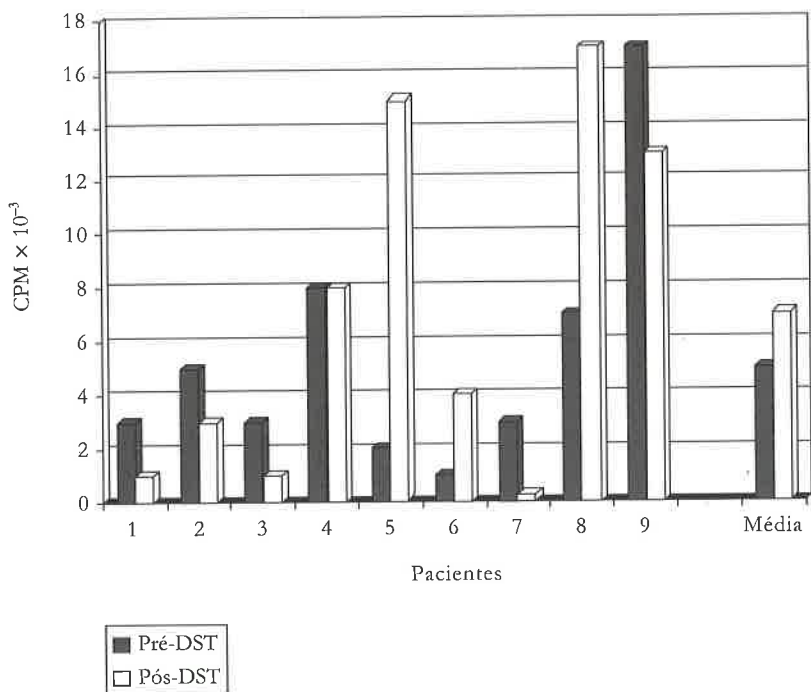
	Nº de pacientes	Doador	Aloanticorpos específicos pós-transfusão	Índice de sensibilização alogênica
Grupo 1	24	NR	1	4,1%
Grupo 2	32	NR	11	34,3%
Grupo 3	18	R 5 NR 13	3	16,6%

Teste exato de Fischer: nível de significância  $< 0,05$ ; grupo 1 x grupo 3,  $p = 0,297$ .

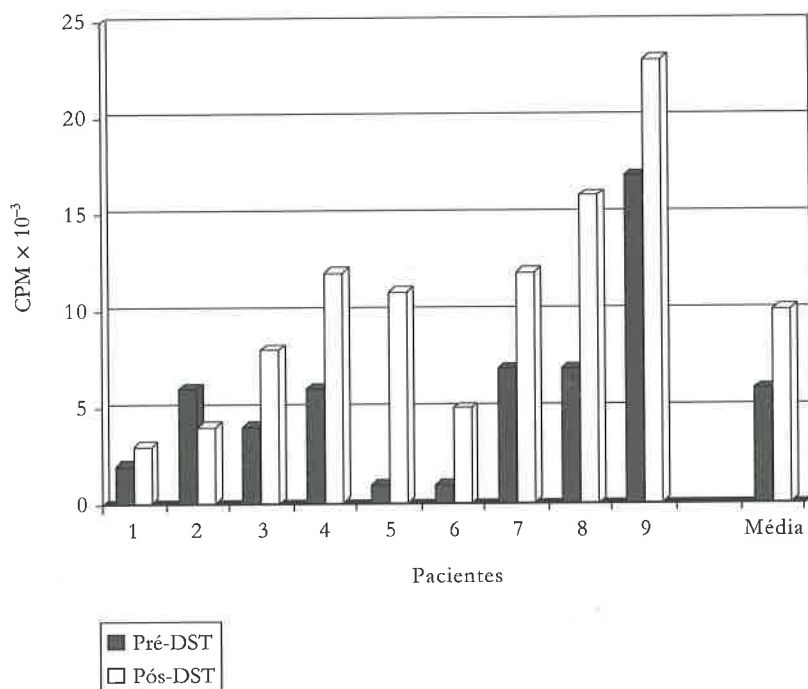
R = relacionado; NR = não-relacionado.

A resposta proliferativa de linfócitos do receptor diante das células do doador foi, então, avaliada *in vitro*, por meio da reação de cultura mista de linfócitos (MLC), 15 dias após a última transfusão administrada em nove pacientes aguardando transplante renal e tratados com três unidades de sangue total de doador específico (DST – *donor-specific transfusion*) armazenado por quatro semanas. Os resultados revelaram que a reação realizada na presença de soro específico do paciente (soro autólogo) (Fig. 31.2), diferentemente de soro humano normal (Fig. 31.3), mostrou-se associada à diminuição de resposta de linfócitos T em 66,6% (6/9) dos pacientes, sugerindo o desenvolvimento de fatores séricos inibitórios decorrentes de tais transfusões, que poderiam favorecer a sobrevida de aloenxerto posterior<sup>9</sup>.

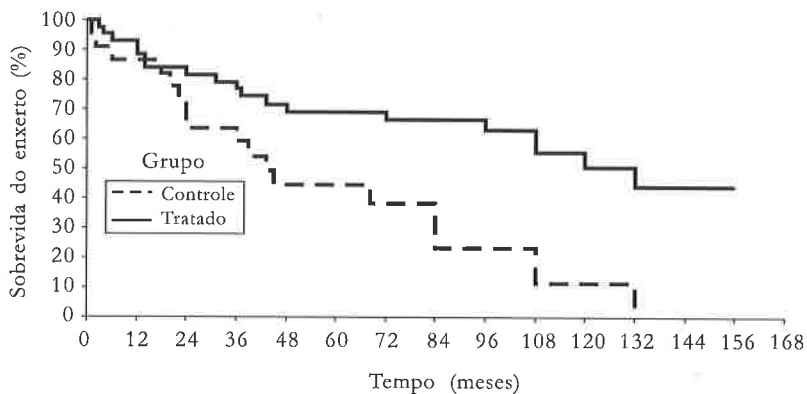
A possibilidade de aumento da sobrevida de aloenxerto, por meio de interferência na resposta imunológica alogênica propiciada pelo tratamento prévio com sangue armazenado, foi analisada em 44 pacientes aguardando transplante renal de doador não-relacionado, os quais foram preparados com três transfusões de sangue envelhecido por quatro semanas, obtidas de um único doador e administradas, respectivamente, 49, 34 e 19 dias antes do transplante: 37 desses pacientes receberam o enxerto do mesmo doador de sangue (não-relacionado), e os demais de um doador cadáver ou de outro doador vivo não-relacionado. O grupo controle foi constituído de 23 pacientes que receberam transplante de rim de doador não-relacionado, sem tratamento prévio com sangue envelhecido. Nos períodos de 5 e 10 anos após o transplante, respectivamente, a evolução do aloenxerto nesses dois grupos de pacientes foi comparada com relação à incidência e à reversibilidade de crises de rejeição, sobrevida do enxerto e do paciente, tipos de terapia imunossupressora empregada e incidência de tumor e de infecção. A evolução dos pacientes transplantados que receberam transfusões de sangue envelhecido, específicas ou não do doador do enxerto, foi semelhante aos 5 e 10 anos pós-transplante (PT), mas melhor do que a do grupo controle. Os dois grupos de pacientes mostraram-se semelhantes na incidência e na reversibilidade de crises de rejeição durante os primeiros 60 dias PT. Entretanto, as taxas de sobrevida do enxerto após 5 e 10 anos do transplante foram, respectivamente, de 69% e 50% para o grupo tratado, e de 39,8% e 22% para o grupo controle (Fig. 31.4), e as taxas de sobrevida do paciente nesses mesmos períodos de tempo PT foram, respectivamente, de 85% e 73% para o grupo tratado, e de 57,5% e 24% para o grupo controle (Fig. 31.5). Perda de enxerto por rejeição



**Figura 31.2** – Resposta *in vitro* do receptor ao doador antes e depois da transfusão de sangue de doador específico (DST) armazenado por quatro semanas, avaliada em cultura mista de linfócitos unidirecional na presença de soro autólogo (CPM pré x pós:  $p < 0,07$ ).

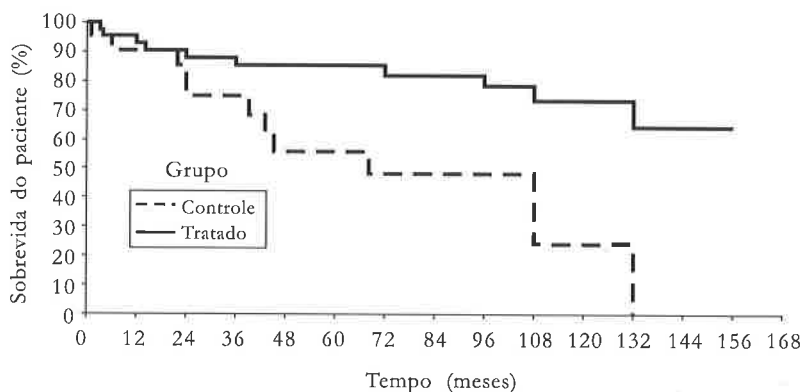


**Figura 31.3** – Resposta *in vitro* do receptor ao doador antes e depois da transfusão de sangue de doador específico (DST) armazenado por quatro semanas, avaliada em cultura mista de linfócitos unidirecional na presença de soro humano normal (CPM pré x pós:  $p < 0,05$ ).



Teste "long rank",  $p = 0,002$

**Figura 31.4** – Curva atuarial de sobrevida do enxerto no grupo de 44 pacientes submetidos, no período pré-transplante renal imediato, a três transfusões de sangue armazenado por quatro semanas, e no grupo de 23 pacientes transplantados sem transfusão prévia de sangue armazenado.



Teste "long rank",  $p = 0,0029$

**Figura 31.5** – Curva atuarial de sobrevida do paciente no grupo de 44 pacientes submetidos, no período pré-transplante renal imediato, a três transfusões de sangue armazenado por quatro semanas, e no grupo de 23 pacientes transplantados sem transfusão prévia de sangue armazenado.

foi significativamente maior no grupo não-tratado, o qual também necessitou de imunossupressão mais intensa: 39 dos 44 pacientes do grupo tratado receberam somente azatioprina e prednisona (terapia dupla), mas 18 dos 23 pacientes do grupo controle receberam também tratamento com ciclosporina A (terapia tripla) durante o período PT (Tabela 31.2)<sup>10</sup>. Todavia, o grupo tratado revelou maior incidência de infecção (72,75%,  $p = 0,001$ ) e de tumores (25%,  $p = 0,04$ ), com tendência ao aparecimento mais precoce de tumor primário, sugestivo da ação de fatores inespecíficos produzidos pelas transfusões de sangue envelhecido que podem modular a resposta imune e colaborar com a imunossupressão.

Dez anos após o transplante, foi feita a avaliação da imunidade celular *in vivo* e *in vitro* em 10 dos 37 pacientes que receberam o aloenxerto renal do doador específico das transfusões, os quais apresentavam função renal normal. O estudo *in vitro* envolveu contagem periférica de células T CD4+ e CD8+, determinação da relação CD4/CD8 e estimulação de linfócitos T com o mitógeno fito-hemaglutinina (PHA). Na avaliação *in vivo*, foram realizados testes cutâneos (hipersensibilidade do tipo tardio – DTH) diante de sete antígenos comuns. Relação CD4/CD8 positiva (maior do que 1,0) e número absoluto de linfócitos T CD4+ superior a 700 células/mm<sup>3</sup> foram observados em 9 dos 10 pacientes. A resposta

**Tabela 31.2** – Comparação de parâmetros relacionados à evolução do transplante entre 37 portadores de aloenxerto renal de doador vivo não-relacionado e previamente tratados com três transfusões de sangue do doador específico armazenado por quatro semanas, e 23 portadores de aloenxerto renal de doador vivo não-relacionado sem tratamento prévio com transfusão de sangue armazenado.

	Grupo tratado N = 37	Grupo controle N = 23	Valor de p
Nº de pacientes que apresentaram uma ou mais crises de rejeição precoce	17 (45,9%)	15 (65,2%)	NS
Nº de crises revertidas dentre o total de crises precoces	24/25 (96,0%)	22/26 (84,6%)	NS
Nº de pacientes que apresentam rejeição tardia	6 (16,2%)	10 (43,4%)	0,0432
Nº de perdas do enxerto devido à rejeição	30 (8,1%)	10 (43,4%)	0,0026
Esquema imunossupressor duplo	34 (91,8%)	5 (21,7%)	0,0001
Esquema imunossupressor triplo	3 (8,1%)	18* (78,2%)	0,015

Teste exato de Fisher e teste do quiquadrado, nível de significância  $p < 0,05$ .

NS = não-significante.

\*Dois dos 18 pacientes receberam terapia quádrupla.

proliferativa à PHA mostrou-se normal em sete pacientes e diminuída nos outros três, na presença de soro humano normal, mas não de soro autólogo, na cultura de linfócitos (Tabela 31.3). Contudo, todos os testes cutâneos realizados revelaram-se negativos, refletindo anergia em todos os pacientes.

Sabe-se que a presença de leucócitos no material sanguíneo transfundido é necessária para o desenvolvimento do efeito benéfico de transfusões de sangue armazenado na sobrevida de aloenxerto renal. A análise da preparação celular obtida de unidades seriadas de sangue humano armazenado sob refrigeração por um período mínimo de três dias revelou rápida perda de linfócitos T, granulócitos e plaquetas, com preservação de monócitos e linfócitos B, que são células apresentadoras de antígeno (APC)<sup>11</sup>. Contudo, a capacidade co-estimulatória de leucócitos não é mais observada no 14º dia de armazenagem, e a transfusão de tal sangue poderia, então, propiciar ausência de resposta funcional (anergia clonal) em subpopulações de células T do receptor<sup>12</sup>. Portanto, o efeito protetor na sobrevida de aloenxerto renal propiciado por transfusões prévias de sangue armazenado poderia ser devido a um estado anérgico induzido em células T alorreativas durante o período do tratamento transfusional. Após o transplante renal do mesmo doador do sangue (ou de um outro doador de enxerto que apresenta aloantígenos de reatividade cruzada ou estruturas polimórficas em comum com aloantígenos do doador das transfusões), os linfócitos T do receptor poderiam não mais res-

ponder de maneira eficiente por meio da via direta da resposta alogênica, facilitando o desenvolvimento de imunossupressão específica e a sobrevida do aloenxerto.

Recentemente, foi relatado que leucócitos armazenados sob refrigeração por mais de quatro dias são incapazes de reexpressar moléculas proteicas de superfície celular (moléculas CD – *clusters of differentiation*) e de reconstituir suas vias de sinalização quando submetidos a 37°C, sendo tais alterações irreversíveis resultantes de regulação negativa permanente de sua síntese proteica<sup>13</sup>. Assim, a administração intravenosa repetida de leucócitos do doador previamente armazenados, putativamente bloqueados para a expressão de moléculas HLA (baixa concentração de aloantígenos), poderia constituir importante fator que favorece tolerância imunológica (anergia clonal) também em linfócitos T, respondendo por meio da via indireta da resposta imunológica alogênica.

Mediadores da resposta inflamatória inespecífica poderiam também contribuir para a diminuição da resposta ao aloenxerto em pacientes tratados, antes do transplante, com DST armazenadas. Evidência atual tem associado a administração de DST à produção diminuída de citocinas de padrão Th1, e facilitada de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), dentro do enxerto, levando à redução da ativação imunológica local e sistêmica, o que inclui inibição do desenvolvimento de linfócitos T citotóxicos (CTL) específicos<sup>14</sup>. A PGE<sub>2</sub> atua modulando a capacidade de produção de IL-12 por células dendríticas (DC), desde o início de seu

**Tabela 31.3** – Avaliação da imunidade celular *in vitro* por meio da determinação do número absoluto de linfócitos T CD4+ e T CD8+ e da relação CD4+/CD8+ no sangue periférico, e do índice de blastogênese em cultura de linfócitos com PHA, em 10 portadores de aloenxerto renal de doador vivo não-relacionado e previamente tratados com três transfusões de sangue do doador específico armazenado por quatro semanas, avaliados no intervalo de 5 a 10 anos após o transplante.

Paciente/ Número	Leucócitos Células/mm <sup>3</sup>	Linfócitos Células/mm <sup>3</sup>	Linfócitos CD4+ Células/mm <sup>3</sup>	Linfócitos CD8+ Células/mm <sup>3</sup>	Relação CD4+/CD8+	Índice de estimulação com PHA
1	7.000	1.680	924	454	2,0	50
2	4.500	1.845	885	516	1,7	58
3	7.700	2.002	800	560	1,4	63
4	7.000	1.470	757	711	1,0	70
5	12.900	2.838	1.368	1.469	0,9	10
6	9.500	3.895	1.402	1.169	1,2	52
7	6.300	2.016	927	524	1,8	22
8	7.400	1.480	725	355	2,0	4
9	13.950	976	390	244	1,6	22
10	9.000	2.160	756	604	1,2	13
$\bar{X}$ + SD	8.525,0 ± 27.83,81	2.036,20 ± 776,68	893,0 ± 285,31	660,3 ± 357,35	1,48 ± 0,38	36,4 ± 23,32

$\bar{X}$  + SD = média + desvio-padrão.

desenvolvimento até os estágios finais de maturação, levando à formação de DC efetoras polarizadas, do tipo 2, as quais produzem quantidades reduzidas de IL-12 após interação com linfócitos T *helper* (Th) e induzem desvio na produção de citocinas para o padrão Th2 em células Th *naïve*<sup>15</sup>. Além disso, a inibição da expressão de IL-12 e IL-18 em aloenxerto hepático de rato<sup>16</sup> e a presença de infiltrado linfocitário de padrão Th2 em tal aloenxerto<sup>17</sup> têm sido associadas com bloqueio na resposta imunológica induzido por DST.

A inibição da síntese de citocinas Th1 (pró-inflamatórias), com produção concomitante de citocinas Th2 (anti-inflamatórias) propiciada pela interação de células do receptor com APC funcionalmente debilitadas do sangue armazenado transfundido e/ou pela produção aumentada de PGE<sub>2</sub> decorrente de DST previamente armazenadas, poderia explicar tanto o efeito inibitório pós-DST observado quando soro autólogo, mas não soro de indivíduo normal. Este foi adicionado às reações de MLC em nossos experimentos, como o putativo estado altamente imunossupressor atingido no período pós-transplante seguido de tais transfusões, que poderia ter levado à maior incidência de infecção e de malignidades *de novo* em nossos pacientes, especialmente de tumores espontâneos de origem epitelial.

A armazenagem de preparações sangüíneas poderia também propiciar maior concentração de

moléculas potencialmente ativas sob forma solúvel, tais como moléculas HLA classes I e II e moléculas ligante de Fas, que poderiam induzir, *in vivo*, o efeito imunomodulador observado *in vitro*<sup>18</sup>. Sabendo-se que a citocina IL-2 não é produzida por linfócitos T anérgicos, o efeito protetor de transfusões prévias com sangue armazenado não deve implicar deleção clonal de linfócitos T por meio de AICD (morte celular induzida por ativação). Além disso, a ativação de células T regulatórias de fenótipo CD4+ e/ou CD8+, induzida por transfusões sangüíneas antes do transplante<sup>19,20</sup>, parece ser dependente de compatibilidade parcial entre o MHC (complexo principal de histocompatibilidade) do receptor e do doador de sangue<sup>21</sup>, mas tal ativação poderia eventualmente ocorrer na vigência de reatividade cruzada entre os aloantígenos envolvidos.

Embora não exista evidência clínica suficiente para indicar o uso de DST armazenada na indução de tolerância a aloenxerto, foi recentemente sugerido que a composição dos leucócitos de uma transfusão precedendo o transplante<sup>22</sup> e o período de tempo de armazenagem do sangue antes da transfusão<sup>23</sup> poderiam afetar de maneira diferencial seu potencial imunogênico ou tolerogênico. O emprego de componentes sangüíneos envelhecidos em situações clínicas específicas tem sido proposto para propiciar imunossupressão, indução de anergia e apoptose<sup>18</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BLAJCHMAN MA: Allogeneic blood transfusions, immunomodulation and postoperative bacterial infection: do we have the answers yet? *Transfusion* 37:121-125, 1997.
2. OPELZ G, SENGAR DP, MICKEY MR, et al: Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplant Proc* 5:253-259, 1973.
3. OPELZ G, TERASAKI PI: Improvement of kidney-graft survival with increased numbers of blood transfusions. *N Engl J Med* 299:799-803, 1978.
4. KIRSCHENBAUM AM, SCHANZER H: Blood transfusions and kidney transplantation: review of controversies. *Mt Sinai J Med* 50:393-397, 1983.
5. OPELZ G, VANRENTERGEHM Y, KIRSTE G, et al: Prospective evaluation of pretransplant blood transfusions in cadaver kidney recipients. *Transplantation* 63:964-967, 1997.
6. OH JH, McCLURE HM, GALVÃO MM: Comparison of immunogenicity of fresh and stored blood: a study in Rhesus monkeys. *Transplantation* 33:198-200, 1982.
7. GALVÃO MM, TUTTLE Jr EP, OH JH, et al: Lymphocytotoxic donor-specific response to fresh and stored blood: an experiment in immunosuppressed Rhesus monkeys. *Int Urol Nephrol* 16:253-257, 1984.
8. GALVÃO MM, GERBASE DE LIMA M, PERSOLE LB, et al: Diminuição do índice de sensibilização com transfusão de sangue armazenado doador específico. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo* 42:305-307, 1987.
9. LIEBER SR, GALVÃO MM, GERBASE DE LIMA M, et al: Effect of donor-specific stored blood transfusion on mixed lymphocyte culture and its inhibition by serum. *Urol Panamerican* 11:27-28, 1999.
10. GALVÃO MM, PEIXINHO ZF, MENDES NF, et al: Stored blood – an effective immunosuppressive method for transplantation of kidneys from unrelated donors. An 11-year follow-up. *Braz J Med Biol Res* 30:727-734, 1997.
11. LIGHT JA, METZ S, ODDENINO K, et al: Fresh versus stored blood in donor specific transfusions. *Transplant Proc* 14:296-301, 1982.
12. MINCHEFF MS, MERYMAN HT: Blood transfusion, blood storage and immunomodulation. *Immunol Invest* 24:303-309, 1995.
13. CHANG H, VORALIA M, BALI M, et al: Irreversible loss of donor blood leukocyte activation may explain a paucity of transfusion-associated graft-versus-host disease from stored blood. *Br J Haematol* 111:146-156, 2000.
14. KOGA S, LUKE PP, SPECHT SM, et al: Inhibition of the allograft response by donor specific blood transfusion: association with reduced local TH1 cytokines and nitric oxide but enhanced prostaglandin E<sub>2</sub> production. *Transplantation* 70:1788-1796, 2000.
15. KALINSKI P, HILKENS CMU, WIERENGA EA, et al: T-cell priming by type-1 and type-2 polarized dendritic cells: the concept of a third signal. *Immunol Today* 20:561-567, 1999.
16. YAMAGUCHI Y, MATSUMURA F, LIANG J, et al: Reduced interleukin-12, interleukin-18, and interferon-gamma production with prolonged rat hepatic allograft survival after donor-specific blood transfusion. *Dig Dis Sci* 45:2429-2435, 2000.
17. OKABE K, YAMAGUCHI Y, TAKAI E, et al: CD45RC gamma-delta T-cell infiltration is associated with immunologic unresponsiveness induced by prior donor-specific blood transfusion in rat hepatic allografts. *Hepatology* 33:877-886, 2001.
18. SMIT SIBINGA CT: Immune effects of blood transfusion. *Curr Opin Hematol* 6:442-445, 1999.
19. QUIGLEY RL, WOOD KJ, MORRIS PJ: Transfusion induces blood donor-specific suppressor cells. *J Immunol* 142:463-470, 1989.
20. VIGNES C, CHIFFOLEAU E, DOUILLARD P, et al: Anti-TCR-specific DNA vaccination demonstrates a role for a CD8+ T cell clone in the induction of allograft tolerance by donor-specific blood transfusion. *J Immunol* 165:96-101, 2000.
21. NIIMI M, ROELEN DL, WITZKE O, et al: The importance of H2 haplotype sharing in the induction of specific unresponsiveness by pretransplant blood transfusions. *Transplantation* 69:411-417, 2000.
22. WEINREICH SS, REMMERSWAAL EB, LAPORT R, et al: Variable leukocyte composition of red blood cell concentrates prepared in top-bottom systems: possible implications for pre-transplant blood transfusion. *Vox Sang* 79:83-86, 2000.
23. FIEBIG E, HIRSCHKORN DF, MAINO VC, et al: Assessment of donor T-cell function in cellular blood components by the CD69 induction assay: effects of storage,  $\gamma$  radiation, and photochemical treatment. *Transfusion* 40:761-770, 2000.

## EVOLUÇÃO A LONGO PRAZO DO DOADOR DE RIM

Yvoty Alves dos Santos Sens

Luiz Antonio Miorin

Pedro Jabur



### INTRODUÇÃO

Atualmente, o transplante renal é considerado a modalidade preferencial de tratamento da insuficiência renal crônica terminal. Entretanto, não há disponibilidade suficiente de órgãos de doadores cadáveres para aqueles que o necessitam. Nos Estados Unidos, a lista de candidatos a transplante renal vem aumentando continuamente, quase que exponencialmente, e muitos morrem enquanto esperam o transplante renal<sup>1</sup>. No Brasil, dados do censo de 2000 da Sociedade Brasileira de Nefrologia mostram que havia 20.240 pacientes com insuficiência renal crônica em diálise aguardando transplante renal, e segundo o Registro Brasileiro de Transplantes foram realizados 2.290 transplantes renais (967 com rins de doadores cadáveres e 1.323 com doadores vivos), de janeiro a setembro de 2001<sup>2-4</sup>.

A utilização de rins de doadores vivos geneticamente relacionados tem sido motivada pela carência de órgãos de doador cadáver e pela sobrevida mais longa do paciente e do enxerto renal quando comparada com rins de doador cadáver<sup>5,6</sup>. A doação de um órgão é um dos gestos mais belos de fraternidade entre seres humanos, sendo necessário que os riscos para o doador sejam mínimos, tanto durante a cirurgia, quanto no período pós-operatório imediato e tardio. A mortalidade associada com a doação de rim é muito pequena, 0,03%<sup>7,8</sup>, e a morbidade pós-operatória imediata é de 1,45 a 2%<sup>9,10</sup>. Outros autores, analisando número significativo de doadores, encontraram 0,23% que apresentaram risco de morte ou complicações debilitantes permanentes<sup>8</sup>. Há pouca controvérsia sobre os riscos de

mortalidade e morbidade a curto prazo, porém há maior diversidade de opinião sobre os riscos a longo prazo do doador de rim.

Há diversos estudos que avaliam a função renal do doador vivo a longo prazo, e muitos deles mostram que a função do rim remanescente é suficiente e normal, embora alguns desenvolvam hipertensão arterial<sup>7,11-14</sup>. Nestes estudos a longo prazo, geralmente o número de doadores é reduzido, e nem todos são avaliados pela dificuldade de acompanhamento, o que pode influenciar a análise dos resultados finais.

### SOBREVIDA A LONGO PRAZO

Fehrman-Ekholm et al. analisaram, retrospectivamente, a sobrevida e as causas de morte de 430 doadores de rim na Suécia entre 1964 e 1994<sup>15</sup>. Após 20 anos de seguimento, 85% dos doadores estavam vivos, enquanto a sobrevida esperada para a população geral foi de 66%. Quarenta e um doadores haviam falecido entre 15 meses e 31 anos após a doação. As causas de morte foram semelhantes àquelas da população em geral: doenças cardiovasculares e neoplasias. Os autores concluem que a doação de rim não parece constituir risco a longo prazo, e consideram que a melhor sobrevida dos doadores comparada com a população geral é provavelmente consequência do processo de avaliação clínica e laboratorial a que o doador é submetido previamente à doação.

### FUNÇÃO RENAL E PRESSÃO ARTERIAL

Após a nefrectomia, ocorrem alterações funcionais compensatórias no rim remanescente. A fil-

tração glomerular e o fluxo sanguíneo renal aumentam para aproximadamente 70% do valor basal dentro de sete dias<sup>16-18</sup>. Teoricamente, essa hiperfiltração compensatória em rim único poderia levar à esclerose glomerular progressiva e à insuficiência renal<sup>19</sup>. Anderson et al. compararam a sobrevida estimada da população da Dinamarca, com a sobrevida de 232 pacientes que haviam sido submetidos a nefrectomia por doença renal unilateral (seguimento de 2 meses a 26 anos), e verificaram que, se o rim remanescente era normal, a sobrevida foi similar<sup>20</sup>.

Laskow et al. avaliaram 121 indivíduos que haviam sido doadores de rim entre 1968 e 1991<sup>21</sup>. Eles foram divididos em quatro grupos com base no tempo de doação: grupo A, de 1968 a 1973; grupo B, de 1974 a 1978; grupo C, de 1979 a 1983; grupo D, de 1984 a 1988. No período pré-operatório, a média da pressão arterial e os valores da creatinina e uréia séricas foram similares nos quatro grupos. Apesar da diferença de tempo de seguimento, os valores da creatinina e uréia séricas não diferiram significativamente nos quatro grupos. A pressão arterial média foi significativamente maior no grupo A, quando comparada com a do grupo D, mas esse aumento foi o esperado para a idade mais avançada.

Haberal et al. estudaram randomicamente 102 doadores de rim, com seguimento médio de 10,2 anos (8 meses a 22 anos)<sup>22</sup>. Não há diferença entre a média no período pré-operatório e no seguimento dos valores da creatinina sérica, depuração de creatinina e média da pressão arterial. Quatro doadores (3,9%) apresentaram proteinúria de 24 horas acima de 0,1g. Nove doadores (8,8%) desenvolveram hipertensão arterial que necessitou de tratamento anti-hipertensivo, e não houve diferença na idade média do grupo com hipertensão arterial, comparada com a idade do grupo sem hipertensão.

Na Santa Casa de São Paulo, a análise prospectiva das repercussões a longo prazo sobre a pressão arterial, a função renal e a excreção de proteínas urinárias em 32 doadores de rim, com idade atual de  $43,5 \pm 9$  anos e após seguimento de  $7 \pm 5$  anos, mostrou que a média da depuração de creatinina foi de  $91,5 \pm 28,5 \text{ mL/min/1,73m}^2$ , 4 doadores (12,5%) desenvolveram pressão arterial maior que 140/90mmHg e 1 (3,1%) apresentou proteinúria de 24 horas de 1,1g. Em 15 doadores normotensos, foi avaliado o padrão circadiano da pressão arterial e o índice de massa do ventrículo esquerdo pela ecocardiografia após, em média, 7,2 anos (1,5 a 16 anos) da nefrectomia. Oitenta e sete por cento (13/15) apresentou decréscimo fisiológico noturno da pressão arterial e índice de

massa de ventrículo esquerdo normal, os restantes (2/15), sem decréscimo fisiológico noturno da pressão arterial, já apresentavam aumento do índice de massa de ventrículo esquerdo<sup>23</sup>.

Poucos trabalhos na literatura avaliam a evolução de doadores renais após 20 anos ou mais. Goldfarb et al. analisaram 70 doadores renais após 25 anos e verificaram que a creatinina sérica e a pressão arterial sistólica foram significativamente maiores quando comparadas com os valores pré-nefrectomia, embora ainda dentro dos valores normais<sup>24</sup>. A depuração de creatinina diminuiu para 72% dos valores anteriores à doação renal. A incidência de hipertensão arterial foi comparável àquela esperada para a idade na população em geral. Dezenove por cento dos doadores apresentavam proteinúria de 24 horas maior que 0,15g, sendo em 7% deles maior que 0,8g, mas sem consequências clínicas. Os autores concluíram que a função renal foi bem preservada após 25 anos e que doadores com proteinúria leve a limítrofe antes da doação possam representar um subgrupo de risco para desenvolver proteinúria significativa 20 anos ou mais após a doação.

Papalois e Matas analisaram 57 doadores renais com idade média de 61 anos na ocasião da avaliação e tempo de seguimento de 23,7 anos, e compararam com seus irmãos com idade média de 58 anos que não haviam sido doadores<sup>25</sup>. Os valores de creatinina e uréia séricas, da depuração de creatinina e da pressão arterial média foram semelhantes entre os doadores e seus irmãos. Do mesmo modo, não houve diferença entre os doadores e seus irmãos na necessidade de utilização de drogas anti-hipertensivas (32 *versus* 44%) e na presença de proteinúria (23% *versus* 22%).

Bia et al. analisaram 2.201 doadores vivos de 173 centros de transplante, que haviam doado os rins em um período de 25 anos (1967 a 1992) e identificaram 15 doadores que desenvolveram doença renal posteriormente, 11 dos quais com insuficiência renal crônica terminal<sup>8</sup>. Todos haviam feito avaliação completa antes da doação. Desse, um apresentou fibrose retroperitoneal não detectada na avaliação inicial; oito, doença renal de novo (quatro pacientes) ou síndrome nefrótica dois a seis anos após a doação (quatro pacientes, tendo como causa provável a hiperfiltração); e os 6 restantes, síndrome nefrótica ou insuficiência renal terminal 10 a 20 anos após a doação, sem causa determinada por biópsia renal. Em outro estudo, com número significativo de doadores acompanhados por mais de 20 anos após a doação renal, não foi identificado nenhum doador com insuficiência renal<sup>7</sup>.



Assim, até o momento, os trabalhos sugerem que o doador de rim raramente desenvolve doença renal, sendo que a incidência não é maior que a esperada para a população em geral.

#### INFLUÊNCIA DA IDADE, SEXO E RAÇA NA EVOLUÇÃO A LONGO PRAZO

Para verificar a influência da idade do doador, na filtração glomerular compensatória pós-nefrectomia, Velosa et al. avaliaram a depuração de inulina ou de  $^{125}\text{I}$  iotalamato de doadores com idade entre 51 e 70 anos e compararam com doadores mais jovens, com idade entre 20 e 35 anos<sup>26</sup>. Verificaram que, seis meses após a nefrectomia, a filtração glomerular foi semelhante entre os dois grupos, respectivamente  $65 \pm 8\%$  versus  $68 \pm 8\%$  do valor pré-nefrectomia, sendo diretamente relacionada aos valores da filtração glomerular pré-nefrectomia e inversamente proporcional à idade. Concluíram que a filtração glomerular residual em doadores até 70 anos de idade é satisfatória se a filtração glomerular pré-nefrectomia for maior que  $70\text{mL}/\text{min}/\text{m}^2$ . O sexo não teve influência. Para o receptor, a sobrevida do enxerto renal a longo prazo pode ser inferior, considerando que rins de doadores mais idosos potencialmente possam ter maior suscetibilidade à lesão isquêmica e ao desenvolvimento de glomerulosclerose relacionada à idade<sup>27,28</sup>.

Em 87% de 402 doadores de rim, com idade média de 61 anos na ocasião da avaliação e tempo de seguimento médio após doação de 12 anos, a filtração glomerular estimada foi de 72% do valor esperado para a idade, e a relação estimada pela prevista não mostrou nenhuma relação com o tempo de doação, sugerindo que não há perda progressiva da função renal após nefrectomia<sup>29</sup>. Entretanto, cinco doadores apresentaram filtração glomerular inferior a  $30\text{mL}/\text{min}$ . Três desenvolveram doença renal, dos quais um estava em diálise, e em dois havia fatores hereditários para nefropatia. Hipertensão arterial ocorreu em 38%, e a prevalência de hipertensão arterial ajustada pela idade não foi diferente da população em geral. A proteinúria foi encontrada associada à hipertensão arterial e naqueles doadores com menor filtração glomerular. Em 3%, a proteinúria foi maior ou igual a  $1\text{g}/\text{L}$ , e em 9% menor que  $1\text{g}/\text{L}$ . Seis doadores desenvolveram diabetes tipo II, a despeito de o teste de tolerância à glicose ter sido normal previamente à doação. Os autores concluíram que, em média, a função renal remanescente de doadores de rim não deteriora mais rapidamente do que a esperada para a idade.

Goldfarb et al. não encontraram diferença na evolução do doador quanto ao sexo ou à idade (mais jovens ou com idade superior a 50 anos na ocasião da doação), na função renal ou presença sangüínea, após 25 anos da doação renal, embora a proteinúria tenha sido maior no sexo masculino<sup>24</sup>.

A influência da raça do doador tem sido pouco estudada. A avaliação de 30 negros americanos (10 do sexo masculino e 20 feminino) analisados após 10 anos da doação renal mostrou que, quando apropriadamente selecionados, a função renal é bem preservada, com depuração de creatinina média para o sexo masculino e feminino de  $74,6\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  e  $75,7\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ , respectivamente<sup>30</sup>. Um quarto dos doadores desenvolveu microalbuminúria, que se correlacionou com o aumento da pressão diastólica e da pressão arterial média. A maioria não apresentou decréscimo fisiológico noturno da pressão arterial.

#### GRAVIDEZ APÓS DOAÇÃO RENAL

As possíveis implicações da gravidez foram analisadas por Wrenshall et al. em 144 mulheres que haviam sido doadoras de rim<sup>31</sup>. Trinta e três haviam engravidado após a doação, com 45 gravidezes, sendo 77% de termo e sem intercorrências. As complicações durante a gravidez foram: abortos 13,3%, pré-eclâmpsia 4,4%, hipertensão gestacional 4,4%, proteinúria 4,4% e gravidez tubária 2,2%. Quatro das 45 gravidezes (incluindo os abortos) necessitaram de hospitalização pré-termo, resultando em morbidade total de 8,8%. Não foi relatada nenhuma anormalidade fetal, hipertensão, proteinúria ou alteração da função renal persistente. Nenhuma das complicações excederam o que tem sido relatado na população em geral. Houve 8,3% de casos de infertilidade comparada com a incidência mundial de 16,7%. Os autores concluem que a nefrectomia para doação renal não foi prejudicial para a evolução da gravidez ou de futuras gravidezes.

#### NEFRECTOMIA LAPAROSCÓPICA

Recentemente, tem sido utilizada a nefrectomia laparoscópica do doador, que tem como vantagens menor dor no pós-operatório e menor período de internação<sup>32</sup>. Embora estudos demonstrem que esse procedimento é seguro, mesmo em obesos considerados tecnicamente difícil, suas vantagens em comparação às cirurgias abertas necessitam ainda ser determinadas em relação à morbidade e à qualidade de vida a longo prazo do doador<sup>33</sup>.

Johnson et al. avaliaram a qualidade de vida de 524 doadores de rim, por meio de um questionário padronizado de avaliação psicossocial<sup>34</sup>. A grande maioria tinha excelente qualidade de vida, independente do tempo após doação. Quando questionado sobre sua saúde atual, 96,7% deles consideraram boa, muito boa ou excelente; 3,3%, regular; e 0%, má. Quatro por cento estavam insatisfeitos e arrependidos da doação, 8% consideraram a experiência muito estressante e 4% extremamente estressante. Doadores que haviam apresentado complicações perioperatórias e doadores do sexo feminino foram aqueles que consideraram a experiência mais estressante. A análise multivariada mostrou que doadores que provavelmente diriam que se fosse possível não doar novamente foram parentes que não eram de primeiro grau, e doadores cujo receptor havia falecido no primeiro ano após o transplante renal. Os autores concluíram que os resultados foram extremamente positivos e encorajadores para a realização de transplantes renais com doadores vivos.

Westlie et al., utilizando questionário padronizado, analisaram a qualidade de vida a longo prazo de 494 doadores vivos, após nefrectomia, em média 6,7 anos<sup>35</sup>. Para o “estado psicológico”, os doadores apresentaram uma avaliação melhor do que a população em geral, mas pior em relação a distúrbios relacionados ao sono. Para “sociabilidade”, não houve diferença com a população em geral, embora os doadores mostrassem uma relação mais próxima com outras pessoas. Em relação a “desconforto somático”, os doadores apresentaram menor número de doenças a longo prazo e melhores “funções físicas/ocupacionais”. Quanto à possibilidade de consentir novamente com a doação, 94% teriam provável ou definitivamente consentido, e 2,8% não dariam novamente. Os doadores cujos receptores haviam falecido foram testados separadamente, e os resultados foram iguais aos da população em geral, mas inferior aos outros doadores: 89,2% responderam que provável ou definitivamente dariam novamente e 5,4% não o fariam.

O efeito da doação no relacionamento familiar foi analisado por meio de questionário padronizado, por Jacobs et al., em 524 doadores<sup>36</sup>. Cinquenta e seis por cento disseram que as relações da família com o doador permaneceram as mesmas, 41% melhoraram e 3% pioraram. A relação com o receptor melhorou em 53% e piorou em 2%, com doadores não-relacionados ou irmãos. Oitenta e dois por cento dos doadores sentiram-

se mais próximos do receptor, mas 9% não. Quando o doador foi o cônjuge, a relação não mudou em 63%, melhorou em 29% e piorou em 8%.

Karrfelt et al. estudaram o efeito da doação renal em 35 pais que haviam doado para seus filhos, comparando com 41 pais que não o fizeram<sup>37</sup>. Os pais não-doadores relataram maior estresse e ansiedade no período pré-transplante. Mais que a metade dos pais doadores relataram que a cirurgia foi mais dolorosa que o esperado. Apesar disso, os pais não-doadores apresentaram, após a cirurgia, mais sintomas psicossomáticos ou psiquiátricos do que os pais doadores. Esses relataram, também, melhor relação com o receptor, e metade deles melhora da auto-estima após a doação. Nenhum dos pais doadores se arrependeu e todos o fariam novamente.

Recentemente, foi publicado consenso sobre as implicações éticas e sociais do doador vivo de órgãos, com recomendações práticas<sup>38</sup>. O indivíduo que consente em ser um doador de órgão deve estar disposto a doar, sem coação, apto do ponto de vista médico e psicossocial, inteiramente informado dos riscos, benefícios e tratamentos alternativos para o receptor. Os benefícios para o doador e receptor precisam ser pesados contra os riscos associados com a doação e o transplante com doador vivo.

Considerando que o doador vivo de transplante renal pode apresentar, a longo prazo, risco, mesmo que pequeno, para proteinúria com hipertensão e raramente insuficiência renal clinicamente significativa após muitos anos, recomenda-se que haja acompanhamento médico periódico.

Futuros estudos poderão ser feitos para identificar e excluir aqueles poucos doadores que eventualmente possam desenvolver hipertensão ou deterioração da função renal, como, por exemplo, testes genéticos que identifiquem fatores de risco hereditários.

Em conclusão, os dados da literatura são favoráveis à utilização de doadores vivos de rim, desde que eles sejam cuidadosamente avaliados antes da doação, altamente motivados e acompanhados periodicamente após a doação.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SZMALC FS, KITTUR DP: Organ donor maintenance and procurement. *Curr Opin Organ Transplant* 5:232-236, 2000.
2. ABTO-ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS. Registro Brasileiro de Transplantes 7(1):7, 2001.
3. ABTO-ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS. Registro Brasileiro de Transplantes 7(2):7, 2001.
4. ABTO-ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS. Registro Brasileiro de Transplantes 7(3):7, 2001.

5. LINDHOLM A, OHLMAN S, ALBRECHTSEN D, et al: The impact of acute rejection episodes on long-term graft function and outcome in 1347 primary renal transplants treated by three cyclosporine regimens. *Transplantation* 56:307-315, 1993.
6. MEDIN C, ELINDER CG, HYLANDER B, et al: Survival of patients who have been on a waiting list for renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 15:701-704, 2000.
7. NAJARIAN JS, CHAVERS BM, MCHUGH LE, et al: 20 years or more of follow-up of living kidney donors. *Lancet* 340:807-810, 1992.
8. BIA MJ, RAMOS EL, DANOVITCH GM, et al: Evaluation of living renal donors. *Transplantation* 60:322-327, 1995.
9. BLOHME I, FEHRMAN I, NORDEN G: Living donor nephrectomy. Complication rates in 490 consecutive cases. *Scand J Urol Nephrol* 26:149-153, 1992.
10. DURAJ F, TYDEN G, BLOM B: Living-donor nephrectomy: how safe is it? *Transplant Proc* 27:803-804, 1995.
11. HAKIM RM, GLODSZER RC, BRENNER BM: Hypertension and proteinuria: long-term sequelae of uninephrectomy in humans. *Kidney Int* 25:930-936, 1984.
12. ANDERSON RG, BUESCHEN AJ, LLOYD LK, et al: Short-term and long-term changes in renal function after donor nephrectomy. *J Urol* 145:11-13, 1991.
13. ARAN R, MARSHALL SM, MADSEN R, et al: Long-term follow-up of kidney donors: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 12:1615-1621, 1997.
14. KARAKAYALI H, MORAY G, DEMIRAG A, et al: Long-term follow-up of 102 living kidney donors. *Transplant Proc* 30:721-723, 1998.
15. FEHRMAN-EKHOLM I, ELINDER CG, STENBECK M, et al: Kidney donors live longer. *Transplantation* 64:976-981, 1997.
16. HAYLESTT JP: Effect of age on compensatory renal growth. *Kidney Int* 23:599-602, 1983.
17. BONER G, SHELP WD, NEWTON M et al: Factors influencing the increase in glomerular filtration rate in the remaining kidney of transplant donors. *Am J Med* 55:169-174, 1973.
18. ANDERSON RG, BUESCHEN AJ, LLOYD LK, et al: Short-term and long-term changes in renal function after donor nephrectomy. *J Urol* 145:11-13, 1991.
19. 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 ageing, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 11:652-659, 1982.
20. ANDERSON B, HANSEN JB, JORGENSEN SJ: Survival after nephrectomy. *Scand J Urol Nephrol* 2:91-94, 1968.
21. LASKOW DA, DIETHELM AG, HUDSON SL, et al: Analysis of 22 years experience in living related transplantation at the University of Alabama in Birmingham, in *Clinical Transplantation 1991*, edited by Terasaki PI, Cecka JM, Los Angeles, University of California, Tissue Typing Laboratory, 1992, pp 179-801.
22. HABERAL M, KARAKAYALI H, MORAY G, et al: Long-term follow-up of 102 living kidney donors. *Clin Nephrol* 50:232-235, 1998.
23. SOUZA JF, ROSA R, SANCHES MR, et al: Padrão circadiano da pressão arterial em doadores de transplante renal (abstract). *J Bras Nefrol* 22:117, 2000.
24. GOLDFARB DA, MATIN SF, BRAUN WE et al: Renal outcome 25 years after donor nephrectomy. *J Urol* 166:2043-2047, 2001.
25. PAPALOIS VE, MATAS AJ: Long-term follow-up of living kidney donors. *Curr Opin Organ Transplant* 5:319-323, 2000.
26. VELOSA JA, OFFORD KP, SCHROEDER DR: Effect of age, sex, and glomerular filtration rate on renal function outcome of living kidney donors. *Transplantation* 60:1618-1621, 1995.
27. ISONIEMI H, VON WILLEBRAND E, KROGERUS L, et al: The effect of donor age on kidney graft function and on histopathological findings. *Transplant Proc* 24:328-329, 1992.
28. BRENNER BM, COHEN RA, MILFORD EL: In renal transplantation, one size may not fit all. *J Am Soc Nephrol* 3:162-169, 1992.
29. FEHRMAN-EKHOLM I, DUNÉR F, BRINK B, et al: No evidence of accelerated loss of kidney function in living kidney donors: results from a cross-sectional follow-up. *Transplantation* 72:444-449, 2001.
30. BUDISAVLJEVIC M, HILL V, FAN Z, et al: Long term effects of kidney donation on renal function and blood pressure in African Americans (abstract). *J Am Soc Nephrol* 12:193A, 2001.
31. WRENSHALL LE, MCHUGH I, FELTON P, et al: Pregnancy after donor nephrectomy. *Transplantation* 12:1934-1945, 1996.
32. LENNERLING A, BLOHMÉ I, OSTRAAT O, et al: Laparoscopic or open surgery for living donor nephrectomy. *Nephrol Dial Transplant* 16:383-386, 2001.
33. KUO PC, PLOTKIN JS, STEVENS S, et al: Outcome of laparoscopic donor nephrectomy in obese patients. *Transplantation* 69:180-182, 2000.
34. JOHNSON EM, ANDERSON JK, JACOBS C, et al: Long-term follow-up of living kidney donors: quality of life after donation. *Transplantation* 67:717-721, 1999.
35. WESTLIE L, FAUCHALD P, TALSETH T, et al: Quality of life in Norwegian kidney donors. *Nephrol Dial Transplant* 8:1146-1150, 1993.
36. JACOBS C, JOHNSON E, ANDERSON K, et al: Kidney transplants from living donors: how donation affects family dynamics. *Adv Renal Replace Ther* 5:89-97, 1998.
37. KARRFELT HME, BERG UB, LINDBLAD FIE, et al: To be or not to be a living donor. *Transplantation* 65:915-918, 1998.
38. LIVE ORGAN DONOR CONSENSUS GROUP: Consensus statement on the organ donor. *JAMA* 284:2919-2926, 2000.

## MONITORIZAÇÃO IMUNOLÓGICA DO ENXERTO RENAL

Niels Olsen Saraiva Câmara  
Álvaro Pacheco Silva e Filho



### INTRODUÇÃO

Contribuindo para a melhoria da qualidade de vida do paciente crônico com doença em estágio terminal, o transplante de órgãos sólidos tem-se tornado a terapia substitutiva de melhor resultado<sup>1,2</sup>. No caso específico das doenças renais (leia-se insuficiência renal crônica), o transplante de rim ainda prevalece como uma opção aos tratamentos dialíticos contínuos, basicamente por menor custo e pela rapidez em reintegrar o paciente à sociedade.

A sobrevida renal melhorou substancialmente após a introdução da ciclosporina ao esquema imunossupressor. Atualmente, a sobrevida em 10 anos de um transplante de rim proveniente de um doador cadáver com zero de compatibilidades gira em torno de 52%. A meia-vida estimada do transplante proveniente de doador cadáver com zero de compatibilidades em relação ao receptor é de 8,6 anos<sup>3</sup>. Essa melhoria foi observada somente na sobrevida a longo prazo do transplante desde que a sobrevida no primeiro ano de transplante permanece inalterada, em torno de 80-90%<sup>3</sup>.

No Brasil, a sobrevida do enxerto renal um e cinco anos após o transplante situa-se em 84,56% e 64,34% para os receptores haploidênticos aos doadores e 70,76% e 51,06% para os receptores de rim de cadáver, respectivamente (Fig. 33.1)<sup>4</sup>.

Após os meses iniciais do transplante, mais de 40% dos enxertos desenvolvem disfunção progressiva, e invariavelmente são perdidos ao final de uma década<sup>5</sup>. Vários fatores são determinantes dessa perda crônica definida como nefropatia crônica do enxerto (NCE), entre eles, a rejeição aguda.

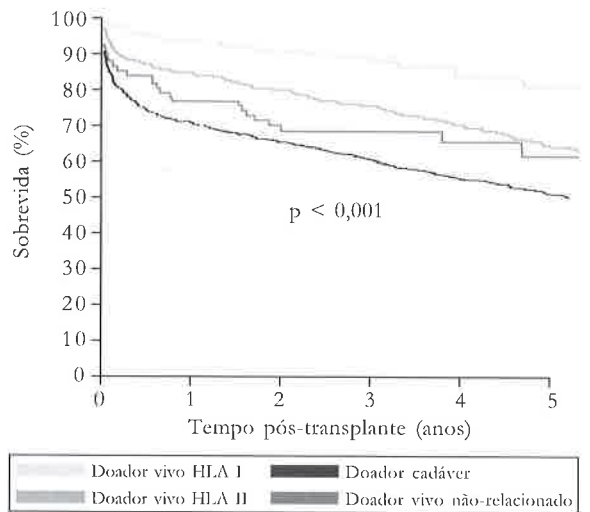


Figura 33.1 – Sobrevidas dos enxertos renais de acordo com a compatibilidade HLA.

A rejeição aguda tem ocorrência de 50% em transplantados renais. A introdução dos imunossuppressores reduziu em 10 a 30% a incidência de rejeições agudas com conseqüente aumento na sobrevida do enxerto. Mesmo assim, a rejeição aguda ainda é o fator imunológico mais relacionado com o desenvolvimento da NCE. Em termos gerais, quanto maior o número, a intensidade e a precocidade dos eventos de rejeições agudas, maiores serão as probabilidades de surgimento da NCE<sup>6,7</sup>.

A tentativa de prever esses eventos agudos e crônicos é a razão essencial da monitorização do enxerto renal. Em outras palavras, o benefício no aumento a longo prazo na sobrevida do enxerto e

do paciente depende da identificação e do tratamento precoce de rejeições agudas. Naqueles pacientes com função estável do enxerto renal, identificar os receptores com maiores riscos de desenvolver NCE representa outro objetivo da monitorização no intuito de lentificar ou evitar o processo crônico inexorável da perda do enxerto.

Podemos dividir a monitorização do enxerto renal em três categorias: monitorização das drogas imunossupressoras, monitorização imunológica dos episódios de rejeição e, finalmente, monitorização dos pacientes para a detecção de disfunção crônica do enxerto renal.

## MONITORIZAÇÃO DAS DROGAS IMUNOSSUPRESSORAS

A melhor terapia imunossupressora de manutenção em transplante renal não é um consenso entre as equipes transplantadoras. Os agentes imunossupressores mais comumente utilizados são os corticosteróides por via oral (prednisona), azatioprina (AZA), ciclosporina (CsA), na forma *standard* ou em microemulsão (Sandimun<sup>®</sup> e Neoral<sup>®</sup>), micofenolato mofetil (Cellcept<sup>®</sup>), rapamicina (Rapamune<sup>®</sup>), tacrolimus (FK-506, Prograf<sup>®</sup>), e os anticorpos monoclonais dirigidos contra a cadeia alfa da interleucina (IL)-2 e a molécula CD3.

Os pacientes receptores de transplante renal mantiveram-se em esquema duplo até o início da década de 1980, quando a CsA foi incluída no arsenal terapêutico. O esquema tríplice passou a ser utilizado após a demonstração de que a sobrevida aumentava, principalmente no primeiro ano, com a adição de CsA. Atualmente, a maioria dos pacientes é mantida em esquema tríplice envolvendo CsA, tacrolimus ou rapamicina, associados ao micofenolato mofetil ou AZA e esteróides.

Para a CsA e FK-506, a razão da monitorização é explicada pela variabilidade farmacocinética entre as raças, a necessidade de ajuste da concentração quando da associação de novas drogas na prescrição do paciente, a vigilância do paciente na adesão ao tratamento e sobretudo na manutenção da droga a longo prazo do transplante.

A monitorização das drogas imunossupressoras envolve desde a dosagem de seus níveis sanguíneos, como no caso da CsA, até a contagem de linfócitos CD3, no uso de anticorpos monoclonais anti-CD3. A utilização dessas técnicas é demorada e dispendiosa e nem sempre o valor encontrado no sangue correlaciona com o quadro clínico (CsA), além da interferência de outras medicações, ou outros fatores (função hepática) que podem alterar o ensaio da droga. O mesmo é válido para novas drogas como

o FK-506 e a rapamicina<sup>8</sup>. Evidências atuais sugerem que a concentração da CsA na segunda hora (C2) após a administração da microemulsão prediz melhor a exposição à droga e os efeitos adversos, do que a concentração no tempo zero, comumente empregado na rotina médica<sup>9</sup>.

A AZA é frequentemente prescrita baseada no peso corpóreo dos pacientes e sua monitorização tem-se resumido à contagem dos glóbulos brancos em sangue periférico, apesar da conhecida variabilidade farmacocinética. Alguns autores têm utilizado a dosagem de nucleotídeos (6-tioguanina) na monitorização da AZA, demonstrando sua capacidade em reduzir os episódios de rejeição aguda sem aumentar a mielotoxicidade<sup>10</sup>.

A monitorização da ação dos corticosteróides é realizada de maneira indireta por meio de estudos *in vitro*, como o uso de contagens de linfócitos T CD4+ e CD8+, avaliação da citotoxicidade da célula T e da ativação dos linfócitos, seja em cultura mista (com o uso de mitogênicos), ou seja, com o uso de citocinas, porém sem utilização clínica ou benefício clínico<sup>11</sup>.

## MONITORIZAÇÃO IMUNOLÓGICA EM TRANSPLANTE RENAL

A rejeição aguda é a principal causa de perda do enxerto durante o primeiro ano pós-transplante. Mesmo com a redução na incidência de rejeições agudas observada com o advento dos novos imunossupressores, a rejeição aguda ainda é o maior fator preditor de NCE.

Existem evidências de que rejeições agudas subclínicas, caracterizadas por infiltrado celular persistente sem repercussões clínico-laboratoriais, também interferem significativamente na evolução dos transplantes renais, aumentando o risco de NCE<sup>12</sup>.

A natureza imunológica da rejeição aguda foi estabelecida há vários anos. O mecanismo central da agressão ao enxerto renal é o reconhecimento de antígenos do doador pelos linfócitos T do receptor. Após o transplante renal, vários antígenos estranhos ao receptor são liberados para o meio extracelular, em que são capturados e posteriormente processados por células especializadas denominadas de apresentadoras de antígenos, em sua grande maioria dendríticas<sup>13</sup>.

Moléculas do complexo maior de histocompatibilidade (MHC) representam a maioria dos antígenos a ser apresentados ao reservatório de linfócitos T do receptor desses antígenos. Após encaixe do receptor dos linfócitos T (TCR) com o complexo peptídeo antígeno/MHC e das moléculas de co-estimulação, ocorre ativação linfocitária com expansão clonal e desenvolvimento de células efetoras.

Intracelularmente, essa ativação pode ser expressa por meio de uma cascata de eventos que culminarão na transcrição de genes como o da IL-2. Outras citocinas são também secretadas durante o processo inflamatório ao enxerto renal, entre elas interferon-gama, IL-4, perforina e granzimas A e B. A rejeição ao enxerto renal envolve a participação de outras células além dos linfócitos T citotóxicos, como os macrófagos, responsáveis pela secreção de óxido nítrico. Os linfócitos T lisam as células renais por meio das citocinas (perforina e granzimas), como também podem induzir a morte programada das células por meio da proteína de superfície Fas ligante (Fas-L)<sup>14</sup>.

Classicamente, o diagnóstico de rejeição aguda é feito por meio de parâmetros clínicos de disfunção do enxerto, principalmente pelo aumento do nível sérico de creatinina, associado a diminuição da diurese, aumento de peso, hipertensão e menos comumente por dor no enxerto<sup>15</sup>.

Até o momento, a creatinina sérica é o controle não-invasivo mais utilizado para avaliar a função renal em transplantados renais. Contudo, a variação na creatinina segue atrás das alterações histológicas durante o processo de rejeição. Sua concentração é afetada por fatores como idade, altura, massa muscular, estado nutricional e drogas. Além do mais, a creatinina sérica não prediz o ritmo da filtração glomerular (RFG) e uma creatinina normal não exclui a possibilidade de redução significativa no RFG<sup>16</sup>.

A depuração de creatinina é de difícil interpretação no pós-transplante devido a variações na hipertrofia compensatória, à qual os enxertos renais se submetem, além de dificuldades em se coletar a urina de 24 horas<sup>16</sup>.

A utilização da creatinina como único método de diagnóstico de rejeição aguda pode trazer discrepâncias entre os diagnósticos clínicos e histopatológicos, com repercussão na conduta terapêutica para o paciente<sup>17</sup>. Em muitos centros, o limiar para o diagnóstico clínico de rejeição aguda é um aumento de cerca de 20% do nível sérico de creatinina em relação ao basal<sup>18</sup>.

O diagnóstico final de rejeição é baseado nos achados histopatológicos de lesão renal, agora unificados pela classificação de Banff<sup>9</sup>. Essa classificação padronizou a interpretação das biópsias de enxertos, compreendendo uma graduação de eventos que se correlaciona com a gravidade clínica da rejeição (parâmetros clínicos e bioquímicos) e com o prognóstico do enxerto a curto e longo prazo.

Até o momento, o emprego de biópsias em tempos determinados e seqüenciais representa o único instrumento prático de detecção de rejeições subclínicas. As rejeições subclínicas podem compreender até 30% das rejeições agudas detectadas em transplanta-

dos renais<sup>20</sup>. Como descrito anteriormente as rejeições subclínicas têm também um impacto negativo na sobrevivência do enxerto renal a longo prazo.

Apesar de ser o método mais confiável até o momento no diagnóstico de rejeição, a biópsia possui também seus inconvenientes, representados pelas raras complicações e pela representatividade do material a ser colhido.

Monitorização imunológica no transplante renal compreende a realização de testes laboratoriais seqüenciais pós-transplante. Esses exames são realizados em sangue periférico, urina ou nos fragmentos de biópsia. A monitorização baseia-se no conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos operantes na agressão renal descritos anteriormente. Ela tem por objetivos: 1. diagnosticar preventivamente os episódios imunológicos de agressão renal, incluindo as rejeições agudas e subclínicas; 2. avaliar o grau de "ativação imunológica" do receptor para estabelecer uma imunossupressão individualizada, e, sobretudo; 3. identificar, dentre os pacientes com função renal estável, aqueles com suscetibilidade aumentada para desenvolver NCE.

#### MONITORIZAÇÃO IMUNOLÓGICA DAS REJEIÇÕES

Muitos estudos foram realizados examinando subpopulações de linfócitos em sangue periférico, assim como a identificação de moléculas de ativação celular, citocinas e os níveis de antígenos solúveis do doador. Esses trabalhos, todavia, não evidenciaram marcadores específicos de rejeição, uma vez que reações inflamatórias associadas com infecções freqüentemente produzem alterações nas subpopulações de linfócitos, em marcadores celulares e nos níveis de citocinas<sup>21,22</sup>.

Os primeiros testes realizados em material do enxerto foram realizados em células infiltrantes do enxerto, obtidas por aspiração com agulha fina<sup>23</sup>. Esses estudos esclareceram alguns mecanismos e a natureza das células envolvidas na rejeição, porém não forneceram marcadores fidedignos para o risco de rejeição a médio e a longo prazo, nem parâmetros para a individualização da imunossupressão. Visando à monitorização, esses testes não contribuíram para o diagnóstico precoce de rejeição, pois havia necessidade de cultivo *in vitro* das células infiltrantes, o que demandava alguns dias para a realização dos testes.

Mais recentemente, os trabalhos de monitorização têm sido realizados empregando o método de reação de polimerase em cadeia para a quantificação de mRNA (RT-PCR) de moléculas de ativação imune, com resultados animadores.

Primeiramente, o método consiste em se realizar a síntese de DNA complementar (cDNA) a par-

tir do mRNA ou RNA total extraído da amostra, sendo essa reação catalisada pela enzima transcriptase reversa. Posteriormente, é realizada a PCR propriamente dita, na qual a pesquisa do cDNA correspondente ao mRNA de interesse é feita utilizando-se *primers* (seqüências complementares do cDNA), que, aneladas as fitas de DNA previamente desnaturadas (abertas), permitem a síntese da segunda fita de DNA, catalisadas por meio da enzima Taq polimerase. Essa etapa de amplificação (multiplicação) do cDNA em grandes quantidades de DNA específico, proporcional à quantidade inicial de cDNA, é proporcional, por sua vez, à quantidade de mRNA da amostra.

Estudos utilizando fragmentos de biópsias renais demonstraram correlação entre moléculas de citotoxicidade (Fas-L e granzima B) com o diagnóstico e a gravidade da rejeição aguda<sup>24</sup>. Utilizando um método quantitativo de RT-PCR, a PCR competitiva, Strehlau et al.<sup>25</sup> demonstraram correlação positiva entre os achados de rejeição aguda pelos critérios de Banff em biópsia renal e os transcritos gênicos de IL-7, 10, 15, FasL, perforina e granzima. Apesar de muitas dessas moléculas não terem especificidade para o diagnóstico de rejeição aguda, quando se analisa a co-expressão dessas moléculas pode-se conseguir uma sensibilidade e especificidade de 100% no diagnóstico de rejeição aguda.

Os resultados desses estudos demonstram que os achados histológicos de rejeição são freqüentemente acompanhados por aumento na expressão de mRNA de genes pró-inflamatórios ou citotóxicos, mesmo na ausência de sinais clínicos de disfunção do enxerto.

Apesar da boa sensibilidade e especificidade dos exames de análises das expressões gênicas em fragmentos de biópsia, esses ainda não são a melhor alternativa prática para o diagnóstico preventivo de rejeições, com os inconvenientes da técnica invasiva e da representatividade do material.

A utilização de sangue periférico para a pesquisa de transcritos gênicos representa uma alternativa ao uso de material de biópsia. Vasconcellos et al. demonstraram associação positiva entre a expressão de perforina, granzima B e Fas-L em sangue periférico e a ocorrência de rejeição aguda celular<sup>26</sup>.

Ainda dentro desse espectro, foram estudadas várias proteínas no soro e urina dos pacientes e correlacionadas com a incidência evolutiva de rejeição aguda nos receptores de transplante de órgãos. Ganham destaque: alfa-1-microglobulina<sup>27</sup>, beta-2-microglobulina ( $\beta$ 2M) sérica<sup>28,29</sup>, neopterina sérica<sup>30</sup> ou urinária<sup>31</sup>, frações do complemento (C3 e C4)<sup>32</sup>, e mais recentemente a detecção de citocinas ou de moléculas de adesão na urina<sup>33</sup>.

A  $\beta$ 2M sérica representa um método laboratorial de uso clínico prático no manejo desses pacien-

tes. A  $\beta$ 2M é uma proteína de baixo peso molecular, relacionada à subunidade dos antígenos HLA classe I, tendo seu metabolismo realizado pelo rim.

A partir das evidências de Wibell et al. que a  $\beta$ 2M sérica é um índice sensível do ritmo de filtração glomerular, determinações de  $\beta$ 2M séricas, em transplantados, são consideradas mais úteis que as da creatinina para detecções de discretas reduções no ritmo de filtração, inicialmente presentes na rejeição<sup>34</sup>. A  $\beta$ 2M sérica altera-se mais cedo que a creatinina sérica<sup>35,36</sup>, sendo considerado um fator mais sensível em prever rejeição aguda<sup>31,35</sup>. Seus valores séricos correlacionam com a reversibilidade ou não do processo de rejeição aguda.

O aumento no *turnover* dos linfócitos é o responsável pelos níveis séricos elevados da proteína. Pacheco-Silva et al. investigaram as causas (produção ou decréscimo na filtração renal) do aumento na  $\beta$ 2M sérica e a presença de correlação entre o nível sérico da proteína e a compatibilidade HLA, em um grupo seletivo de transplantados renais, com ótima função renal. A  $\beta$ 2M sérica apresentou-se superior nos transplantados, sendo maior que a dos controles normais e a dos doadores. Apesar de os transplantados terem apresentado função renal inferior à dos controles normais, ela foi semelhante à dos doadores. Levando-se em conta a compatibilidade HLA, os autores encontraram creatininas e *clearances* de creatininas semelhantes entre os pacientes idênticos, haploidenticos e cadavéricos, e diversidade de valores de  $\beta$ 2M séricas. Maiores valores foram encontrados nos receptores de rim de cadáver e menores nos HLA idênticos. Transplantados têm uma produção aumentada de  $\beta$ 2M, quando comparada a indivíduos normais e doadores renais, e isso pode refletir maior atividade imune, a qual estaria relacionada à compatibilidade HLA<sup>29</sup>.

Para corrigir a variação existente na filtração glomerular, a concentração sérica da proteína pode ser dividida pela creatinina sérica. O resultado, uma razão  $\beta$ 2M sérica/creatinina sérica, estará mais relacionado à produção do que à excreção e poderá servir como marcador de reatividade imunológica. As alterações na razão serão independentes de variações no ritmo de filtração glomerular.

Analisando os valores de  $\beta$ 2M e a razão  $\beta$ 2M sérica/creatinina sérica no pós-transplante imediato e correlacionando depois com a evolução do enxerto com seis meses de evolução, Finn et al. concluíram que uma  $\beta$ 2M sérica maior que 5mg/L associada a uma razão maior de 1,8 correlacionava-se com sobrevida pior<sup>37</sup>. Uma elevação na razão  $\beta$ 2M sérica/creatinina sérica teria valor prognóstico semelhante à relação linfócito T *helper*/supressor, descrita por Schooley et al. em transplantados renais<sup>38</sup>.

A medida seqüencial de  $\beta$ 2M sérica nos receptores renais durante o período de redução da imunossupressão mostrou-se de grande valia em prevenir o aparecimento de rejeições agudas. Camara et al. demonstraram que, um paciente que viria a apresentar rejeições agudas, o nível de  $\beta$ 2M sérica era superior aos valores normais e acima dos observados nos pacientes futuramente livres de rejeição<sup>39</sup>. A  $\beta$ 2M sérica elevada implicou risco 22 vezes maior de desenvolver rejeição aguda (Tabela 33.1). Particularmente, pacientes receptores de rim de cadáver, que evoluíram com necrose tubular aguda e que apresentavam  $\beta$ 2M sérica elevada, representam o grupo de maior risco para desenvolver rejeição aguda (Tabela 33.2).

**Tabela 33.1** – Análise multivariada dos fatores associados ao desenvolvimento de rejeição aguda após transplante renal.

Variável	Coefficiente	Risco relativo	95% IC	P
$\beta$ 2M/Crs inicial $\geq 4,00$	3,13	22,9	1,96-267	< 0,001
Presença de NTA	2,74	15,6	0,588-412	NS
Doador cadáver	-1,28	0,27	0,122e <sup>-01</sup> -6,35	NS

NTA = necrose tubular aguda; NS = não-significativa.

**Tabela 33.2** – Probabilidades observadas e previstas de rejeição aguda em receptores renais utilizando modelo de regressão linear.

$\beta$ 2Ms/Crs inicial $\geq 4,00$	Doador	Presença de NTA	Probabilidade de rejeição	
			Observada (%)	Predita (%)
Não	Cadáver	Não	0	2,9
Não	Vivo	Não	11	9
Não	Cadáver	Sim	28,5	32,1
Sim	Vivo	Não	50,0	71,5
Sim	Cadáver	Não	50	41,1
Sim	Cadáver	Sim	100	91,5

Entretanto, pode ser difícil diferenciar elevações de  $\beta$ 2M secundárias à rejeição das encontradas em nefrotoxicidade por drogas (por exemplo CsA) ou infecções por vírus, tornando necessária a interpretação dos resultados conjuntamente com dados clínicos dos pacientes.

#### MONITORIZAÇÃO DA NEFROPATIA CRÔNICA DO ENXERTO

Em geral, menos de 10% dos enxertos provenientes de doadores de cadáver são perdidos no primeiro ano pós-transplante. Conseqüentemente, a maioria será perdida ao longo dos anos, principalmente em decorrência da NCE. NCE é suspeitada quando

pacientes com três ou mais meses de transplante, com prévia função estável do enxerto, apresentam deterioração progressiva e lenta da função renal, geralmente associada ao aparecimento ou acentuação de hipertensão arterial e proteinúria<sup>40,41</sup>. O diagnóstico precisa ser confirmando por biópsia renal, com a presença típica de fibrose intersticial e atrofia tubular.

As alterações glomerulares nesses pacientes vão refletir nos valores séricos da creatinina, que representa muitas vezes o único indício de perda crônica do enxerto para o clínico. Entretanto, esse dado pode refletir uma alteração já avançada de comprometimento renal, diminuindo a probabilidade de atrasar o processo ou mesmo evitar a perda iminente do enxerto. Por outro lado, o comprometimento tubular nos pacientes acometido de NCE é freqüentemente negligenciado ou só presenciado quando existe nível alto de proteinúria.

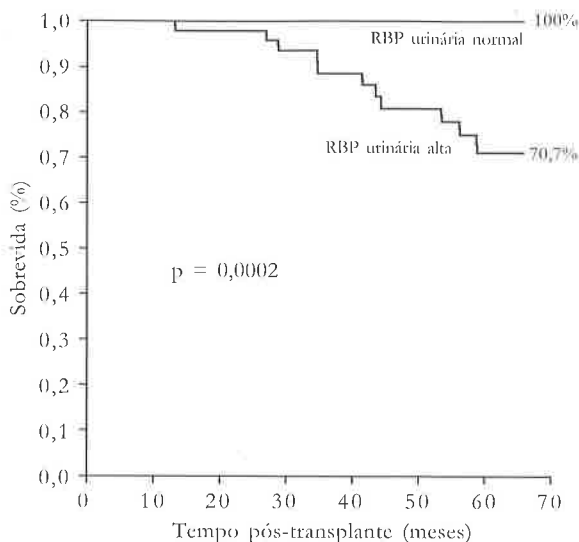
A monitorização da função tubular em pacientes com função estável do enxerto renal representa um importante fator na prevenção e no tratamento precoce da NCE. Dos testes laboratoriais existentes atualmente, a dosagem de proteínas de baixo peso molecular, como a  $\beta$ 2M e a proteína ligadora do retinol, na urina, representa uma promissora estratégia terapêutica no acompanhamento dos pacientes transplantados pela capacidade em identificar pacientes com alto risco de desenvolver NCE, especialmente naqueles sem manifestação clínica ou laboratorial. Essas proteínas são indicadoras de lesão tubular. A proteína ligadora do retinol (RBP) possui vantagens sobre as outras proteínas, visto que sua produção é relativamente constante, além de ser estável em urina em amplo espectro de pH.

Valores elevados de RBP na urina refletem agressão ou disfunção tubulares que, se persistentes, tendem a progredir para fibrose e atrofia tubular, paradigmas de NCE.

Em pacientes transplantados cardíacos sob uso de esquema imunossupressor contendo CsA, a detecção de níveis elevados de RBP na urina correlaciona adversamente com a função renal<sup>42</sup>. Pacientes transplantados renais com disfunção renal, caracterizada pelos níveis elevados de RBP na urina, apresentam pior sobrevida do enxerto renal. É clara a associação de disfunção tubular com os níveis de RBP urinários, e agora se estabelece uma nova correlação entre os níveis de RBP urinários como fator preditor de NCE.

Em estudo prospectivo realizado em transplantados renais, a RBP urinária foi o único fator associado com o desenvolvimento de NCE comprovada por biópsia, aumentado em seis vezes o risco de desenvolver doença fibrosante. Níveis elevados da proteína urinária refletem pior sobrevida do enxerto a longo prazo (Fig. 33.2) (comunicação pessoal).





**Figura 33.2** – Sobrevivência do enxerto renal nos pacientes com níveis normais e elevados de RBP urinária.

Os marcadores de agressão tubular representam a única monitorização efetiva, até o momento, em antecipar o diagnóstico de NCE em transplantados renais com boa função do enxerto.

O diagnóstico precoce de NCE representa uma possibilidade de individualizar a imunossupressão oferecida ao paciente, aumentando a probabilidade de atrasar o processo inexorável de perda do enxerto.

### PERSPECTIVAS EM MONITORIZAÇÃO IMUNOLÓGICA DOS PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS

A utilização de métodos de biologia molecular sensíveis e rápidos aplicados a material clínico corresponde hoje na mais promissora arma no diagnóstico precoce de rejeições agudas. Como a utilização de PCR é competitiva em amostras seqüenciais de biópsias, urinas ou sangue, pode-se evidenciar aumento ou diminuição na expressão de mRNA de citocinas, particularmente envolvidas na fisiopatologia das rejeições agudas.

Li et al. demonstraram que a expressão aumentada de mRNA de perforina e granzima B em urina de transplantados renais tinha relação com o diagnóstico de rejeição aguda<sup>33</sup>. O método demonstrou-se ser sensível e não-invasivo. A metodologia pode ser aplicada seqüencialmente no acompanhamento do transplantado, na tentativa de prever as rejeições, potencialmente as subclínicas.

Proteínas séricas relacionadas a processos inflamatórios inespecíficos têm também se mostrado sensíveis o suficiente para prever episódios de rejeições agudas. Em um estudo piloto, a dosagem da proteína relacionada ao mielóide no soro apresentou sensibilidade de 67% e especificidade de 100% em diagnosticar rejeições agudas<sup>43</sup>.

A análise de marcadores de ativação linfocitária, assim como da população de células presentes na urina de transplantados renais, pode correlacionar com o diagnóstico de rejeição aguda<sup>44</sup>. A representatividade do material, as alterações celulares induzidas pela urina e a presença de infecções do trato urinário são fatores que devem ser levados em consideração na análise dos resultados.

Do ponto de vista imunológico, as rejeições agudas representam uma ativação do sistema imune contra os antígenos alogênicos do doador. Essa reação imune pode ser aferida indiretamente pelo cálculo da freqüência de linfócitos do receptor que reagem *in vitro* contra antígenos do doador. Uma maior freqüência de linfócitos alorreativos indicaria maior predisposição a episódios de rejeições agudas<sup>45</sup>. Entretanto, a realização desses testes necessita de substancial volume de sangue do doador e receptor, e envolve o cultivo de células *in vitro*, o que demanda tempo, e pode sofrer interferências da imunossupressão que o paciente está recebendo. A medida de produção de interferon-gama por técnica de ELISA ou ELISPOT pode minimizar esses problemas e otimizar essa técnica na monitorização dos pacientes.

O transplante renal é o melhor tratamento para pacientes com doença crônica terminal. Após o primeiro mês de transplante, freqüentemente o paciente é confrontado com complicações agudas, entre elas a rejeição aguda. O diagnóstico de rejeição aguda pode ser feito tardiamente, com implicações futuras para a sobrevivência do enxerto, ser dificultado pela presença de infecções ou simplesmente não ser feito quando não existem manifestações clínicas. A monitorização dos pacientes transplantados tem por intuito diagnosticar preventivamente rejeições agudas, subclínicas e crônicas, tentando minimizar os efeitos deletérios que esses processos acarretam ao enxerto, refletido pela sobrevivência a longo prazo. Atualmente, existem testes laboratoriais com eficácia comprovada na prevenção de rejeições que, associados aos dados clínicos dos pacientes, ajudam o médico no manejo clínico diário dos pacientes transplantados renais.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MOCELIN AJ, ANÇÃO MS, BARBOSA RS, et al: Quando há escassa disponibilidade orçamentária: hemodiálise ou transplante renal? *Rev Ass Med Bras* 25:276-278, 1979.
2. SESSO R, EISENBERG JM, STABILE C, et al: Cost-effectiveness analysis of the treatment of end-stage renal disease in Brazil. *Int J Technol Assess Health Care* 6:107-114, 1990.
3. TAKEMOTO SK, TERASAKI PI, GJERTSON DW, et al: Twelve years' experience with national sharing of HLA-matched cadaveric kidneys for transplantation. *N Engl J Med* 343:1078-1084, 2000.
4. GALANTE NZ, TEDESCO HST, MACHADO PGP, et al: Rejeição aguda como fator de risco para sobrevivência e sua incidência reduzida por ciclosporina em HLA-identicos. *J Bras Nefrol* 24:12-19, 2002.

5. PAUL LC: Chronic renal transplant loss. *Kidney Int* 47:1491-1499, 1995.
6. COLVIN RB. The renal allograft biopsy (nephrology forum). *Kidney Int* 50:1069-1082, 1996.
7. MATAS AJ, GILLINGHAM KJ, PAYNE WD, et al: The impact of an acute rejection episode on long-term renal allograft survival (1/2). *Transplantation* 57: 857-859, 1994.
8. WONG SHY: Therapeutic drug monitoring for immunopressants. *Clin Chim Acta* 313:241-253, 2001.
9. OELLERICH M, ARMSTRONG VW: Two-hour cyclosporine concentration determination: an appropriate tool to monitor neoral therapy? *Ther Drug Monit* 24:40-46, 2002.
10. BERGAN S, RUGSTAD, HE, BENTDAL O, et al: Monitored high-dose azathioprine treatment reduces acute rejection episodes after renal transplantation. *Transplantation* 66:334-339, 1998.
11. HRICIK DE, KUPIN WL, FIRST MR: Steroid-free immunosuppression after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 4(Suppl 8):S10-S16, 1994.
12. LEGENDRE C, THERVET E, SKHIRI H: Histological features of chronic allograft nephropathy revealed by protocol biopsies in kidney transplant recipients. *Transplantation* 65:1506-1509, 1998.
13. KRENSKY AM, WEISS A, CRABTREE G, et al: T-lymphocyte-antigen interactions in transplant rejection. *N Engl J Med* 322:510-517, 1990.
14. LOWIN B, HAHNE M, MATTMANN C, et al: Cytolytic T-cell cytotoxicity is mediated through perforin and Fas lytic pathways. *Nature* 370:650-652, 1994.
15. SUTHANTHIRAN M, STROM T: Renal transplantation. *N Engl J Med* 331:365-376, 1994.
16. WOO KT, LEE EJC, LAU YK, et al: Beta-2-microglobulin in the assessment of renal function of the transplanted kidney. *Nephron* 39:223-227, 1985.
17. SAI TOVITCH D, PESTANA JOM, SILVA FILHO, AP: Biópsia percutânea em rim transplantado: indicações e análise prospectiva de sua influência sobre a evolução do enxerto e do paciente. *J Bras Nefrol* 13:12-18, 1991.
18. COLVIN RB, COHEN AH, SAIONTZ C: Evaluation of pathologic criteria for acute renal allograft rejection: reproducibility, sensitivity, and clinical correlation. *J Am Soc Nephrol* 8:1930-1941, 1997.
19. SOLEZ K, AXELSEN RA, BENEDIKTSSON H, et al: International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 44:441-422, 1993.
20. RUSH DN, JEFFERY JR, GOUGH J: Sequential protocol biopsies in renal transplant patients. Clinico-pathologic correlations using the Banff schema. *Transplantation* 59:511-514, 1995.
21. SUTHANTHIRAN M: Acute rejection of renal allografts: mechanistic insights and therapeutic options (nephrology form). *Kidney Int* 51:1289-1304, 1997.
22. BEIK AI, BATEMAN WJ, MORRIS AG, et al: Monitoring of T-lymphocyte subsets in acute renal allograft rejection. *Transplant Proc* 30:168-171, 1998.
23. MANFRO RC, LEE JY, LEWGOY J, et al: O papel da biópsia renal percutânea no transplante renal. *Rev Ass Med Bras* 40:108-112, 1994.
24. SHARMA VK, BOLOGA RM, LI B, et al: Molecular executors of cell death-differential intrarenal expression of Fas ligand, Fas, granzyme B, and perforin during acute or chronic rejection of human renal allografts. *Transplantation* 62:1860-1866, 1996.
25. STREHLAU J, PAVLAKIS M, LIPMAN M, et al: Quantitative detection of immune activation transcripts as a diagnostic tool in kidney transplantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:695-700, 1997.
26. VASCONCELOS LM, ASHER F, SCHACHTER D, et al: Cytotoxic lymphocyte gene expression in peripheral blood leukocytes correlates with rejecting renal allografts. *Transplantation* 66:562-566, 1998.
27. DURAJ F, BÄCKMAN L, DATI F, et al: Serum alpha-1 microglobulin levels as indicators of renal function in allograft recipients. *Transplant Proc* 21(1 Pt2):1871-1872, 1989.
28. LIN CY, SHANN TY, LUI NY, et al: Combined measurements of urinary neopterin, b2 microglobulin, and serum gamma-interferon for early detection of renal graft rejection following change from cyclosporine A to immunosuppressive combination therapy. *Transplant Proc* 21(1 Pt2):1874-1877, 1989.
29. PACHECO-SILVA A, NISHIDA SK, SILVA MS, et al: Increased production of beta-2 microglobulin in stable renal transplant patients. *Transplantation* 59:914-917, 1995.
30. KONIG P, MARGREITER R, HUBER C, et al: Neopterin levels in long-term renal allograft recipients. *Immunobiology* 169:208-212, 1985.
31. SMILLIE AE, RIGBY RJ, PETRIE JJ: Monitoring the response to anti-rejection therapy with serum neopterin. *Transplant Proc* 21(1 Pt2):1869-1870, 1989.
32. BARNES RM, HART CA, ALEXANDER LC, et al: Immunological evaluation of renal transplant patients: changes in levels of beta-2 microglobulin, immunoglobulins and complement components during graft rejection. *J Clin Lab Immunol* 12:17-22, 1983.
33. LI B, HARTONO C, DING R, et al: Noninvasive diagnosis of renal-allograft rejection by measurement of messenger RNA for perforin and granzyme B in urine. *N Engl J Med* 344:947-954, 2001.
34. WIBELL L, EVRIN PE, BERGGÅRD I: Serum b2-microglobulin in renal disease. *Nephron* 10:320-331, 1973.
35. EDWARDS LC, HELDERMAN JH, HAMM LL, et al: Noninvasive monitoring of renal transplant function by analysis of  $\beta$ 2-microglobulin. *Kidney Int* 23:767-770, 1983.
36. FIELDS BL, SOLLINGER HW, GLASS NR, et al:  $\beta$ 2-Microglobulin versus creatinine as the sole indicator of rejection in renal transplants. *Transplant Proc* 16:1591-1593, 1984.
37. FINN WF, HUFFMAN KA, FORMAN DT, et al: Value of the serum beta-2-microglobulin/serum creatinine ratio following renal transplantation. *Transplant Proc* 16: 1609-1612, 1984.
38. SCHOOLEY RT, HIRSCH MS, COLVIN RB, et al: Association of herpes virus infection with T-lymphocyte-subset alteration, glomerulopathy, and opportunistic infection in renal transplantation. *N Engl J Med* 308:307-313, 1983.
39. CAMARA NO, MATOS AC, RODRIGUES DA, et al: Urinary retinol binding protein is a good marker of progressive cyclosporine nephrotoxicity after heart transplant. *Transplant Proc* 33:2129-2131, 2001.
40. JINDAL RM, HARIHARAN S: Chronic rejection in kidney transplants: an in-depth review. *Nephron* 83:13-24, 1999.
41. PAUL LC: Chronic allograft nephropathy: an update. *Kidney Int* 56:783-793, 1999.
42. CAMARA NOS, MATOS AC, RODRIGUES DA, et al: Early detection of heart transplant patients with increased risk of ciclosporin nephrotoxicity. *Lancet* 357:856-857, 2001.
43. BURKHARDT K, RADESPIEL-TROGER M, RUPPRECHT HD, et al: An increase in myeloid-related protein serum levels precedes acute renal allograft rejection. *J Am Soc Nephrol* 12:1947-1957, 2001.
44. BROWN FG, NIKOLIC-PATERSON DJ, CHADBAN SJ, et al: Urine macrophage migration inhibitory factor concentrations as a diagnostic tool in human renal allograft rejection. *Transplantation* 71:1777-1783, 2001.
45. MASON PD, ROBINSON CM, LECHLER RI: Detection of donor-specific hyporesponsiveness following late failure of human renal allografts. *Transplantation* 50:1019-1025, 1996.

## PROCESSO DOAÇÃO-TRANSPLANTE

Valter Duro Garcia

### INTRODUÇÃO

O transplante de órgãos evoluiu de um procedimento relativamente arriscado, realizado apenas em pacientes com doença renal terminal nos anos 60, para uma intervenção terapêutica eficaz em pacientes com doenças terminais do coração, fígado, pulmão e, atualmente, intestino.

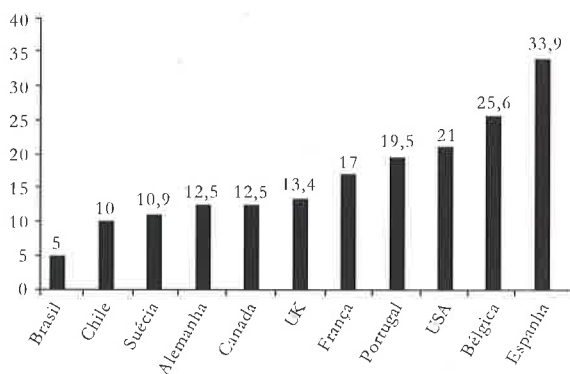
A maior experiência das equipes de transplante e os avanços em várias áreas como no manejo imunológico, nas técnicas cirúrgicas, nos cuidados intensivos e no desenvolvimento de novos medicamentos imunossuppressores, contribuíram para melhorar os resultados dos transplantes. Como conseqüência, as indicações para transplante de órgãos sólidos estão tornando-se cada vez mais liberais, levando a uma expansão no número de potenciais receptores.

A característica principal do transplante, que o distingue de outras cirurgias, é a necessidade da utilização de um órgão ou tecido, proveniente de um doador, vivo ou cadáver. Na grande maioria dos transplantes, com exceção de uma parcela dos transplantes renais, de alguns casos de transplantes hepáticos e de casos excepcionais de transplante pulmonar e pancreático, os órgãos são obtidos a partir de doadores cadáveres.

A grande limitação ao transplante com doador cadáver é que apenas uma pequena fração dos indivíduos que morrem podem converter-se em doadores de órgãos, pois a remoção de órgãos, na grande maioria dos casos, só é possível em pacientes com morte encefálica (ME)<sup>1</sup>.

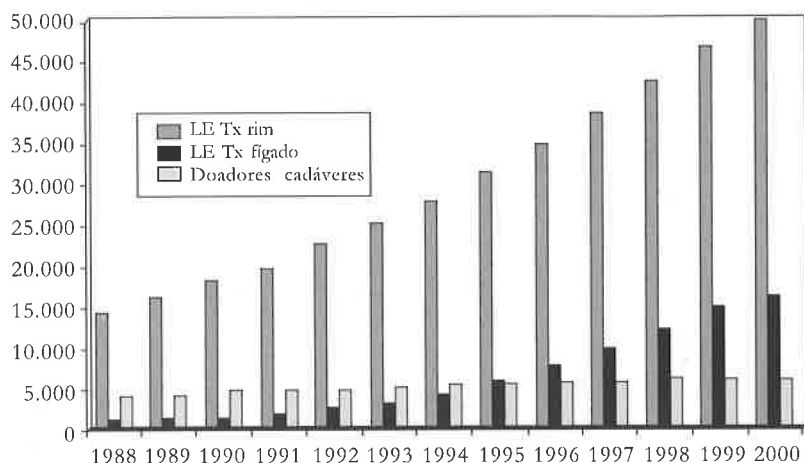
A taxa estimada de potenciais doadores, isto é, de pessoas com diagnóstico clínico de morte encefálica, sem contra-indicação previamente conhecida, nas diferentes comunidades ou países, é de 50 a 60 por milhão de população por ano (pmp/ano)<sup>2</sup>. Somente uma fração, entre 20 e 60%,

dos potenciais doadores torna-se doadora efetiva, devido à não-detecção e/ou não-notificação da morte encefálica, às contra-indicações médicas ou problemas na manutenção do doador cadáver ou, ainda, à recusa familiar à doação<sup>1-5</sup>. São efetivados, na maioria dos países desenvolvidos, de 10 a 25 doadores pmp/ano (Fig. 34.1)<sup>6,7</sup>.



**Figura 34.1** – Taxa de doadores efetivos, por milhão de população por ano, em alguns países em 2000.

No Brasil, foram comunicados às Centrais de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDOs) 3.890 potenciais doadores em 2000 (23pmp)<sup>8</sup>, e a previsão para 2001 (com dados até setembro) é de 4.018 (24pmp)<sup>9,10</sup>, 40% da taxa prevista, em torno de 10.000 (população de 170 milhões e estimativa de 60 potenciais doadores/pmp). Foram efetivados, em 2000, apenas 5 doadores/pmp (20% dos potenciais doadores notificados), devido à contra-indicação médica e/ou problemas na manutenção em 39%, à negativa familiar em 31%, e outras causas como não-confirmação da morte encefálica e problemas logísticos em 9%<sup>8</sup>.



LE Tx rim = lista de espera de transplantes de rim  
 LE Tx fígado = lista de espera de transplantes de fígado

**Figura 34.2** – Evolução da lista de espera para transplante renal e hepático e do número de doadores cadáveres nos Estados Unidos entre 1988 e 2000<sup>7</sup>.

Com relação ao transplante renal, há estudos sugerindo que são necessários em torno de 60 transplantes pmp/ano para atender a demanda<sup>11,12</sup>. Para os demais órgãos sólidos, é mais difícil conhecer a necessidade, pois os pacientes com doenças terminais desses órgãos, ao contrário daqueles com insuficiência renal crônica em diálise, não têm um registro adequado. Mas pode-se estimar que sejam necessários, anualmente, pmp/ano, em torno de 25 transplantes hepáticos, 15 de coração, 10 de pulmão, 5 de pâncreas e 1 a 2 de intestino<sup>1</sup>.

A obtenção de órgãos de doadores cadáveres, portanto, não atende à demanda, havendo um crescimento no número de pacientes em lista de espera para transplante em quase todos os países. A exceção é a Espanha, onde a lista de espera para transplante renal estabilizou e tende a diminuir nos últimos anos<sup>6,13</sup>. Nos Estados Unidos, por exemplo, conforme apresentado na figura 34.2, a lista de espera para transplante renal, que era de 12.000 pacientes em 1988, passou para 50.000 em 2000, a de fígado passou de 1.000 para 16.000 no mesmo período, enquanto o número de doadores evoluiu de 3.800 para 5.900<sup>7</sup>.

### PROCESSO DOAÇÃO-TRANSPLANTE

O processo doação-transplante pode ser definido como um procedimento médico composto por uma série de etapas ordenadas de forma precisa, que transforma órgãos de pessoas mortas em órgãos disponíveis para transplante<sup>2</sup>.

Conforme apresentado na figura 34.3, o processo de obtenção de órgãos para transplante é

complexo. Ele inicia com os médicos intensivistas ou assistentes que identificam os potenciais doadores, fazem a declaração de morte encefálica, comunicam à família e à coordenação de transplante. Continua com a entrevista familiar, a avaliação e a manutenção das condições clínicas do potencial doador. E termina, após a remoção, alocação e transplante dos órgãos e tecidos, com a análise dos resultados.

Esse processo, que pode envolver mais de 100 profissionais e durar de 12 a 72 horas, tem início com a sociedade que fornece os órgãos e tecidos, e termina com ela, sendo beneficiada com esses transplantes<sup>2</sup>.

Em decorrência do pequeno número de casos de morte encefálica e do complexo processo de obtenção de órgãos, o número insuficiente de doadores para atender à crescente demanda de pacientes em lista de espera passou a ser o maior obstáculo para a realização de transplantes. Portanto, a falta de órgãos para transplante reflete não apenas a falta de potenciais doadores, mas também, e principalmente, a falha em convertê-los em doadores efetivos<sup>14</sup>.

Assim sendo, o transplante tornou-se uma vítima de seu próprio sucesso, com um crescente distanciamento entre a demanda para transplante e a disponibilidade de órgãos e tecidos.

### DETECÇÃO DE POTENCIAIS DOADORES

Na detecção de potenciais doadores em UTI ou emergência, é fundamental a participação dos intensivistas. O papel desempenhado pela equipe de terapia intensiva está apresentado no quadro 34.1.

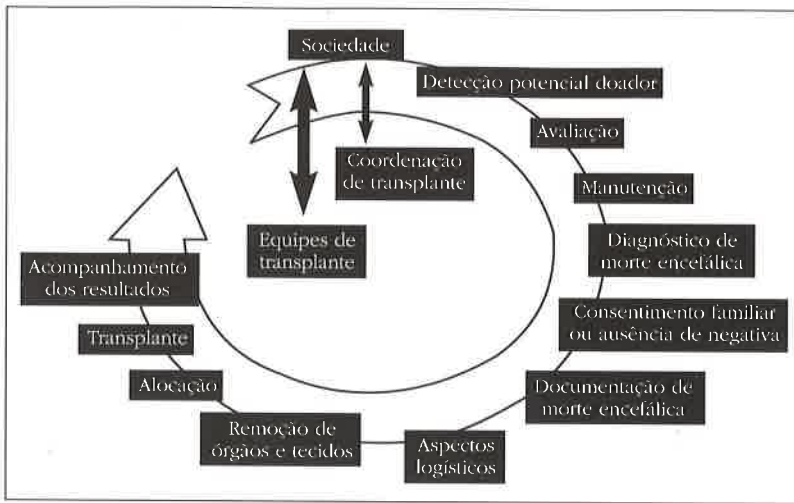


Figura 34.3 – O processo doação-transplante<sup>1</sup>.

**Quadro 34.1** – Papel da equipe de terapia intensiva no processo doação-transplante.

- Determinar a causa inicial do coma
- Graduar o coma (escala de Glasgow)
- Abrir o protocolo de morte encefálica (ME) (primeiro teste)
- Comunicar à família da abertura do protocolo de ME
- Comunicar à família o diagnóstico de ME
- Notificar a ME à coordenação hospitalar/OPO/CNCDO
- Manter hemodinamicamente o potencial doador

Porém, muitas vezes, os profissionais de saúde são citados como um obstáculo para a doação de órgãos. Alguns fatores implicados nessa dificuldade em promover a doação podem ser vistos no quadro 34.2.

**Quadro 34.2** – Fatores implicados na dificuldade de profissionais de saúde envolverem-se no processo de doação.

- Falta de treinamento médico na identificação e no manejo clínico do potencial doador
- Desconhecimento de como iniciar o processo de doação
- Receio de complicações legais
- Trabalho extra envolvido na manutenção do potencial doador
- Desconforto com o conceito de morte encefálica
- Falta de conhecimento sobre os critérios e aspectos legais da doação de órgãos
- Dificuldade em considerar seu paciente como doador de órgãos
- Relutância em abordar a família em um momento de sofrimento

O intensivista ou o médico assistente inicia o protocolo para o diagnóstico de morte encefálica em um paciente em ventilação mecânica, em es-

tado de coma de causa conhecida e classificado como de Glasgow 3 (sem resposta motora, verbal e ocular), na ausência de hipotermia, de alterações metabólicas graves e de drogas depressoras do sistema nervoso central.

As causas mais frequentes de coma que levam à morte encefálica, responsáveis por mais de 80% dos casos, são o traumatismo cranioencefálico e os acidentes vasculares cerebrais<sup>15</sup>, seguidos pela encefalopatia anóxica e o tumor primário do SNC. Se a causa do coma não for conhecida, não se pode realizar os testes para o diagnóstico de morte encefálica<sup>16</sup>.

Ao iniciar o protocolo de morte encefálica, a família deve ser comunicada desse procedimento e pode indicar o médico de sua confiança para acompanhar a realização dos testes<sup>17</sup>.

A outra figura-chave no processo de obtenção de órgãos é o coordenador de transplante, entendendo-se como tal o profissional responsável pelo desencadeamento e desenvolvimento de todo o processo, a partir da detecção do potencial doador até o transplante<sup>18,19</sup>.

O coordenador, por meio de visitas diárias às UTI e do bom relacionamento com todos os profissionais, mantém alerta aos intensivistas para a detecção dos potenciais doadores.

### Medidas sugeridas

1. Criação do cargo de coordenador de transplante em todos hospitais com UTI, os quais devem ficar responsáveis pela procura de doadores.
2. Registro de todos os casos de morte encefálica em cada hospital, com a finalidade de conhecer a taxa de potenciais doadores da região.

3. Estabelecer encontros regulares com intensivistas e valorizar sua participação, convidando-os para participar das Comissões de Transplante, de entrevistas na mídia e de eventos na área de doação e transplante.

## DIAGNÓSTICO DE MORTE ENCEFÁLICA

A legislação brasileira de transplante teve o mérito de não definir o critério diagnóstico de morte encefálica ou os procedimentos diagnósticos necessários para seu estabelecimento, delegando essa incumbência para o Conselho Federal de Medicina (CFM), que o fez por meio de resolução<sup>16</sup>. Essa medida é importante, pois, devido à evolução do conhecimento científico nesse campo, se houver modificações, é mais simples alterar uma resolução do CFM que uma lei federal.

Os critérios clínicos exigidos para o diagnóstico de morte encefálica são claros e bem especificados em publicações especializadas. Esses critérios estão estandardizados e são amplamente aceitos na grande maioria dos países. Há algumas variações com relação à necessidade de exame subsidiário documental, do número e da especialidade dos médicos que realizam os testes e, também, do intervalo mínimo de tempo entre os testes<sup>20</sup>.

A resolução do CFM segue os preceitos internacionais, exigindo que a causa da morte seja conhecida, que os testes clínicos sejam realizados por dois médicos, que não participem de equipes de remoção ou de transplante, com um intervalo mínimo de 6 a 48 horas, dependendo da idade, e que seja realizado um teste documental<sup>16</sup> (Quadro 34.3). Os critérios não são válidos para crianças com menos de 7 dias de vida.

Embora a resolução do CFM apenas especifique que os testes sejam realizados por dois médicos com experiência, o decreto-lei, que regulamentou a lei dos transplantes, exige que pelo menos um dos médicos tenha o título de especialista em neurologia e/ou neurocirurgia<sup>17</sup>.

**Quadro 34.3** – Diagnóstico de morte encefálica no Brasil.

### CFM

Dois testes clínicos (intervalo 6-48 horas dependendo da idade): dois médicos não pertencentes às equipes de remoção e transplante

Documentação diagnóstica (um exame complementar): arteriografia de quatro vasos, EEG, cintilo, Doppler ou potencial evocado

### MS

No mínimo, um dos médicos neurologista ou neurocirurgião com título de especialista

Um aspecto controverso é o emprego do recém-nascido anencefálico como doador<sup>21,22</sup>. Embora não possua córtex funcionante e tenha uma situação incompatível com a vida, ele não preenche os critérios de morte encefálica, pois possui tronco cerebral funcionante e, pela resolução do CFM, deveria esperar-se até o sétimo dia para realizar os testes de morte encefálica. Visto que, com certa frequência, há oferta de recém-nascidos anencefálicos como doadores, deve haver uma resolução do CFM sobre esse tópico, para que a decisão não fique a cargo das Centrais Regionais ou das equipes de transplantes, sem uma conduta uniforme no país. Talvez, o mais prudente, no momento, seria aceitá-los como doadores de válvulas cardíacas após a parada cardíaca.

### Medidas sugeridas

1. Reafirmação do diagnóstico de morte encefálica no país, com ampla divulgação na mídia e para os profissionais de saúde.
2. Regulamentação, pelo CFM, da situação do recém-nascido anencefalo, como doador ou não de órgãos.

### AVALIAÇÃO DOS POTENCIAIS DOADORES

A avaliação do potencial doador tem como objetivos descartar doenças transmissíveis, como infecções e neoplasias, e o estudo morfológico e funcional de cada órgão a ser extraído.

As contra-indicações consideradas como absolutas para a doação de órgãos estão apresentadas no quadro 34.4. Outras situações, consideradas “limítrofes”, como idade avançada, presença de diabetes, doença renal, sorologia positiva para hepatite, podem contra-indicar a doação de determinados órgãos, mas não de outros. Ainda, os critérios de seleção dos órgãos não são uniformes para todos as equipes de transplante e, portanto, para evitar perdas de órgãos, aqueles que forem descartados por equipes com critérios de seleção mais rígidos devem ser enviados para as equipes com critérios mais liberais<sup>15,23</sup>.

**Quadro 34.4** – Contra-indicações absolutas para a doação de órgãos.

- Infecção não controlada
- Sorologia positiva para HIV ou para HTLV-1 e 2
- Neoplasia maligna, exceto:
  - Tumores primários do SNC
  - Carcinoma basocelular
  - Carcinoma *in situ* de útero

A avaliação baseia-se no conhecimento da causa da morte, na revisão da história clínica, na situação hemodinâmica (pressão arterial, diurese e uso de drogas inotrópicas), na perfusão e oxigenação tecidual, no estudo microbiológico (culturas de sangue, urina e secreção brônquica), na avaliação laboratorial (perfil hematológico, de coagulação, renal, hepático, pancreático, cardíaco, pulmonar e sorológico) e em exames complementares (radiografia de tórax, ECG e, se possível, ecografia abdominal e ecocardiografia)<sup>24</sup>.

A avaliação sorológica necessária para um doador de órgãos pode ser vista no quadro 34.5. Apenas o anti-HIV ou o HTLV I e II positivos são considerados como contra-indicação absoluta à doação. Embora exista alguma controvérsia, órgãos de doadores com sorologia positiva para hepatite B ou C têm sido utilizados, em alguns centros, em receptores com portadores do vírus da hepatite ou imunizados, no caso da hepatite B<sup>25-30</sup>.

**Quadro 34.5** – Avaliação sorológica necessária para o doador de órgãos.

• Anti-HIV	• HBsAg	• Chagas
• HTLV-1 e 2	• Anti-HBc	• Lues
• Anti-HCV	• Anti-HBs	• Toxoplasmose
• CMV		

CMV = citomegalovírus.

A incidência de metástases nos tumores primários do SNC é rara, em torno de 0,4 a 3,8%, e o risco é maior nos pacientes que foram submetidos a craniotomia ou a colocação de *shunt* ventriculossistêmico. Mais de 90% das metástases ocorrem nos casos de meduloblastoma, astrocitoma anaplásico, glioblastoma multiforme, meningioma maligno e ependimoma maligno, os quais contra-indicam a doação<sup>31,32</sup>.

Metástases de carcinoma de células germinais (coriocarcinoma ou tumor testicular) ou de outros tumores podem simular hemorragia cerebral. Sendo importante, em muitos casos, dosar hCG (gonadotrofina coriônica) e realizar tomografia, cintilografia ou arteriografia cerebral. A realização de necropsia após a remoção dos órgãos também pode ser uma medida importante<sup>32</sup>.

Com o objetivo de aumentar o fornecimento de órgãos para transplante, têm sido utilizados, por muitos centros, doadores considerados como “limitrofes” ou de alto risco<sup>33-35</sup>. O doador pode ser considerado como limitrofe para a função devido ao risco aumentado de não-função ou de menor sobrevida do enxerto (idade avançada ou precoce, hipertensão, diabetes, choque, parada

cardíaca) ou ao risco para a transmissão de infecções (sorologia positiva para os vírus da hepatite B ou C, bacteriemia e infecção do SNC)<sup>15</sup>.

Pacientes com infecção bacteriana no SNC<sup>36,37</sup> ou no sangue<sup>37</sup>, em tratamento, podem ser doadores, enquanto os com infecção viral, fúngica ou tuberculosa são contra-indicados como doadores<sup>36,37</sup>.

A decisão de utilização dos órgãos de doadores considerados como “limitrofes” é de responsabilidade das equipes de transplante, com o consentimento informado do receptor<sup>15,23</sup>.

Em cerca de 80 a 90% dos doadores podem ser utilizados os rins e o fígado; em 40 a 50% o coração; e em 20 a 40%, o pulmão. Em nosso meio, essa taxa é menor, possivelmente em decorrência de um tempo maior para o diagnóstico de morte encefálica, da permanência em muitos casos na emergência com maiores dificuldades na manutenção e da falta de centros de transplante, principalmente de coração e pulmão, em regiões próximas à do doador.

O pâncreas é o único órgão que tem os seus critérios de utilização regulamentados por portaria, no Brasil, devendo o doador ter entre 10 e 45 anos, 30 e 90kg e ausência de antecedentes pessoais ou parentes em primeiro grau com diabetes<sup>38</sup>.

## Medidas sugeridas

1. As equipes de transplante devem ter protocolos que incluam critérios de aceitação de órgãos.
2. As equipes que utilizam órgãos de doadores “limitrofes” devem ter protocolos com os critérios de aceitação desses órgãos.
3. As Centrais de Notificação Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDO) devem cadastrar os pacientes que aceitam receber órgãos de doadores “limitrofes” (sublista na lista única)<sup>39</sup>.

## MANUTENÇÃO DOS POTENCIAIS DOADORES

A morte encefálica implica a imediata e progressiva deterioração de todas as funções somáticas. A parada cardíaca, por impossibilidade de manter os parâmetros hemodinâmicos, ocorre em 24 a 72 horas<sup>40,41</sup>.

A manutenção dos potenciais doadores é de responsabilidade da equipe de terapia intensiva e tem seus objetivos apresentados no quadro 34.6. Uma regra prática de manutenção dos potenciais doadores, conhecida como regra dos 100, pode ser vista no quadro 34.7.

#### Quadro 34.6 – Manutenção do potencial doador.

- Reposição de volume
- Infusão de dopamina
- Oxigenação adequada
- Manutenção do equilíbrio ácido-básico
- Manutenção da normotermia
- Prevenção e/ou tratamento das infecções

#### Quadro 34.7 – Regra dos “100” na manutenção do potencial doador.

- PAS > 100mmHg
- PaO<sub>2</sub> > 100mmHg
- Hgb > 100g/L
- Diurese > 100mL/h

PAS = pressão arterial sistêmica.

A manutenção hemodinâmica tem por finalidade evitar a hipotensão, as arritmias e a parada cardíaca, durante a avaliação e a obtenção do consentimento familiar, enquanto a manutenção hidroeletrólítica objetiva evitar principalmente a hipocalemia e a hiponatremia.

A morte encefálica, por si só, é um fator de risco para os resultados do transplante, parcialmente explicado pela liberação de citocinas que ocorre durante ela<sup>42,43</sup>. O uso de dopamina, por reduzir a expressão de moléculas de adesão (ICAM, E-selectina) na parede dos vasos, parece diminuir a incidência de rejeição aguda e aumentar a sobrevivência do enxerto<sup>44</sup>, enquanto o uso de DDAVP (desmopressina ou 1-desanimo-8-D-arginina vasopressina) poderia ter efeito deletério por aumentar a expressão de E-selectina nos capilares<sup>45</sup>.

#### Medida sugerida

Todos hospitais com UTI e/ou emergência devem possuir protocolos atualizados de manutenção dos potenciais doadores.

#### CONSENTIMENTO FAMILIAR

A forma de consentimento utilizada no Brasil foi modificada várias vezes nos últimos anos (Quadro 34.8)<sup>22</sup> e, de acordo com a legislação atual, o consentimento é informado e deve ser fornecido pelo cônjuge ou por familiar de até segundo grau, na presença de duas testemunhas, não tendo mais

#### Quadro 34.8 – Formas de consentimento utilizadas no Brasil.

- Consentimento informado (1968)
- Consentimento presumido + decisão mandatória (1997)
- Consentimento informado + decisão mandatória (1998)
- Consentimento informado (2000)

valor a decisão da pessoa em vida, registrada em documento de identidade<sup>46</sup>. No caso de pessoa juridicamente incapaz, o consentimento deve ser obtido de ambos os pais, se vivos, ou dos responsáveis legais, enquanto indivíduos não identificados não podem ser doadores.

A negativa de doação, em 20 a 60% dos casos<sup>29,47-51</sup> (Quadro 34.9), é uma das principais barreiras para o aumento do número de transplantes. Essa situação pode ser decorrente de problemas familiares no momento da morte ou de obstáculos populacionais de ordem geral.

#### Quadro 34.9 – Taxas de não-autorização familiar em alguns países.

Alemanha (47):	20% (1993) → 35% (1996)
Espanha (48):	25% (11,7-57,1%)
Brasil (29):	31% (2000)
Suíça (49):	40% (suíços) – 80% (imigrantes)
Israel (50):	50%
Argentina (51):	66%

A doação pode ser maximizada se os seguintes critérios forem preenchidos<sup>52</sup>:

A população está predisposta a doar?

Os familiares conhecem os desejos do falecido, com relação à doação?

As famílias de potenciais doadores são contactadas de forma adequada?

Os motivos mais freqüentemente alegados pela família para recusar a doação estão apresentados no quadro 34.10<sup>29,53</sup>.

#### Quadro 34.10 – Principais causas de não-autorização familiar.

- Oposição da pessoa em vida
- Desconhecimento da vontade do falecido
- Apego emocional intenso ao corpo morto
- Não aceitação do diagnóstico de morte
- Incompreensão do diagnóstico de morte encefálica
- Incapacidade de tomar decisão
- Receio de mutilação do corpo
- Atendimento insatisfatório durante a internação
- Suspeitas de irregularidade no processo de alocação
- Motivos religiosos, sociais ou culturais
- Entrevista mal conduzida
- Demora para liberação do corpo

O resultado da entrevista depende de alguns fatores:

- Predisposição prévia: preconceitos vs. consciência social.
- Relacionados ao hospital: tratamento recebido durante a internação e informações médicas.
- Técnica e habilidade dos entrevistadores.



O entrevistador, de preferência um coordenador de transplante com treinamento específico, deve transmitir confiança, fornecer explicações precisas e ter conhecimento de todo o processo doação-transplante.

Há estudos reportando que o fornecimento de informações e um intervalo de tempo entre a comunicação da morte encefálica à família e a solicitação da doação são fatores importantes para a obtenção do consentimento<sup>54,55</sup>.

Como política geral, a proposta de doação à família deve ser feita de um modo delicado e em um clima que permita que as decisões a ser tomadas reflitam os legítimos desejos do doador. Algumas famílias sentem um grande conforto pela doação, percebendo que um gesto nobre pode advir da tragédia.

### Medidas sugeridas

1. Encorajar o grupo familiar a discutir doação. As campanhas devem enfatizar a necessidade de comunicar a decisão aos familiares.
2. Melhorar a educação profissional e pública sobre doação.
3. Melhorar o processo do consentimento para a doação (treinamento dos coordenadores).
4. Melhorar a sensibilidade dos profissionais de saúde envolvidos no cuidado de pacientes gravemente doentes.

### AUTORIZAÇÃO JUDICIAL

Em alguns países, quando a causa da morte é traumática ou permanece desconhecida, os juízes ou os médico-legistas devem ser consultados previamente à remoção<sup>56</sup>. Se não forem observados todos os requisitos legais, eles podem impedir a remoção dos órgãos.

No Brasil, nos casos em que houver necessidade de necropsia, a remoção prévia de órgãos pode ser efetuada se estes não tiverem relação com a *causa mortis*, circunstância a ser mencionada no relatório, com cópia, que acompanhará o corpo à instituição responsável pelo procedimento médico-legal<sup>17</sup>. Excetuam-se os casos de morte ocorrida sem assistência médica ou em decorrência de causa mal definida ou que necessite ser esclarecida diante da suspeita de crime, quando a retirada dependerá de autorização expressa do médico patologista ou legista<sup>17</sup>.

### Medida sugerida

Acerto com Institutos Médico-Legais (IML), para necropsia quando necessário, no hospital, imediatamente após a remoção dos órgãos. Se não for possível, imediata transferência para o IML e necropsia assim que chegar o corpo.

### LOGÍSTICA

Com a remoção de múltiplos órgãos e conseqüente utilização de várias equipes de retirada para um mesmo doador e com a notificação de potenciais doadores distantes dos centros de transplante, requerendo o deslocamento das equipes de remoção, tornou-se necessária a utilização de uma organização centralizada, responsável pela logística nos estados. Essa atividade, que deve ser ágil e efetiva, foi atribuída às CNCDO<sup>57</sup>.

A forma de atuação das CNCDO depende da extensão do estado, de sua população, do número e da complexidade das equipes de transplante e de remoção e de peculiaridades regionais.

Com o objetivo de maximizar o aproveitamento de órgãos dos doadores efetivados no país, foi criada a Central Nacional de Transplante (CNT), responsável pela logística da remoção e transplante de órgãos entre os estados e as regiões<sup>58</sup>. Dessa maneira, um órgão que não pode ser aproveitado em um estado, por não haver receptor compatível, por ser considerado como "límitrofe" e descartado, ou por não se realizar o transplante daquele órgão no estado, deve ser enviado para outro, de acordo com critérios regionais de alocação, estabelecidos pela CNT<sup>59</sup>.

Há um convênio do Ministério da Saúde (MS) com as companhias aéreas do país para o transporte de equipes de remoção e para o envio de órgãos, sem ônus, nos vôos regulares.

### Medida sugerida

Comunicação pontual de todos os doadores efetivos pelas CNCDO à CNT, para o máximo aproveitamento possível dos órgãos doados.

### REMOÇÃO

A remoção é realizada preferentemente no hospital onde se foi detectado o doador, devendo as equipes de remoção se dirigir a esse local. Em casos em que não houver condições adequadas naquele estabelecimento, é realizada a transferência do doador para outro hospital, sempre com a anuência prévia dos familiares.

A responsabilidade pela marcação do horário da cirurgia é do coordenador hospitalar, o qual também se encarrega da organização da documentação legal exigida.

Os prontuários médicos do doador cadáver devem conter, além das informações usuais, os documentos apresentados no quadro 34.11, os quais deverão ser mantidos nos arquivos por 20 anos<sup>17,60</sup>.

**Quadro 34.11** – Documentação exigida no prontuário do doador cadáver.

- Cópia de documento de identificação do doador
- Laudos dos exames de comprovação de morte encefálica
- Termo de autorização da doação por familiares (com duas testemunhas)
- Laudos dos exames de verificação da viabilidade dos tecidos ou órgãos removidos
- Relatório cirúrgico

### Medidas sugeridas

1. Realizar esforços para que a remoção seja realizada no hospital do doador e que este não necessite ser transferido.
2. Certificar-se que toda documentação exigida está arquivada no prontuário do doador.

### ALOCAÇÃO

A alocação de órgãos e tecidos no Brasil é responsabilidade das CNCDO. Esta, por meio das informações fornecidas pelas equipes de retirada, indicará o destino dos órgãos e tecidos, em estrita observância à ordem de receptores inscritos, com compatibilidade para recebê-los.

De acordo com a legislação em vigor<sup>17,58,60</sup>, “a ordem de inscrição poderá não ser observada se o tempo para o deslocamento do receptor selecionado tornar inviável o transplante ou se houver alguém em iminência de óbito, segundo avaliação da CNCDO, observados os critérios estabelecidos pelo SNT”.

Não podem ser transplantados órgãos ou tecidos em receptor não indicado pelas CNCDO e não é permitida a inscrição de receptor em mais de uma CNCDO<sup>17</sup>.

Os critérios de alocação para o rim baseiam-se em um sistema de pontuação (compatibilidade HLA, reatividade ao painel, tempo em espera e idade). Em alguns estados, nos quais a maioria dos pacientes em lista de espera não tem ainda tipagem HLA, utiliza-se apenas o tempo de espera. O único critério de urgência para o transplante renal é a falta de acesso vascular e peritoneal para a diálise.

Com relação ao fígado, está-se utilizando o critério de tempo em lista e de urgência (hepatite fulminante e re-transplante). Porém, ainda há controvérsias a respeito do melhor sistema de alocação e foi formado um grupo multidisciplinar, pelo Ministério da Saúde, para rever os critérios de alocação de fígado no país.

Com o coração e o pulmão não há maiores discussões em relação aos critérios de alocação, pois o número anual de doadores é muitas vezes

superior ao de transplante realizado. Além dos critérios mais rigorosos de seleção dos doadores, há também a exigência de tempo de isquemia fria curto (< 6 horas) para esses órgãos, que inviabiliza a remoção em locais distantes.

Com o pâncreas, para o transplante isolado ou após o transplante renal, também não há problemas, pois o número de candidatos é muito inferior ao de doadores. A situação é mais delicada no caso do transplante combinado de pâncreas e rim, em que o rim acompanha o pâncreas, e tem preferência sobre o transplante renal. Se houver um grande número de diabéticos em lista para o transplante combinado, poderá haver menor oferta de rins para os demais pacientes da lista. Na grande maioria dos estados, essa situação não está ocorrendo, pois há poucos centros realizando esse transplante, e há um fator limitante, em portaria, para a utilização de pâncreas e rim, que é a idade do doador, entre 10 e 45 anos<sup>38</sup>. Tem sido também utilizado, em São Paulo, o transplante combinado utilizando o pâncreas de doador cadáver e o rim de um doador vivo familiar previamente investigado.

### Medidas sugeridas

1. Realização de tipagem HLA para todos os pacientes em lista de espera para transplante renal e critério de pontuação para alocação de rins em todo o país.
2. Utilizar um sistema de alocação de fígado, que contemple de forma justa os critérios de tempo em lista e de gravidade.
3. Discussão sobre a utilização de alguma forma de estado preferencial do doador. Essa preferência poderia ser conferida na forma de “pontos extras” no sistema de pontuação. Um exemplo de estado preferencial seria o caso de quem doou um rim, um segmento de fígado ou um lobo de pulmão ao familiar e encontra-se em lista de espera para transplante<sup>61</sup>.

### TRANSPLANTE

Ao receber os órgãos ou tecidos para o transplante, as equipes devem seguir a legislação vigente sobre o assunto<sup>17,59</sup>.

**Indicação** – os transplantes somente poderão ser realizados em pacientes com doença progressiva ou incapacitante, irreversível por outras técnicas terapêuticas<sup>17,60</sup>.

**Consentimento** – o transplante só se fará com o consentimento expresso do receptor, inscrito na lista única de espera, após aconselhamento sobre a excepcionalidade e os riscos do procedimento. O documento deve conter informações

sobre o procedimento e as perspectivas de êxito ou insucesso<sup>17</sup>.

Nos casos em que o receptor for juridicamente incapaz ou cujas condições de saúde impeçam ou comprometam a manifestação de sua vontade, o consentimento será dado por um de seus pais ou responsáveis, na ausência dos quais a decisão caberá ao médico assistente, se não for possível, por outro meio, mantê-lo vivo.

**Exclusões** – as equipes de transplantes só poderão realizá-los se os exames apresentarem resultados que afastem qualquer prognóstico de doença incurável ou letal para o receptor.

Não serão transplantados órgãos ou tecidos de portadores de doenças que constem das listas de exclusão expedidas pelo Sistema Nacional de Transplantes (SNT)<sup>46</sup>. Essas listas de exclusão ainda não foram publicadas.

**Prontuário** – deve ser mantido nos arquivos por 20 anos e deve conter, além das informações habituais, o termo de autorização do receptor e o laudo dos exames realizados para o estabelecimento de compatibilidade entre o seu organismo e o do doador<sup>17,60</sup>.

#### MEDIDAS SUGERIDAS

1. Publicação da lista de exclusão de doadores, pelo SNT.
2. Certificar que toda documentação exigida está arquivada no prontuário do receptor.
3. Fornecer para todas as equipes um sistema informatizado para o acompanhamento dos transplantes realizados, com análise dos resultados.

#### CONCLUSÃO

Como foi apresentado, o processo doação-transplante é longo e complexo, que não pode ter uma evolução livre, mas que deve ser cuidadosamente protocolizado e supervisionado, para evitar qualquer improvisação ou deslize.

Deve ser conduzido por profissionais qualificados, os coordenadores de transplante, especificamente treinados para atuar de forma competente em todas as etapas desse processo.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GARCIA VD, ABBUD FILHO M, KEITEL E, et al: Situação atual do processo doação-transplante, in *Por uma Política de Transplantes no Brasil*, editado por Garcia VD, São Paulo, Office Editora e Publicidade Ltda, 2000, pp 19-35.
2. MATESANZ R: Meeting the Organ Shortage: An European Consensus Document. *Newslett Transplant* 4:4-17, 1999.
3. GORE SM, CABLE DJ, HOLLAND AJ: Organ donation from intensive care units in England and Wales. Two year confidential audit of deaths in intensive care. *Br Med J* 304:349-355, 1992.
4. NAVARRO A, ESCALANTE JL, ANDRÉS A: Donor detection and organ procurement in the Madrid region. *Transplant Proc* 25:3130-3131, 1993.
5. NATHAN HM, JARREL BE, BROZNIK B, et al: Estimation and characterization of the potential organ donor pool in Pennsylvania. *Transplantation* 51:142-149, 1991.
6. TRANSPLANTATION COMMITTEE OF THE COUNCIL OF EUROPE: International figures on organ donation & transplantation activities 2000. *Organs Tissues* 3:143-146, 2001.
7. 2000 OPTN/SR AR 1990-1999. HHS/HRSA/OSP/DOT; UNOS.
8. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS: Dados globais da atividade de captação de órgãos por estado no ano. *Regist Brasil Transplant* 6 (4):52-54, 2000.
9. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS: Dados globais da atividade de captação de órgãos por estado no semestre. *Regist Brasil Transplant* 7 (2):15-16, 2001.
10. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS: Dados globais da atividade de captação de órgãos por estado no trimestre. *Regist Brasil Transplant* 7(3):11-12, 2001.
11. STUART FP, VEITH FJ, CRANFORD RE: Brain death laws and patterns of consent to remove organs for transplantation from cadaveres in the United States and 28 other countries. *Transplantation* 31:238-244, 1981.
12. GARCIA VD, GARCIA CD, SILVEIRA AE, et al: Estimative of the number of kidney transplants needed in Rio Grande do Sul, Brazil, XII International Congress of Nephrology. Jerusalem, 13 a 18 de junho de 1993.
13. COUNCIL OF EUROPE: International Figures on Organ Donation and Transplantation – 1997. *Newslett Transplant* 3:5-11, 1998.
14. BART KJ, MACON EJ, WHITTER FC, et al: Cadaveric kidneys for transplantation: a paradox of shortage in the face of plenty. *Transplantation* 13:379-82, 1981.
15. GARCIA VD, MICHELON T, HOFFELMANN N, et al: Avaliação dos dez anos de atividades da Coordenação de Transplantes do RS, in *Por uma Política de Transplantes no Brasil*, editado por Garcia VD, São Paulo, Office Editora e Publicidade Ltda, 2000, pp 36-96.
16. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA: Resolução nº 1.489 de 8 de agosto de 1997. *Diário Oficial da União* 21/08/97.
17. DECRETO-LEI Nº 2.268. 30 de junho de 1997 *Diário Oficial da União* 01/07/97.
18. ARANZÁBAL J: La figura del coordinador hospitalario. *Rev Esp Transplant* 1:4-9, 1992.
19. LÓPEZ-NAVIDAD A: El coordinador de trasplantes hospitalario, in *El Donante de Órganos y Tejidos. Evaluación y Manejo*, edited by López-Navidad A, Kulisevsky J, Caballero F, Barcelona, Springer-Verlag Ibérica, 1997, pp 58-78.
20. GARCIA VD, ABRAHÃO MRC, HOFFELMANN N: Procura de Órgãos, em *Transplante de Órgãos e Tecidos*, editado por Neumann J, Abbud Filho M, Garcia VD, São Paulo, Sarvier, 1997, pp.91-102.
21. SYSTMA SE: Anencephalics as organ sources. *Theor Med* 17:19-32, 1996.
22. GARCIA VD, CAMPOS HH, PAULA FJ, et al: Proposta de uma política de transplantes para o Brasil, em *Por uma Política de Transplantes no Brasil*, editado por Garcia VD, São Paulo, Office Editora e Publicidade Ltda, 2000, pp 109-162.
23. ANDRÉS A: Donors'selection: organ viability criteria. *Organs Tissues* 4:147-56, 2001.
24. LÓPEZ-NAVIDAD A: La evaluación clínica del donante de órganos, in *El donante de Órganos y Tejidos. Evaluación y Manejo*, edited by López-Navidad A, Kulisevsky J, Caballero F, Barcelona, Springer-Verlag Ibérica, 1997, pp 162-70.

25. DOMÍNGUEZ-GIL B, ESFORZADO N, MUÑOZ MA, et al: Trasplante renal utilizando riñones de donantes con serología positiva para el virus de la hepatitis C. *Nefrología* 21:119-123, 2001.
26. CHAN P, LOK A, CHENG I, et al: The impact of donor and recipient hepatitis B surface antigen status on liver disease and survival in renal transplant recipients. *Transplantation* 53:128-131, 1992.
27. DELMONICO FL, SNYDMAN DR: Organ donor screening for infectious diseases. *Transplantation* 65:603-610, 1998.
28. MORALES JM, CAMPISTOL JM, CASTELLANO G, et al: Transplantation of kidneys from donors with hepatitis C antibody into recipients with pre-transplantation anti-HCV. *Kidney Int* 47:236-40, 1995.
29. NATOV SN, LAU JYN, RUTHAZER R, et al: Hepatitis C virus genotype does not affect patient survival among renal transplant candidates. *Kidney Int* 56:700-706, 1999.
30. ROTH D: Hepatitis in non-hepatic transplantation: donor and recipient issues. *Graft* 2(Suppl 2):S104-S107, 1999.
31. COMISIÓN DE TRASPLANTES DEL CONSEJO DE EUROPA. Estandarización en los criterios de donación de órganos para prevenir la transmisión de enfermedades neoplásicas, in *Organización Nacional de Trasplantes. Informes y Documentos de Consenso*. Madrid, ONT, 2000, pp 73-93.
32. CABALLERO F, PARES P, GRAUS F, et al: Tumores cerebrales primarios y donantes de órganos, in López-Navidad A, Kulisevsky J, Caballero F. ed. *El Donante de Órganos y Tejidos. Evaluación y Manejo*, edited by Barcelona, Springer-Verlag Ibérica, 1997, pp 212-230.
33. ANDRÉS A, PRAGA M, ORTUÑO T, et al: El donante marginal en el trasplante renal. *Nefrología* 21:104-113, 2001.
34. ALEXANDER JW, ZOLA JC: Expanding the donor pool: use of marginal donors for solid organ transplantation. *Clin Transplantation* 10:1-19, 1996.
35. JACOBBI LM, MCBRIDE VA, ETHEREDGE EE, et al: The risks, benefits and costs of expanding donor criteria. A collaborative prospective three-year study. *Transplantation* 60:1491-1496, 1995.
36. GRUPO GESITRA: Criterios de selección del donante de órganos respecto a la transmisión de infecciones, in *Organización Nacional de Trasplantes. Informes y Documentos de Consenso*, Madrid, ONT, 2000, pp 95-118.
37. FREEMAN RB, GIATRAS I, FALAGAS ME, et al: Outcome of transplantation of organs procured from bacteremic donors. *Transplantation* 68:1107-1111, 1999.
38. PORTARIA GM/ MS Nº 935. 20 de julho de 1999. *Diário Oficial da União* 22/07/99.
39. HUNSICKER LG: Allocation of organs from expanded donor: should there be a separate list of patients willing to accept organs from expanded donors? *Graft* 1 (Suppl 1):3-4, 1998.
40. BLACK P McL: Brain death. *N Engl J Med* 299:338-342, 1978.
41. BLACK P McL: Brain death. *N Engl J Med* 299:393-401, 1978.
42. PRATSCHKE J, WILHELM MJ, KUSAKA M, et al: Brain death and its influence on donor organ quality and outcome after transplantation. *Transplantation* 67:343-348, 1999.
43. PIENAAR H, SCHWARTZ I, RONCONE A, et al: Function of kidney grafts from brain-death donor pigs: the influence of dopamine and triiodothyronine. *Transplantation* 50:580-582, 1990.
44. SCHNUELLE P, LORENZ D, MUELLER A, et al: Donor catecholamine use reduces acute allograft rejection and improves graft survival after cadaveric renal transplantation. *Kidney Int* 56:738-746, 1999.
45. KOO DDH, WELSH KI, MCLAREN AJ, et al: Cadaver versus living donor kidneys: impact of donor factors on antigen induction before transplantation. *Kidney Int* 56:1551-1559, 1999.
46. LEI Nº 10.211. *Diário Oficial da União* 23/03/01.
47. SCHÜTT GR, HENNE-BRUNS H: Organ donation: the influence of personal attitude on professional behavior. *Transplant Proc* 29:3246, 1997.
48. MATESANZ R, MIRANDA B, DE FELIPE C, et al: Evolución de la donación y la actividad transplantadora en España, in *El Donante de Órganos y Tejidos. Evaluación y Manejo*, edited by López-Navidad A, Kulisevsky J, Caballero F, Barcelona, Springer-Verlag Ibérica, 1997, pp 42-57.
49. MOSIMANN F, CEPLEANU A: Reluctance in organ donation: a plea to re-target the information campaigns. *Transplant Proc* 29:2433-2434, 1997.
50. SINGER P, RACHMANI R: Improving attitude and knowledge of healthcare professionals towards organ donation in Israel: results of 12 European Donor Hospital Education Programs. *Transplant Proc* 29:3244-3245, 1997.
51. BACQUÉ MC, CAMBARIERE R: The organ shortage: what are organ sharing organizations doing about it? *Transplant Proc* 29:3211-3214, 1997.
52. BEASLEY CJ, BLAUSTEIN JD: The Partnership for organ donation: a strategic approach to solving the organ donor shortage, in *Organ and tissue donation for transplantation*, edited by Chapman JR, Deierhoi M, Wight C, London, Arnold, 1997, pp 389-399.
53. WEISS AH, FORTINSKY RH, LAUGHLIN J, et al: Parenteral consent for pediatric cadaveric organ donation. *Transplant Proc* 29:1896-1901, 1997.
54. BARTUCCI MR: Organ donation: a study of the donor family perspective. *J Neurosci Nurs* 19:305-309, 1987.
55. PERLLETIER ML: The needs of family members of organ and tissue donors. *Heart Lung Transplant* 22:151-157, 1993.
56. SHAFER T, SCHKADE LL, WARNER HE, et al: Impact of medical examiner/coroner practices on organ recovery in the United States. *JAMA* 272:1607-1612, 1994.
57. PORTARIA GM/MS Nº 3407 04 de agosto de 1998. *Diário Oficial da União* 05/08/98.
58. PORTARIA GM/MS Nº 901, 16 de agosto de 2000. *Diário Oficial da União* 17/08/00.
59. PORTARIA GM/MS Nº 91, 23 de janeiro de 2001. *Diário Oficial da União* 24/01/01.
60. LEI Nº 9.434, 4 de fevereiro de 1997. *Diário Oficial da União* 05/02/97.
61. GUBERNATIS G: Solidarity model as nonmonetary incentive could increase organ donation and justice in organ allocation at same time. *Transplant Proc* 29:3264-3266, 1997.

## INFECÇÕES VIRAIS EMERGENTES NO PÓS-TRANSPLANTE RENAL

Maria Cristina Ribeiro de Castro  
Marina Harume Imanishe



### INTRODUÇÃO

A lista de vírus que causam distúrbios clínicos em pacientes transplantados continua a crescer. Esse fato é um desafio para os microbiologistas, que devem identificar rapidamente esses novos agentes, e para os transplantadores, que devem prover os pacientes de um diagnóstico rápido e acurado. Infelizmente, a distância entre o aparecimento de novos germes e de novas terapias antivirais ainda é grande.

Os vírus comprometem a sobrevida dos pacientes e dos enxertos. São responsáveis por uma das mais graves complicações a longo prazo dos transplantados, os tumores, pelo seu elevado potencial oncogênico. O uso de novos agentes imunossuppressores tem aumentado a sobrevida dos enxertos, assim como a incidência de infecções virais. Desafios enormes ainda cercam o transplante de pacientes portadores do vírus HIV. A perspectiva dos xenotransplantes traz ainda maior preocupação em relação à disseminação e ao controle de novos vírus nos transplantados de órgãos.

### POLIOMAVÍRUS

Os poliomavírus são membros da família dos papovavírus, são vírus de dupla hélice que replicam no núcleo da célula atingida. A família dos poliomavírus compreende três membros: o JC vírus, o vírus SV40 e o BK vírus.

### JC VÍRUS

Os poliomavírus habitam o trato urinário. Cerca de 60 a 80% dos adultos sadios são infectados por eles. A transmissão primária parece ser a via pla-

centária. As infecções por eles causadas são em geral assintomáticas nos indivíduos com boa imunidade. No entanto, o JC e o SV40 são responsáveis pela encefalopatia desmielinizante multifocal no homem e no macaco, respectivamente, por infectar as células gliais, principalmente em portadores de imunodeficiência adquirida<sup>1,2</sup>. Causam quadros de fraqueza muscular, demência, alteração da voz e da visão e podem evoluir para óbito<sup>3</sup>. Em transplantados renais, e durante a gravidez, o JC assim como o BK vírus podem replicar-se no tecido renal, levando à virúria; no entanto, a encefalopatia parece acometer somente imunossuprimidos.

### VÍRUS SV40

Dez a trinta milhões de pessoas estão atualmente infectadas por esse vírus, contaminadas essencialmente pelas vacinações utilizando células de macaco em cultura (vacinas abandonadas em 1965). Existem, no entanto, casos de infecção em indivíduos nascidos após 1965, detectados pela presença de seqüências de DNA específicas do vírus, sugerindo que existem outras formas de contaminação. A infecção pelo SV40 é totalmente assintomática no homem.

### BK VÍRUS

O primeiro relato de um paciente transplantado de órgãos infectado pelo BK vírus apareceu em 1971, quando foi detectado na urina de um paciente que apresentava estenose ureteral.

A infecção primária pelo BK vírus ocorre na infância e é adquirida provavelmente pelas vias

aéreas superiores. Depois disso, o vírus fica latente nas células epiteliais do trato urinário e em linfócitos B, podendo reativar-se em condições especiais como gravidez, síndrome da imunodeficiência adquirida, após quimioterapia e em imunossuprimidos. Transplantados de medula óssea são muito suscetíveis ao BK vírus, por vezes apresentando quadros graves de cistite hemorrágica<sup>4</sup> que é também uma causa documentada de nefropatia crônica em rins tópicos de portadores de imunodeficiência congênita.

Dados de necropsia de transplantados em Pittsburgh, usando a detecção de BK vírus pela técnica de polimerase em cadeia, revelaram que a porcentagem de transplantados infectados é de cerca de 30%.

Nas infecções sintomáticas, pode ocorrer estenose ureteral, comprometimento da função do enxerto renal, mas, em geral, não há sinais de doença sistêmica. Segundo alguns estudos, 5% dos transplantados renais têm quadro de ulceração ou estenose ureteral<sup>5</sup>. O mecanismo pelo qual o BK vírus causaria estenose ureteral não é conhecido. Não há relatos de comprometimento de outros órgãos transplantados. Receptores de rim e pâncreas, por exemplo, tendem a perder o enxerto renal, enquanto o enxerto pancreático não sofre nenhum ataque viral significativo.

Os fatores de risco para o desenvolvimento de nefropatia pelo BK vírus são a existência de diabetes no receptor, a sorologia positiva no doador e o tratamento com tacrolimus, micofenolato ou OKT3.

Alguns autores têm descrito mutações gênicas nos vírus detectados em alguns pacientes transplantados acometidos pela nefropatia, o que poderia causar um aumento da patogenicidade de um vírus até recentemente tido como pouco patogênico<sup>6</sup>.

A doença ocorre entre o 2<sup>o</sup> e o 60<sup>o</sup> mês pós-transplante, mas em geral em torno do 10<sup>o</sup> mês. Um estudo de 496 pacientes transplantados em Pittsburgh mostra taxas de primoinfecção de 25,1% e de 40% de reinfecção<sup>7</sup>.

O único método de diagnóstico de certeza da nefropatia pelo BK vírus é a biópsia renal. O diagnóstico de infecção pelo BK vírus baseia-se na sorologia, na presença de *decoy cells* na urina (produtos de descamação do urotélio, contendo inclusões virais) ou em técnicas de biologia molecular. A presença isolada de BK vírus na citologia urinária indica a presença do vírus e não necessariamente nefropatia.

A citologia urinária tem uma sensibilidade elevada, mas um valor prognóstico positivo de somente 27%. A pesquisa por PCR (reação em ca-

deia da polimerase) no plasma tem sensibilidade e especificidade mais altas, com um valor prognóstico positivo de 82%<sup>8</sup>.

Receber um rim de doador soropositivo para BK vírus parece aumentar o risco de infecção primária e de reativação pelo vírus, com o maior risco ocorrendo em pacientes sorologicamente negativos que recebem um órgão positivo para o BK vírus.

Na série do Hospital John Hopkins, as taxas de infecção, determinadas por sorologia, são de 43% para os pares doador positivo/receptor negativo, 22% para os pares doador positivo/receptor positivo, 13% para os pares doador negativo/receptor positivo e 10% para os pares doador negativo/receptor negativo.

A influência dos novos tratamentos imunossupressores foi demonstrada pelos estudos retrospectivos que revelaram, em uma série de biópsias realizadas em Bale, entre 1985 e 1995, que o primeiro caso de nefropatia pelo BK vírus ocorreu somente em 1995. O mesmo se confirmou na série do Hospital John Hopkins, analisando biópsias de 1992 a 1996, o primeiro caso sendo detectado em 1996.

Hoje em dia, acredita-se que seja principalmente o grau de imunossupressão total do indivíduo, mais do que a utilização de um determinado agente imunossupressor, o responsável pelo aparecimento da doença causada pelo BK vírus, assim como ocorre em outras infecções virais.

O quadro histopatológico da nefropatia pelo BK vírus é o de uma nefrite intersticial<sup>9</sup>. Mais raramente, o BK vírus pode causar somente necrose tubular. Atualmente, o BK vírus é aquele que mais causa inclusões virais à biópsia renal do que o citomegalovírus.

O diagnóstico diferencial da nefropatia pelo BK deve ser feito com as outras infecções virais que podem acometer o enxerto renal (citomegalovírus - CMV, adenovírus, herpes), lembrando que a presença de inclusões virais nas células endoteliais confirma infecção pelo CMV. A imunohistoquímica é de grande utilidade nessa diferenciação diagnóstica<sup>9</sup>.

O prognóstico da nefropatia é reservado, com mais de 57% de perda do enxerto na série de Pittsburgh, e com manutenção de função renal desprezível naqueles que não perderam o enxerto, 13% dos casos mantendo com creatinina sérica superior a 5mg/dL. O desaparecimento do vírus no tecido renal, que ocorre após a diminuição da imunossupressão, acompanha-se freqüentemente de aparecimento de lesões de nefropatia crônica do enxerto. A maioria dos enxertos perde-se por rejeição, embora, curiosamente, receptores de transplantes duplos de rim e pâncreas não evoluam

simultaneamente com perda do enxerto pancreático. Seis pacientes foram retransplantados em Pittsburgh após ter perdido o primeiro enxerto por infecção pelo BK vírus; somente um apresentou reinfecção sintomática, o que significa que o retransplante desses pacientes é possível<sup>9</sup>.

Durante a infecção pelo BK vírus, podem existir episódios de rejeição associada. A distinção entre nefropatia pelo BK e rejeição é difícil, mas pode ser facilitada pela expressão de CD4 e de antígenos HLA de classe II no tecido renal. Não há relação estatística entre o número de episódios de rejeição e a presença de infecção pelo BK vírus, mas uma maior frequência de rejeições graves ocorrem nos pacientes infectados<sup>10,11</sup>.

A estratégia diagnóstica atual baseia-se na citologia urinária como primeiro exame de detecção; em caso de positividade, a medida de carga viral por PCR sanguínea é realizada e, se positiva, a biópsia renal é indicada. Em caso de detecção de rejeição associada, esta deve ser tratada inicialmente, de preferência, com esteróides, e a seguir a imunossupressão deve ser diminuída. A medida sucessiva da carga viral por PCR permite seguir a evolução da infecção viral<sup>11,12</sup>.

Nos 1.460 transplantes renais realizados entre 1992 e 1999 pelo grupo de Pittsburgh, Randhawa et al. procuraram e detectaram 30 infecções sintomáticas por BK vírus (2,1%)<sup>9</sup>. Todos os pacientes haviam recebido tacrolimus e/ou micofenolato. Estudos prospectivos e randomizados recentes não demonstraram diferença na prevalência de BK vírus em pacientes tratados com tacrolimus *versus* ciclosporina<sup>13</sup>.

Após um seguimento médio de 27 meses, esses pacientes apresentaram sobrevida do enxerto de 60% e função renal anormal, com creatinina média de 4mg. Essa sobrevida depende da existência prévia de um episódio de rejeição, com 42% de sobrevida nos casos com rejeição contra 10/11 sobrevidas na ausência de rejeição.

Imunoglobulinas polivalentes e ganciclovir não foram eficazes para tratar a infecção pelo BK vírus. No entanto, o cidofovir, um inibidor da DNA polimerase, na dose de 0,25 a 1mg/kg/dose a cada duas ou três semanas, foi eficaz para eliminar o vírus em todos os casos tratados (n = 6). O cidofovir é altamente nefrotóxico, e, em função disso, redução intensa das doses administradas e hidratação são indispensáveis<sup>14,15</sup>.

## HERPES VÍRUS

Nos últimos anos, três novos vírus do grupo herpes foram identificados: o HHV-6 (herpes vírus humano-6) e o HHV-7, que foram classificados na

família do CMV, e o HHV-8, associado ao sarcoma de Kaposi, classificado na família do vírus Epstein-Barr.

O HHV-6 é altamente prevalente na população em geral, contamina crianças geralmente nos dois primeiros anos de vida e é o vírus responsável pelo exantema súbito. A patogenia desse vírus ainda é controversa, alguns autores acreditando que ele seja também responsável pela esclerose múltipla. Em transplantados de medula óssea, tem sido responsabilizado por encefalites, pneumonites, linfomas, hepatites, microangiopatia trombótica e mielossupressão. Em transplantados de fígado, tem sido associado a quadros de pneumonia intersticial e depressão medular. Doença citomegálica manifesta-se mais frequentemente em pacientes infectados pelo HHV-6. Em transplantes de rim e fígado, a infecção concomitante pelo CMV e pelo HHV-6 é associada a uma pior evolução clínica<sup>16-18</sup>.

O HHV-7 é também bastante prevalente na população em geral e responsável por doenças febris da infância. Cargas virais de HHV-7 elevadas são raramente encontradas, mesmo após um transplante de órgãos. Os casos mais graves podem causar bronquite obliterante<sup>19</sup> e ser tratados com aciclovir e ganciclovir.

O HHV-8 tem sido identificado como causador do sarcoma de Kaposi, principalmente aquele ligado à imunodeficiência congênita ou adquirida. Altamente prevalente na saliva, pode também ser transmitido pelo contato sexual<sup>20</sup>.

A prevalência do sarcoma de Kaposi na população transplantada de rim é de 400-500 vezes maior que na população em geral. Pode ser transmitido pelo doador ou ser reativação de infecção prévia do receptor. Alguns fatores de risco para o desenvolvimento do sarcoma de Kaposi foram identificados: a origem racial africana ou do Oriente Médio, e a intensidade geral da imunossupressão, principalmente do uso de fortes doses de corticóides e soros antilinfocitários. A associação de HHV-8 com linfomas e mieloma também é conhecida<sup>21</sup>.

A monitorização por PCR da carga viral permite detectar quais os pacientes com risco de desenvolver doença. Gomez et al.<sup>16</sup> avaliaram a resposta da terapêutica profilática com ganciclovir sobre a replicação pelos vírus 6 e 7 e revelaram que a replicação desses vírus não foi afetada pelo uso de antivirais.

## VÍRUS EPSTEIN-BARR

O vírus Epstein-Barr (EBV) é o agente causador da mononucleose infecciosa<sup>22</sup> e está também associado a uma grande variedade de doenças be-

nignas e neoplásicas, incluindo carcinoma nasofaríngeo, leucoplasia pilosa, linfoma não-Hodgkin, doença de Hodgkin<sup>23</sup>, carcinoma gástrico<sup>24</sup> e em pacientes imunossuprimidos após transplante de órgãos e medula óssea, e à doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT)<sup>25</sup>.

O EBV foi primariamente identificado em cultura de células de linfoma de Burkitt por meio da microscopia eletrônica por Epstein, Achong e Barr, em 1964<sup>26</sup>. Infecta grande parte da população ainda na infância, na maioria de forma subclínica e inaparente, e persiste assintomático durante a vida adulta.

Um pequeno número de linfócitos B circulantes carrega o vírus em uma forma não-replicativa, e replicações esporádicas ou persistentes em baixo grau ocorrem no epitélio escamoso da cavidade orofaríngea. Em indivíduos normais, essa infecção persistente é contrabalançada por linfócitos T citotóxicos EBV-específicos, que controlam a infecção, mas não a eliminam do organismo. No hospedeiro imunocomprometido, o balanço entre a replicação do EBV e o reconhecimento imune pende em favor da replicação viral, havendo o aumento da carga viral. Esse fator é importante na patogênese da reativação da infecção por EBV e no desenvolvimento de doença linfoproliferativa em receptores de órgãos transplantados.

A doença linfoproliferativa vista nesses pacientes transplantados tem características clínicas, histológicas, clonais e virais únicas, o que permitiu a Hanto propor a seguinte classificação em quatro grupos: a) mononucleose infecciosa não-complicada; b) hiperplasia policlonal benigna, sem evidência de transformação maligna; c) lesões morfológicamente intermediárias malignas que contêm anormalidades citogenéticas clonais e rearranjo gênico de imunoglobulinas em uma subpopulação de células, mas predominantemente compostas por proliferação de células B policlonais; e d) linfoma de células B monoclonais ou oligoclonais maligno<sup>27</sup>.

A DLPT é a segunda causa mais comum de neoplasias em pacientes transplantados, após o carcinoma de pele e lábio, e representa mais de 19% do total de neoplasias, comparado com 2 a 4% de todos os tumores vistos na população em geral. O risco de desenvolvimento de linfoma maligno em um receptor de transplante renal está aumentado em 10 vezes. A incidência de DLPT é descrita em 0,8 a 20% dos casos e varia com o tipo do órgão transplantado, idade do paciente e tipo da imunossupressão<sup>28</sup>, sendo uma importante causa de mortalidade e morbidade nos pacientes transplantados (com relatos de até 70% de mortalidade em algumas séries estudadas)<sup>29-31</sup>.

No transplantado renal, a incidência é de 0,5 a 2,5%, sendo sua ocorrência mais freqüente no primeiro ano pós-transplante. O uso de preparações antilinfocitárias está associado a um aumento na incidência de DLPT. Swinnen et al. verificaram que pacientes que receberam dose maior que 75mg de OKT3 tinham maior risco de desenvolver linfoma<sup>32</sup>. Novos e mais potentes imunossuppressores como tacrolimus têm sido implicados no aumento da incidência e no desenvolvimento mais precoce da doença linfoproliferativa após o transplante<sup>9</sup>. Não há relato de maior incidência de DLPT com uso de rapamicina, e alguns estudos experimentais sugerem haver um efeito protetor e até terapêutico sobre a DLPT com seu uso, pois a rapamicina parece inibir o crescimento das células B imaturas do linfoma<sup>33-35</sup>.

Um outro fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento de DLPT é a infecção primária pelo EBV pós-transplante, mais comum em crianças, uma vez que estas são mais freqüentemente soronegativas antes do transplante<sup>36,37</sup>. A infecção primária pelo EBV mostrou preceder o desenvolvimento de DLPT em aproximadamente 50% dos casos. Há relato de risco de DLPT 76 vezes maior nesses pacientes do que em receptores EBV-soropositivos<sup>38</sup>.

Clínicamente, a DLPT pode apresentar-se de maneira bastante variada, desde uma mononucleose infecciosa-"like", até quadros com linfonodomegalia e tonsilite/faringite, febre com leucopenia, dor abdominal, anorexia, diarreia, obstrução e perfuração intestinal. O envolvimento extranodal está presente em até 70% dos pacientes, e os sítios mais freqüentes são trato gastrointestinal, sistema nervoso central (SNC) e enxerto. Pode ocorrer doença disseminada em casos mais graves com sepses e falência de múltiplos órgãos. Os segmentos do intestino mais freqüentemente acometidos são o íleo distal e o cólon direito. O envolvimento do enxerto pode chegar a 20% dos pacientes, dependendo do tipo de órgão transplantado e, nesses casos, pela semelhança histológica, muitas vezes se torna difícil sua diferenciação com rejeição celular do enxerto. A análise imuno-histoquímica da biópsia renal mostra infiltrado intersticial de células B, relacionado ao EBV, em contraste com o infiltrado de células T encontradas freqüentemente na rejeição aguda<sup>39-41</sup>.

A detecção do RNA do EBV no tecido biopsiado por meio da hibridização *in situ* permanece sendo o teste de escolha para demonstrar a associação da doença com o EBV<sup>42</sup>.

Nos últimos anos, com o desenvolvimento de novas técnicas em biologia molecular para uso clínico, a análise da carga viral do EBV no sangue



periférico pelo método da PCR tem sido postulada como um dos meios de identificar transplantados com alto risco de desenvolvimento de DLPT, permitindo assim uma intervenção precoce no tratamento desses pacientes, seja reduzindo a imunossupressão, seja introduzindo terapia antiviral, no intuito de prevenir a progressão para DLPT<sup>43-47</sup>. O método permitiria também monitorizar os pacientes durante o tratamento da DLPT já estabelecida.

Vários autores relataram estreita relação entre carga viral do EBV e DLPT<sup>31,48-52</sup>. Barkholt et al. acompanharam prospectivamente 31 transplantados de fígado e encontraram PCR-EBV positivo em 58% dos pacientes nos três primeiros meses pós-transplante, com grande associação com uso de OKT3. Três pacientes desenvolveram DLPT, e em todos eles o DNA viral foi detectado precocemente<sup>53</sup>.

O tratamento da DLPT é um dos tópicos mais controversos do transplante de órgãos sólidos. A falta de consenso no manejo dos pacientes com DLPT é, em parte, o resultado de um limitado conhecimento de sua patogênese, a falta de uniformidade na definição de DLPT e a ausência de grandes estudos randomizados de tratamento.

A redução da imunossupressão é recomendada como medida inicial em todos os pacientes com diagnóstico recente de DLPT<sup>54</sup> e pode levar à resolução completa em alguns casos, em geral daqueles com lesão polimórfica. Ressecção cirúrgica da DLPT pode ser curativa na doença localizada. Terapia antiviral com aciclovir ou ganciclovir tem mostrado regressão da linfoproliferação em alguns estudos, assim como a utilização de interferon-alfa e gamaglobulinas, estes ainda sem eficácia amplamente comprovada<sup>55,56</sup>.

A quimioterapia é uma alternativa terapêutica bastante usada, principalmente em doenças disseminadas e monoclonais, com bons resultados, utilizando esquemas com antraciclina (CHOP ou ProMACE-CytaBOM), mas com risco de algumas complicações e toxicidade das drogas utilizadas. Linfomas do SNC e tumores limitados mas irremediáveis podem responder à radioterapia<sup>28,57</sup>.

Novos agentes imunoterápicos têm mostrado resultados promissores no tratamento da DLPT. Em um estudo clínico fase 1-2 com anticorpo anti-interleucina-6, houve remissão da doença em 8 dos 12 pacientes tratados, com boa tolerância ao tratamento<sup>58</sup>. Anticorpos anticélulas B têm apresentado eficácia no tratamento em algumas séries estudadas, com anticorpos monoclonais anti-CD21 e anti-CD24 obtendo remissão completa da doença em 61% dos pacientes tratados<sup>28</sup>. Também, o anti-CD20 (rituximab) parece ser eficaz em alguns relatos de estudo<sup>47</sup>.

Devido à crescente incidência e à alta taxa de mortalidade por DLPT, algumas medidas profiláticas têm sido propostas, como o uso de agentes antivirais e anticorpos EBV-específicos. Embora dados de alguns estudos sugiram pouco benefício da profilaxia antiviral na diminuição da incidência de DLPT, outros estudos não-randomizados mostram algum potencial benéfico<sup>28,59,60</sup>. As drogas antivirais como aciclovir e ganciclovir são efetivas em inibir a replicação lítica do EBV, mas têm pouco efeito na fase latente/oncogênica do EBV. Isso implica que, para a profilaxia antiviral ter qualquer efeito significativo e impacto na incidência de DLPT EBV-induzida, o agente antiviral deveria ser administrado antes ou durante o período de transmissão e da replicação lítica do EBV. Entretanto, se a diminuição da replicação do vírus tem influência sobre o grau de transformação das células B do receptor, ainda é desconhecido<sup>28</sup>. Essa atual falta de conhecimento da patogênese da infecção pelo EBV pós-transplante não permite recomendar um tratamento antiviral profilático específico, nem o período apropriado do seu início e duração.

Há também poucos dados sobre a prevalência do EBV nos doadores e receptores de órgãos (particularmente no Brasil), sobre os eventos clínicos e laboratoriais associados com essa infecção, e a importância clínica da reativação viral isolada.

Um estudo prospectivo realizado por Hornef et al. mostrou uma considerável frequência de reativações do EBV no pós-transplante (39,7%), avaliadas por meio de sorologia, mas nenhum sintoma clínico pôde ser associado à essas reativações. Houve também significativa concomitância entre infecção sintomática por CMV e reativação sorológica do EBV<sup>61</sup>.

Outro estudo, analisando uma possível associação entre o EBV e episódios de rejeição aguda tardia, como já foi feito com o CMV, sugere que uma reativação lítica do EBV possa estar envolvida na patogênese da perda crônica do enxerto<sup>62</sup>.

## PARVOVÍRUS

Nos últimos anos, um crescente espectro de doenças tem sido atribuído ao parvovírus B-19. Com prevalência em torno de 50% da população, na maioria das vezes produz infecção subclínica, mas pode desencadear a doença conhecida como eritema infeccioso, com "rash" cutâneo, artrite, anemia aplástica, trombopenia e disfunção hepática<sup>63,64</sup>. O parvovírus B19 é um conhecido causador de anemia crônica grave em portadores de doenças hematológicas e em imunossuprimidos, incluindo transplantados. Pode ser transmitido pelas vias aéreas, mas também através do sangue,

da placenta e do órgão transplantado. O parvovírus infecta as células precursoras dos glóbulos vermelhos, destruindo-as. Frequentemente, os indivíduos são portadores crônicos já no momento do transplante, mas transfusões e o próprio enxerto podem ser transmissores de uma maior carga viral. Produtor freqüente de aplasia seletiva de células vermelhas da medula óssea, em geral, não compromete a função do enxerto, embora existam relatos de microangiopatia trombótica a ele associada e que responde bem a tratamento com imunoglobulinas polivalentes<sup>65,66</sup>.

O sucesso desse tratamento sugere que a imunossupressão tem um papel essencial no desenvolvimento da doença. O exame da medula óssea pode revelar inclusões virais, e o vírus pode ser identificado por imuno-histoquímica. A quantificação da carga viral por PCR serve para diagnóstico e monitorização do tratamento com imunoglobulinas polivalentes. O vírus também pode ser encontrado na medula e na membrana sinovial, e a presença de conversão sorológica ajuda no diagnóstico, mas pode ser falha e tardia. Pacientes em uso de tacrolimus podem responder à substituição por ciclosporina.

### PAPILOMAVÍRUS

O papilomavírus humano (HPV) infecta células epiteliais e mucosas, manifesta-se frequentemente por verrugas, e tem sido relacionado cada vez mais às neoplasias genitourinárias. O HPV-1 está frequentemente relacionado às verrugas plantares, enquanto o HPV-6 e o 11 causam mais frequentemente lesões anogenitais, condiloma acuminado e tumores anogenitais<sup>67,68</sup>.

Alguns subtipos de HPV podem raramente causar papilomatose respiratória, condição grave que causa obstrução respiratória. O HPV está fortemente implicado na gênese de tumores de lábios, cérvix uterina, vulva, períneo e ânus<sup>69</sup>. O risco de neoplasia anogenital está aumentado em cerca de 20 vezes nos pacientes transplantados. O sorotipo mais associado à doença anogenital é o HPV-16. Correlação entre a carga viral sanguínea de HPV-16 e o desenvolvimento de câncer de colo uterino tem sido relatada<sup>70</sup>.

O diagnóstico precoce do carcinoma de colo uterino deve ser feito pela realização de exame de Papanicolaou a cada seis meses em transplantadas. Verrugas devem também ser analisadas periodicamente e retiradas cirurgicamente se necessário. Recidivas são freqüentes. Nenhum tratamento antiviral específico é conhecido. O interferon tem apresentado algum resultado em condiloma recidivante, mas aumenta muito o risco de rejeição em transplantados<sup>71</sup>.

### VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

Em 1990, a National Kidney Foundation posicionou-se em relação ao tema infecção pelo HIV e transplantes, determinando a realização rotineira de testes de detecção de HIV em doadores e receptores, observando que a infecção pelo HIV não deveria contra-indicar o transplante<sup>72</sup>. No entanto, em função das preocupações em relação ao aumento das complicações devidas à imunossupressão e da carência de doadores cadavéricos, poucos centros iniciaram um programa de transplante renal para portadores do HIV e a maioria dos centros de fígado e pulmão continua recusando-se a fazê-lo.

Melhora da qualidade da terapia retroviral e do controle das infecções oportunistas tem aumentado a sobrevivência dos pacientes infectados pelo HIV. A ocorrência de insuficiência renal crônica nesses pacientes atinge atualmente cerca de 5 a 10% dos infectados. Mais de 50% dos infectados por HIV também o são pelo HCV e se tornarão candidatos a transplante hepático. Muitos pacientes estão bem controlados sob terapia retroviral e aptos a receber um transplante<sup>73</sup>.

Os principais fatores que influenciam a sobrevivência dos pacientes transplantados infectados pelo HIV são a imunossupressão, a presença de rejeição, o controle das infecções oportunistas e a terapia retroviral. Embora alguns pacientes infectados não desenvolvam perda de enxerto na ausência de imunossupressão, mesmo pacientes com baixo número de células CD4 podem apresentar quadros típicos de rejeição celular<sup>74</sup>. Imunossupressão que efetivamente evite a rejeição é importante para esses pacientes, uma vez que episódios de rejeição podem elevar a replicação viral, por aumentarem a ativação da célula T<sup>75</sup>.

A maior replicação de outros vírus, como o CMV e o EBV, pode também aumentar o estado de imunossupressão desses indivíduos já contaminados pelo HIV.

A influência específica de alguns imunossupressores não pode ser esquecida: a azatioprina, por exemplo, aumenta a replicação do HIV, assim como drogas de efeito anti-CD3 induzem a ativação linfocitária e conseqüente replicação de CMV. O bloqueio dos receptores de interleucina-2 deve também ser evitado, em face de seu importante papel na defesa imune contra o HIV<sup>76</sup>.

Corticóides parecem benéficos por diminuir a ativação linfocitária e a produção de citocinas e pela sua habilidade de evitar a apoptose de células CD4 infectadas. Rapamicina, droga indutora de hipercolesterolemia, não deveria ser ministra-

da para que se evite também o efeito deletério somatório em relação aos lípidos, visto com o uso do esquema antiviral do HIV<sup>77</sup>.

Tacrolimus e, principalmente, ciclosporina parecem ter um efeito inibidor da replicação do HIV, assim como uma melhor manutenção dos níveis de CD4<sup>78</sup>. O micofenolato mofetil já demonstrou ser capaz de reduzir a replicação viral. Hoje se considera que portadores de HIV podem ser transplantados e que o melhor esquema imunossupressor seria ciclosporina, micofenolato e prednisona<sup>79</sup>.

A terapia anti-retroviral mais potente até o momento inclui três drogas, que tem o objetivo de reduzir a níveis indetectáveis a replicação do HIV: um inibidor da protease e dois inibidores da transcriptase reversa. Os inibidores da protease podem afetar o metabolismo de qualquer droga que utilize a via citocromo P450, podendo causar menor metabolização de ciclosporina, tacrolimus e rapamicina, dislipidemias graves, assim como dificuldade no uso de agentes antimicrobianos e antifúngicos. Alguns inibidores da transcriptase reversa possuem efeito depressor da medula óssea, o que pode somar-se ao mesmo efeito induzido pela azatioprina e pelo micofenolato, particularmente em pacientes recebendo profilaxia com sulfa. Didanoside é o inibidor de escolha em transplantados pelo seu menor efeito mielossupressor. No entanto, deve-se atentar para a sua neurotoxicidade, principalmente em diabéticos e portadores de neuropatia prévia<sup>77,79</sup>.

Citomegalia continua a ser uma das infecções mais graves tanto em portadores do HIV como em transplantados. Ganciclovir por via oral, frequentemente usado para a profilaxia, induz a um aumento dos níveis sanguíneos de alguns inibidores da transcriptase reversa, e um efeito mielossupressor intenso. Foscarnet apresenta um efeito inibidor concomitante da replicação HIV e CMV, mas com a desvantagem da nefrotoxicidade<sup>80</sup>.

O transplante de pacientes portadores do HIV ainda é um tema complexo tanto do ponto de vista de resultados clínicos como do ponto de vista ético. Tratamento cuidadoso desses pacientes e estudos prospectivos são ainda necessários para se determinar a melhor conduta nesses casos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. RICHARDSON JR, EP: Progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 265:815-823, 1961.
2. BERGER JR, KASZOVITZ B, Post MJ, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. A review of the literature with a report of sixteen cases. *Ann Intern Med* 107:78-87, 1987.
3. PANA A, D ARCA SU, CASTELLO C, et al: Prevalence in the Rome healthy population of antibodies to a human Polyoma virus (BK strain). *Boll Ist Siroter* (Milan), 55:18-22, 1976.
4. GARDERET L, BITTENCOURT H, SEBE P, et al: Cystectomy for severe hemorrhagic cystitis in allogenic stem cell transplant recipients. *Transplantation* 70:1807-1811, 2000.
5. GARDNER SD, MACKENZIE EF, SMITH C, et al: Prospective study of the human polyomavirus BK and JC and cytomegalovirus in renal transplant recipients. *J Clin Pathol* 37:578-586, 1984.
6. CHEN CH, WEN MC, WANG M, et al: A regulatory region rearranged Bk virus is associated with tubulointerstitial nephritis in a rejected renal allograft. *J Med Virol* 64:82-88, 2001.
7. RANDHAWA PS, DEMETRIS AJ: Nephropathy due to polyomavirus type BK. *N Engl J Med* 18:1361-1363, 2000.
8. DRACHENBERG CB, BOSKOW CO, CANGRO CB, et al: Human polyoma virus in renal allograft biopsies - morphological findings and correlation with urinary cytology. *Hum Pathol* 30:970-977, 1999.
9. RANDHAWA PS, FINKELSTEIN S, SCANTLEBURY V, et al: Human polyoma virus-associated interstitial nephritis in the allograft kidney. *Transplantation* 67:103-109, 1999.
10. PAPPO O, DEMETRIUS AJ, RAIKOW RB, et al: Human polyoma virus infection of renal allografts- histopathologic diagnosis, clinical significance, literature review. *Mod Pathol* 9:105-109, 1996.
11. NICKELEIT V, HIRSCH HH, ZEILER M, et al: BK-virus nephropathy in renal transplants - tubular necrosis, MHC-class II expression and rejection in a puzzling game. *Nephrol Dial Transplant* 15:324-332, 2000.
12. NICKELEIT V, KLIMKAIT T, BINET I, et al: Testing for polyomavirus type BK DNA in plasma to identify renal allograft recipients with viral nephropathy. *N Engl J Med* 342:1309-1315, 2000.
13. AGHA I, ALVAREZ A, LOPEZ L, et al: Human polyoma virus infects a high proportion of renal allograft recipients and the incidence is not affected by choice of calcineurin inhibitor (abstract). The American Society of Nephrology, Meeting, 2001.
14. HELD TK, BIEL SS, NITSCHKE A, et al: Treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis and simultaneous CMV reactivation with cidofovir. *Bone Marrow Transplant* 26:247-250, 2000.
15. HOWELL DN, SMITH SR, BUTTERFLY DW, et al: Diagnosis and management of BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Transplantation* 68:1279-1288, 1999.
16. GOMEZ E, GALARRAGA MC, MÉLON S, et al: Replication of human herpesvirus 6 and 7 in renal transplant recipients with ganciclovir prophylaxis (abstract). The American Society of Transplant Physicians Meeting, 2001.
17. HUMAR A, MALKAN G, MOUSSA G, et al: Human herpesvirus 6 is associated with cytomegalovirus reactivation in liver transplant recipients. *J Infect Dis* 181:1450-1453, 2000.
18. RÁTNAMEOHAN VM, CHAPMAN J, HOWSE H, et al: Cytomegalovirus and human herpesvirus 6 both cause viral disease after renal transplantation. *Transplantation* 66:877-882, 1988.
19. GRIFFITHS PD, AIT-KHALED M, BEARCROFT CP, et al: Human herpesvirus 6 and 7 as potential pathogens after liver transplant: prospective comparison with the effect of cytomegalovirus. *J Med Virology* 59:496-501, 1999.
20. HUANG YQ, LI JJ, ZHANG WG, et al: Transcription of human herpesvirus-like agent (HHV-8) in Kaposi's sarcoma. *J Clin Invest* 97:2803-2806, 1996.
21. BOSHOFF C, WEISS RA: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Adv Cancer Res* 75:57-86, 1998.
22. HENLE G, HENLE W, DIEHL V: Relation of Burkitt's tumor-associated herpes-type virus to infectious mononucleosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 59:94-101, 1968.
23. COHEN JI: Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 343:481-492, 2000.

24. IMAI S, KOIZUMI S, SUGIURA M, et al: Gastric carcinoma: monoclonal epithelial malignant cells expressing Epstein-Barr virus latent infection protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:9131-9135, 1994.
25. HANTO DW, FRIZZERA G, GAJL-PECZALSKA KJ, et al: Epstein-Barr virus, immuno-deficiency, and B cell lymphoproliferation. *Transplantation* 39:461-472, 1985.
26. EPSTEIN MA, ACHONG BG, BARR YM: Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1:702-703, 1964.
27. HANTO DW: Classification of Epstein-Barr virus-associated posttransplant lymphoproliferative disease. *Annu Rev Med* 46:381-394, 1995.
28. PAYA CV, FUNG JJ, NALESNIK MA, et al: Epstein-Barr virus-induced posttransplant lymphoproliferative disorders. *Transplantation* 68:1517-1525, 1999.
29. SOKAL EM, ANTUNES H, BEGUIN C, et al: Early signs and risk factors for the increased incidence of Epstein-Barr virus-related posttransplant lymphoproliferative diseases in pediatric liver transplant recipients treated with tacrolimus. *Transplantation* 64:1438-1442, 1997.
30. HARMON WE, DHARNIDHARKA VR: Lymphoproliferative disease in children. *Transplant Proc* 31:1268-1269, 1999.
31. McDIARMID SV, JORDAN S, LEE G S, et al: Prevention and preemptive therapy of lymphoproliferative disease in pediatric liver recipients. *Transplantation* 66:1604-1611, 1998.
32. SWINNEN L, COSTANZO-NORDIN M, FISHER S, et al: Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac transplant recipients. *N Engl J Med* 323:1723-1728, 1990.
33. DOMINGUEZ J, MAHALATI K, KIBERD B, et al: Conversion to rapamycin immunosuppression in renal transplant recipients: report of an initial experience. *Transplantation* 70:1244-1247, 2000.
34. MUTHUKKUMAR S, RAMESH TM, BONDADA S: Rapamycin, a potent immunosuppressive drug, causes programmed cell death in B lymphoma cells. *Transplantation* 60:264-270, 1995.
35. MAJEWski M, KORECKA M, KOSSEV P, et al: The immunosuppressive macrolide RAD inhibits growth of human Epstein-Barr virus-transformed B lymphocytes *in vitro* and *in vivo*: A potential approach to prevention and treatment of posttransplant lymphoproliferative disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:4285-4290, 2000.
36. HO M, JAFFE R, MILLER G, et al: The frequency of Epstein-Barr virus infection and associated lymphoproliferative disease after transplantation and its manifestations in children. *Transplantation* 45:719-727, 1988.
37. THOMAS JA, CRAWFORD DH, BURKE M: Clinicopathological implications of Epstein-Barr virus related B cell lymphoma in immunocompromised patients. *J Clin Pathol* 48:287-290, 1995.
38. SWINNEN LJ: Transplantation-related lymphoproliferative disorder: a model for human immunodeficiency virus-related lymphomas. *Semin Oncol* 27:402-408, 2000.
39. O'BRIAN S, BERNERT RA, LOGAN JL, et al: Remission of posttransplant lymphoproliferative disorder after interferon alfa therapy. *J Am Soc Nephrol* 8:1483-1489, 1997.
40. WAGNER HJ, WESSEL M, JABS W, et al: Patients at risk for development of posttransplant lymphoproliferative disorder: plasma versus peripheral blood mononuclear cells as material for quantification of Epstein-Barr viral load by using real-time quantitative polymerase chain reaction. *Transplantation* 72:1012-1019, 2001.
41. SMITH SR, BUTTERLY DW, ALEXANDER BD, et al: Viral infections in renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 37:659-676, 2001.
42. GULLEY ML: Molecular diagnosis of Epstein-Barr virus-related diseases. *J Mol Diagn* 3:1-10, 2001.
43. GREEN M: Preemptive therapy: Epstein-Barr virus. *Transplant Proc* 28:5-6, 1996.
44. KOGAN DL, BURROUGHS M, ERME S, et al: Prospective longitudinal analysis of quantitative Epstein-Barr virus polymerase chain reaction in pediatric liver transplant recipients. *Transplantation* 67:1068-1070, 1998.
45. LAUZURICA R, FRIAS C, BAYÉS B, et al: Prospective study of Epstein-Barr virus chronic infection in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 31:2339-2340, 1999.
46. KIMURA H, MORITA M, YABUTA Y, et al: Quantitative analysis of Epstein-Barr virus load by using a real-time PCR assay. *J Clin Microbiol* 37:132-136, 1999.
47. GRILLO-LOPEZ AJ, WHITE C, SHEN D, et al: Pilot efficacy studies of rituximab in combination with chemotherapy, biologicals, or radioimmunotherapy (abstract). *Ann Oncol* 10:179, 1999.
48. LUCAS KG, FILO R, HEILMAN DK, et al: Semiquantitative Epstein-Barr virus polymerase chain reaction analysis of peripheral blood from organ transplant patients and risk for the development of lymphoproliferative disease. *Blood* 92:3977-3978, 1998.
49. GREEN M, CACCIARELLI TV, MAZARIEGOS GV, et al: Serial measurement of Epstein-Barr viral load in peripheral blood in pediatric liver transplant recipients during treatment for posttransplant lymphoproliferative disease. *Transplantation* 66:1641-1644, 1998.
50. KOGAN DL, BURROUGHS M, ERME S, et al: Prospective longitudinal analysis of quantitative Epstein-Barr virus polymerase chain reaction in pediatric liver transplant recipients. *Transplantation* 67:1068-1070, 1998.
51. LIMAYE AP, HUANG ML, ATIENZA E, et al: Detection of Epstein-Barr virus DNA in sera from transplant recipients with lymphoproliferative disorders. *J Clin Microbiol* 37:1113-1116, 1998.
52. ROONEY CM, LOFTIN SK, HOLLADAY MS, et al: Early identification of Epstein-Barr virus-associated posttransplantation lymphoproliferative disease. *Br J Haematol* 89:98-103, 1995.
53. BARKHOLT LM, DAHL H, ENBOM M, et al: Epstein-Barr virus DNA in serum after liver transplantation - surveillance of viral activity during treatment with different immunosuppressive agents. *Transpl Int* 9:439-445, 1996.
54. TSAI DE, HARDY CL, TOMASZEWSKI JE, et al: Reduction in immunosuppression as initial therapy for posttransplant lymphoproliferative disorder: analysis of prognostic variables and long-term follow-up of 42 adult patients. *Transplantation* 71:1076-1088, 2001.
55. SHAPIRO RS, CHAUVENET A, McGUIRE W, et al: Treatment of B-cell lymphoproliferative disorders with interferon alfa and intravenous gamma-globulin. *N Engl J Med* 318:1334, 1988.
56. SCHAAR CG, van DER PIJL JW, van HOEK B, et al: Successful outcome with a "quintuple approach" of posttransplant lymphoproliferative disorder. *Transplantation* 71:47-52, 2001.
57. PENN I, PORAT G: Central nervous system lymphomas in organ allograft recipients. *Transplantation* 59:240-244, 1995.
58. HADDAD E, PACZESNY S, LEBLOND V, et al: Treatment of B-lymphoproliferative disorder with a monoclonal anti-interleukin-6 antibody in 12 patients: a multicenter phase 1-2 clinical trial. *Am Soc Hematol* 97:1590-1597, 2001.
59. GREFN M, KAUFMANN M, WILSON J, et al: Comparison of intravenous ganciclovir followed by oral acyclovir with intravenous ganciclovir alone for prevention of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus disease after liver transplantation in children. *Clin Infect Dis* 25:1344-1349, 1997.
60. McDIARMID SV, JORDAN S, LEE GS, et al: Prevention and preemptive therapy of posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver recipients. *Transplantation* 66:1604-1611, 1998.

61. HORNET MW, BLIN G, FRICKE L, et al: Coincidence of Epstein-Barr virus reactivation, cytomegalovirus infection, and rejection episodes in renal transplant recipients. *Transplantation* 60:474-480, 1995.
62. BABEL N, SCHWARZMANN F, PRANG N, et al: Association between Epstein-Barr virus infection and late acute transplant rejection in long-term transplant patients. *Transplantation* 72:736-738, 2001.
63. LEE PC, HUNG CJ, LEI HY, et al: Parvovirus B19-related acute hepatitis in an immunosuppressed kidney transplant. *Nephrol Dial Transplant* 15:1486-1488, 2000.
64. PINHO JR, ALVES VA, VIEIRA AF, et al: Detection of human parvovirus B19 in a patient with hepatitis. *Braz J Med Biol Res* 34:1131-1138, 2001.
65. MURER L, ZACHELLO G, BIANCHI D, et al: Thrombotic microangiopathy associated with parvovirus B19 infection after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 11:1132-1137, 2000.
66. PAMIDI S, FRIEDMAN K, KAMPALATH B, et al: Human parvovirus B19 infection presenting as persistent anemia in renal transplant recipients. *Transplantation* 69:2666-2669, 2000.
67. ZUR HAUSEN, H: Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 92:690-698, 2000.
68. OGUNBIYI DA, SCHOLEFIELD JH, RAFTERY AT: Prevalence of anal human papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia in renal allograft recipients. *Br J Surg* 81:365-367, 1994.
69. MORK J, LIE AK, GLATTRE E, et al: Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 344:1125-1131, 2001.
70. JOSEFSSON AM, MAGNUSSON PK, YLITALO N, et al: Viral load of human papilloma virus 16 as a determinant for development of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. *Lancet* 355:2189-2193, 2000.
71. REICHMAN RC, OAKES D, BONNEZ W, et al: Treatment of condyloma acuminatum with three different alpha interferon preparations administered parenterally: a double-blind placebo controlled trial. *J Infect Dis* 162:1270-1276, 1990.
72. SCHLOENFELD MD, FEDUSKA NJ: Acquired immunodeficiency syndrome and renal disease: report of the National Kidney Foundation-National Institutes of Health. Task Force on AIDS and Kidney Disease. *Am J Kid Dis* 16:14-25, 1990.
73. DIETERECH DT: Hepatitis C virus and human immunodeficiency virus: clinical issues of coinfection. *Am J Med* 107:79S-84S, 1999.
74. RUBIN RH, TOLKOFF-RUBIN NE: The problem of human immunodeficiency virus (HIV) infection and transplantation. *Transplant Int* 1:36-42, 1988.
75. RIBOT S, ESLAMI HH: HIV infection in kidney transplant recipients. *N Engl J Med* 89:597-599, 1992.
76. PRINS JM, JURRIAANS S, van PRAAG RM, et al: Immunoactivation with anti-CD3 and recombinant human IL-2 in HIV-1 infected patients on potent anti-retroviral therapy. *AIDS* 13:2405-2410, 1999.
77. MALATY LI, KUPER JJ: Drug interactions of HIV protease inhibitors. *Drug Saf* 20:147-169, 1999.
78. BRIGGS CJ, OTT DE, COREN LV, et al: Comparison of the effect of FK506 and cyclosporin A on virus production in H9 cells chronically and newly infected by HIV-1. *Arch Virol* 144:2151-2160, 1999.
79. MARGOLIS D, HEREDIA A, GAYWEE J, et al: Abacavir and mycophenolate acid, an inhibitor of inosine monophosphate dehydrogenase, have profound and synergistic anti-HIV activity. *J Acquir Immune Defic Syndr* 21:362-370, 1999.
80. GRIFFY KG: Pharmacokinetics of oral ganciclovir capsules in HIV-infected persons. *AIDS* 10(Suppl 4):S3-S6, 1996.

# USO TERAPÊUTICO DOS NOVOS AGENTES BIOLÓGICOS EM TRANSPLANTE RENAL

Mário Abbud Filho  
 Maria Alice Sperto Ferreira  
 Horácio José Ramalho



## INTRODUÇÃO

A última década foi extremamente profícua para o combate da rejeição aguda dos transplantes de órgãos, graças ao desenvolvimento e à utilização clínica de vários agentes imunossuppressores químicos<sup>1</sup>. Além dessas drogas, várias outras moléculas biológicas foram desenvolvidas para ser usadas na profilaxia e tratamento da rejeição aguda: os anticorpos monoclonais (AcMo), as imunoglobulinas modificadas (“fusionadas”) e imunotoxinas.

O objetivo deste capítulo é apresentar esses agentes biológicos, discutir seus respectivos mecanismos e locais de ação e, conseqüentemente, suas indicações terapêuticas atuais, além das futuras perspectivas na elaboração dos protocolos individualizados de imunossupressão em transplante renal (Quadro 36.1).

## INTERAÇÕES CELULARES ESSENCIAIS PARA A RESPOSTA CONTRA O TRANSPLANTE

Várias moléculas existentes na superfície dos linfócitos precisam interagir com suas respectivas moléculas de ligação (*ligands*) para que o reconhecimento do antígeno seja efetivado e o sistema imunológico elabore a resposta de rejeição<sup>2</sup>.

Nesse processo, três sinais são produzidos por essas interações na superfície da membrana celular: *sinál 1*, por meio da interação do complexo do receptor da célula T (TCR) e suas subunidades, especialmente CD3, CD4/CD8 com o antígeno; *sinál 2*, emitido pela interação das moléculas

de co-estimulação, especialmente CD28/B7; e *sinál 3*, a partir da interação da interleucina-2 (IL-2) com seu receptor IL-2R<sup>2</sup>. Além disso, a interação de várias outras moléculas “acessórias” e moléculas de adesão é necessária para o processo de ativação linfocitária<sup>2</sup>.

A possibilidade de manipulação seletiva dessas estruturas da membrana, na forma de receptores ou de *ligands* preexistentes ou formados pelo processo de ativação celular, associada à elaboração de moléculas construídas para se ligar especificamente àquelas estruturas, deu origem ao conceito de seletividade em imunossupressão ou de “balas mágicas”, em uma alusão ao caráter específico do ataque elaborado contra o sistema imunológico.

## ANTICORPOS POLICLONAIS

Embora não sejam considerados novos, os anticorpos policlonais (AcPo) merecem uma breve discussão, pois foram os primeiros agentes biológicos utilizados para o tratamento dos episódios de rejeição aguda em transplante.

A globulina antilinfocitária heteróloga (ALG) foi introduzida em 1966 e resultados encorajadores foram obtidos com transplantes de outros órgãos além do rim<sup>3</sup>. Posteriormente, a globulina antitimócitos (ATG) foi usada inicialmente em transplante de pele e em seguida mostrou ser útil em transplante renal<sup>4,5</sup>.

A preparação dos AcPo segue o mesmo princípio de imunização para a obtenção de vacinas

**Quadro 36.1** – Agentes biológicos imunossupressores em uso clínico e experimental em transplantes.

Agente	Tipo de estrutura	Indicação terapêutica	Local e mecanismo de ação	Efeitos moleculares
ATG/ALG	AcPo	I, T	Antígenos linfocitários	CML, modificação dos receptores de superfície, opsonização
Anti-CD3	AcMo	I, T	Complexo CD3-TCR	CML, modificação do receptor CD3, opsonização
HUM291	AcMoH	I	Complexo CD3-TCR	Modificação do receptor CD3
YTH12,5 (Campath-3)	AcMoH	I	Complexo CD3-TCR	Modificação do receptor CD3
Basiliximab $\alpha$ -CD21	AcMoQ	I, P	Ligação alfa da subunidade IL-2R (CD25)	Bloqueio dos sinais do IL-2R
Daclizumab	AcMoH	I, P	Ligação alfa da subunidade IL-2R (CD25)	Bloqueio dos sinais do IL-2R
CTLA-4-imunoglobulina	IgF	I, P	Interação CD28/B7	Bloqueio do sinal co-estimulação
$\alpha$ -CTLA-4	AcMo	I, P	Interação CD28/B7 (anti-B7-1, anti-B7-2)	Modificação do sinal co-estimulação
$\alpha$ -CD40L ( $\alpha$ -CD154)	AcMo	I, P	Interação CD40/CD40L (CD154)	Bloqueio do sinal co-estimulação
$\alpha$ -LFA-3	AcMo	I, P	Bloqueio CD2/LFA-3	Bloqueio do sinal de moléculas acessórias
$\alpha$ -LFA-1 ( $\alpha$ -CD11a)	AcMo	I, P	Bloqueio LFA-1/ICAM-1	Bloqueio das moléculas de adesão
$\alpha$ -ICAM-1 ( $\alpha$ -CD54)	AcMo	I, P	Bloqueio LFA-1/ICAM-1	Bloqueio das moléculas de adesão
Campath-1H	AcMoH	I	Bloqueio da molécula CD52	Modificação do sinal de moléculas acessórias
Rituximab	AcMoQ	T(?)	Bloqueio da molécula CD20	Modificação do sinal de moléculas acessórias?
Etanercept	IgF	T(?)	Bloqueio TNF- $\alpha$ R	??
Anti-CD4	AcMo	I, P	Bloqueio CD4/complexo maior de histocompatibilidade II	Modificação do sinal de moléculas acessórias

I = indução; T = tratamento da rejeição aguda; P = profilaxia da rejeição aguda; CML = lise celular mediada por complemento;  $\alpha$  = anti-; R = receptor; L = “ligante”; ? = potencial para uso em transplante; IgF = imunoglobulinas fusionadas.

descrito por Von Behring em 1890. Nesse processo, tímócitos, linfoblastos ou linfócitos humanos são injetados em animais, geralmente cavalos ou coelhos, que em resposta produzem anticorpos contra a célula específica injetada<sup>6</sup>.

Esses anticorpos são recolhidos do soro dos animais, e a fração IgG, contendo múltiplos anticorpos ou anticorpos dirigidos contra linfócitos provenientes de diferentes clones celulares (portanto, o nome policlonal), é separada para administração em pacientes.

Tanto a ALG quanto a ATG são administradas por via intravenosa e podem ser usadas eficientemente para o tratamento da rejeição agu-

da ou como droga profilática na fase de “indução” do pós-transplante imediato. Ambas possuem três importantes problemas: 1. são muito imunogênicas e estimulam a formação de anticorpos anti-ALG/ATG (imunização do paciente) que limitam seu efeito e tempo de uso; 2. a eficiência dos diferentes lotes produzidos variam muito e são difíceis de ser reproduzidos; 3. por serem constituídas por uma mistura de imunoglobulinas IgG, possuem vários anticorpos contaminantes que dificultam o uso de grandes doses em humanos, ao contrário do que acontece com os testes em camundongos<sup>7</sup> (Quadros 36,2 e 36.3).

**Quadro 36.2 – Mecanismos de ação dos AcMo.**

<b>Depleção não-seletiva de linfócitos</b> ATG/ALG, Campath-1H, Rituximab
<b>Alterações dos sinais e do tráfego linfocitário</b> $\alpha$ -CD3, LFA-1, CD2, CD154, B7
<b>Inibição de fatores de crescimento</b> Daclizumab, Basiliximab

**Quadro 36.3 – Problemas dos AcPo e AcMo.**

<b>AcPo</b> Desenvolvimento de antianticorpos Reações cruzadas Imunossupressão excessiva Efeitos inespecíficos nos linfócitos Variação na produção dos lotes
<b>AcMo</b> Epitopo único Meia-vida sérica curta Anticorpos neutralizantes

**ANTICORPOS MONOCLONAIS**

A invenção dos AcMo em 1975 abriu fronteiras para uma nova era de imunoterapia baseada em anticorpos<sup>8</sup>. A tecnologia usada na elaboração desse tipo de anticorpos permitiu à comunidade médica a construção das “balas mágicas”, representados pelos AcMo<sup>9,10</sup>.

Semelhante aos AcPo, a produção dos AcMo começa com a imunização de animais, geralmente camundongos, pela injeção de um tipo de proteína antigênica. Em seguida, isolam-se os linfócitos B produtores de anticorpos que são fusionados, *in vitro*, com células de mieloma. As células

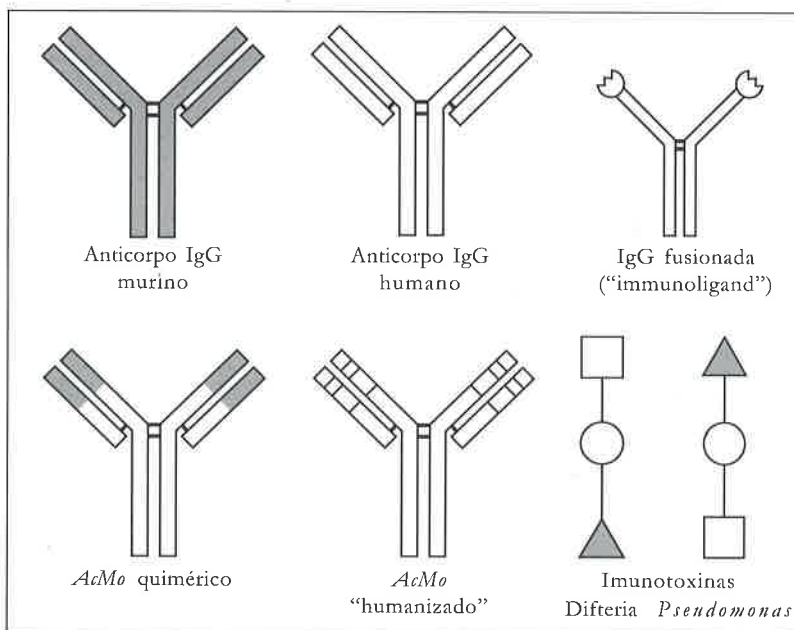
híbridas formadas, os “hibridomas”, possuem as características da produção de anticorpos e de imortalidade adquiridas do linfócito B e da célula mielomatosa, respectivamente. Os hibridomas são mantidos em cultura *in vitro*, e os diferentes clones e anticorpos produzidos são selecionados conforme a especificidade desejada. Assim, é possível obter-se um único clone celular produzindo indefinidamente um tipo de anticorpo feito para reconhecer um antígeno específico<sup>9</sup>. Essa tecnologia proporcionou o desenvolvimento de AcMo para ser usados como marcadores celulares, agentes neutralizantes, conjugados com drogas, toxinas, radioisótopos ou lipossomos terapêuticos<sup>10</sup>.

Embora os AcMo tivessem a vantagem da reprodutibilidade e da especificidade sobre os AcPo, ainda apresentavam imunogenicidade, pois a sequência de aminoácidos de origem animal na molécula do anticorpo murino causava a formação da resposta humana antianticorpos de camundongo (HAMA), com neutralização do efeito do AcMo<sup>11</sup>.

A biologia molecular forneceu conhecimento para a produção de novos métodos de produção e de estruturas de AcMo.

O racional para minimizar a imunogenicidade foi alterar a sequência de aminoácidos responsáveis pela formação da HAMA, tornando-a bastante semelhante à dos humanos, porém preservando a capacidade de reconhecimento imunológico do antígeno da molécula.

A figura 36.1 mostra os possíveis tipos de modificações desenvolvidas nos AcMo (Quadros 36.2 e 36.3).



**Figura 36.1 – Estrutura dos agentes biológicos imunossupressores.**



## ANTICORPOS MONOCLONAIS "QUIMÉRICOS"

Conforme o nome dado a esse tipo de AcMo, sua estrutura é constituída de material de parte humana e parte não-humana (Fig. 36.1). Basicamente, possuem suas regiões constantes (Ch, Cl), originalmente de animais, substituídas pelas regiões constantes dos anticorpos humanos (Fig. 36.1). Nesses AcMo híbridos, as regiões variáveis das cadeias pesadas e leves (Vh e Vl) responsáveis pelo reconhecimento do antígeno são preservadas da molécula do animal<sup>12</sup>.

Os anticorpos monoclonais "quiméricos" (AcMoQ) produzem uma resposta HAMA menos intensa do que os AcMo e são depurados mais lentamente pelo organismo. Entretanto, por ainda possuírem seqüências de aminoácidos de animal, produzem resposta imunogênica. AcMoQ obtidos de primatas têm menos imunogenicidade devido à proximidade filogenética com os humanos<sup>13</sup>.

## ANTICORPOS MONOCLONAIS "HUMANIZADOS"

Uma tentativa de reduzir ainda mais a resposta imune contra os AcMoQ foi a construção de anticorpos monoclonais "humanizados" (AcMoH), nos quais apenas seqüências pequenas dos aminoácidos da região variável responsável pelo reconhecimento são mantidas originalmente do animal e todo o restante da estrutura do anticorpo é humana (Fig. 36.1). Entretanto, esses AcMoH podem ter problemas de ligação com o antígeno pela pequena quantidade de aminoácidos nas regiões complementares e, conseqüentemente, pela baixa afinidade antigênica<sup>14</sup>.

## IMUNOTOXINASE IMUNOGLOBULINAS FUSIONADAS

Imunotoxinas são agentes citotóxicos elaborados com uma parte da sua estrutura de ligação, composta geralmente de um AcMo, um hormônio ou de um receptor de membrana solúvel. Na outra parte da molécula, funde-se um tipo de toxina (como, por exemplo, a toxina diftérica, a exotoxina do pseudomonas), extremamente nociva às células (Fig. 36.1).

O mecanismo de ação consiste na porção de ligação de a imunotoxina dirigir-se para encontrar a célula específica (tumoral, linfócito ativado etc.), ligar-se firmemente ao seu receptor específico e, após penetrar no citoplasma pelo mecanismo de endocitose, destruir a célula<sup>15</sup>.

As imunotoxinas não têm sido utilizadas em transplante renal e sua aplicação parece promissora no tratamento da doença aguda do enxerto

contra o hospedeiro que ocorre em transplante de medula óssea, em doenças auto-imunes e em imunodeficiências<sup>15</sup>.

Outro importante avanço da engenharia molecular foi o desenvolvimento das imunoglobulinas fusionadas ou "imunoligantes". Essas moléculas são construídas com o fragmento Fc da molécula de imunoglobulina, fundido aos domínios das proteínas de receptores de membranas celulares<sup>16</sup>.

A principal estrutura representante das imunoglobulinas fusionadas é a molécula CTLA-4Ig, construída para bloquear o sinal co-estimulatório emitido pela interação das moléculas de superfície celular CD28/B7. A CTLA-4Ig liga-se às estruturas B7-1 e B7-2 com afinidade maior que a de CD28 e conseqüentemente bloqueia o sinal de co-estimulação, fundamental para o processo de ativação do linfócito T<sup>17</sup>. Essa molécula tem sido testada experimentalmente em transplante de órgãos e pode prolongar a sobrevivência do enxerto, além de induzir tolerância em alguns casos isolados<sup>18,19</sup>.

## NOVAS MOLÉCULAS BIOLÓGICAS EM ESTUDO PARA PREVENÇÃO DE REJEIÇÃO

Um dos efeitos indesejados do uso do AcMo OKT3, além da sua imunogenicidade, é seu efeito mitogênico que estimula a liberação de várias citocinas<sup>20</sup>. A humanização da molécula de camundongo OKT3 (HUM291,YTH12,5) tem sido testada em alguns estudos da fase I de transplante renal e de pâncreas-rim, com resultados promissores<sup>21,22</sup>.

A molécula CD40 é naturalmente expressa na superfície dos linfócitos B, monócitos e células dendríticas. Sua correspondente estrutura para ligação, a CD40L (CD154), aparece na superfície dos linfócitos T quando ativados e, conseqüentemente, a interação CD40/CD154 é essencial no processo de co-estimulação e ativação das células T e B e na formação de anticorpos<sup>23</sup>.

Um ensaio clínico foi iniciado com o AcMoH  $\alpha$ -CD154 em transplante renal, mas teve que ser interrompido devido ao elevado índice de tromboses<sup>24</sup>.

O AcMo anti-LFA-1 (*anti-leucocyte-function associated antigen-1*) bloqueia a cadeia CD 11<sup>a</sup> da molécula de adesão humana LFA-1 e impede a interação LFA-1 com seu *ligand* ICAM-1 (*intracellular adhesion molecule-1/2/3*), bloqueando a adesão da célula T e sua ativação e funções efetoras<sup>25</sup>. Vincent et al., em resultados preliminares com uso de AcMo anti-LFA-1 ( $\alpha$ -CD11a) em transplante renal, associado a outros agentes químicos, relataram taxas reduzidas de rejeição aguda comprovada por biópsia<sup>26</sup>.

Alguns AcMo foram aprovados nos EUA, mas não para prevenção ou tratamento de rejeição em transplantes.

O **AcMo anti-CD52 (Campath-1H)** foi utilizado por Kirk et al. em seis receptores de transplante renal na dose de 0,3mg/kg iniciada três a cinco dias antes do transplante. Nenhuma outra droga imunossupressora foi utilizada concomitantemente. No seguimento do sexto mês nenhum paciente apresentava evidência de rejeição<sup>27</sup>.

**Rituximab**, um **AcMoQ anti-CD20** aprovado para o tratamento de linfoma, tem sido usado também com sucesso no tratamento de linfoma pós-transplante. Entretanto, existem relatos de casos isolados do Rituximab como agente profilático da rejeição aguda ou para o tratamento da rejeição aguda<sup>28</sup>.

**Etanercept** é uma imunoglobulina fusionada derivada do receptor solúvel do TNF (fator de necrose tumoral) p75 ligada ao fragmento receptor Fc da IgG humana (subclasse 1). Essa imunoglobulina fusionada age como um inibidor competitivo da ligação do TNF- $\alpha$  e seu receptor de superfície, bloqueando, conseqüentemente, a resposta pró-inflamatória induzida pelo TNF<sup>29</sup>. O potencial terapêutico dessa droga para o transplante começou a ser investigado em animais.

**Anticorpos monoclonais anti-CD4** impedem a formação do complexo receptor da célula T e os peptídeos das moléculas de histocompatibilidade classe II. Alguns anti-CD4 depletam as células T com marcadores CD4+, enquanto outros apenas modulam o sinal da estrutura acessória do TCR, CD4. Estudos clínicos fases I e II em transplante renal com esses monoclonais não reduziram a incidência de rejeição aguda<sup>30</sup>.

## AGENTES BIOLÓGICOS DISPONÍVEIS PARA O USO NA PRÁTICA CLÍNICA

### ANTICORPOS POLICLONAIS

- Thymoglobuline (Aventis-Pasteur), frascos com 25mg. Dose de 1,5-2mg/kg, durante uma a três semanas.
- Lynfoglobulina ALG (Aventis-Pasteur), frascos de 5mL/100mg. Dose de 10-15mg/kg/dia, durante uma a três semanas.

Principais efeitos colaterais: febre, calafrios, leucopenia, trombocitopenia, reações dermatológicas, tromboflebite, artralgia, aumento do risco de infecção por citomegalovírus (CMV)<sup>29</sup>.

### ANTICORPOS MONOCLONAIS

Muromonab-CD3 (Janssen-Cilag) – dose para tratamento da rejeição aguda: 2,5-5mg/dia, durante

7 a 14 dias. Pode ser usado também como protocolo de indução para pacientes com risco clínico elevado. Reações adversas: Liberação de citocinas (com quadro clínico variando desde um estado gripal até choque), encefalopatia, cefaléia, meningite asséptica, edema pulmonar, taquicardia, hipertensão, aumento do risco de CMV<sup>31</sup>.

Basiliximab (Simulect<sup>®</sup>, Novartis) – utilizado como indução no protocolo imunossupressivo. Dose total de 40mg dividida em duas tomadas de 20mg, a primeira no dia do transplante (2 horas antes) e a segunda no quarto dia pós-operatório<sup>32</sup>.

Daclizumab (Zenapax<sup>®</sup>, Roche) – utilizado também como parte do protocolo de indução em transplante renal. A dose recomendada é de 1mg/kg em intervalos de 14 dias, em um total de duas a cinco doses<sup>32</sup>.

Esses dois **AcMo anti-IL2R (CD25)** são bem tolerados e seu uso não produziu a síndrome de liberação de citocinas observada com o OKT3. O desenvolvimento de anticorpos antiidiotipos variou de 1,4 a 8%<sup>32</sup>.

A incidência de outros efeitos adversos, além de neoplasia e infecções em estudos que utilizaram os AcMo, não foi diferente do grupo tratado com placebo. Não ocorreram alterações clínicas relevantes no número de leucócitos e/ou linfócitos durante o tratamento<sup>32</sup>.

Vários estudos randomizados e multicêntricos realizados comprovaram a eficácia desses dois AcMo na redução do número de episódios de rejeição aguda, associados ao uso de protocolos convencionais com ciclosporina e prednisona ou de novas drogas como o micofenolato mofetil<sup>32</sup>.

Uma vantagem do uso dos AcMo anti-CD25 é a possibilidade de elaborar protocolos imunossupressores sem o uso de inibidores da calcineurina e/ou esteróides ou utilizá-los apenas por um curto período<sup>33,34</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABBUD FILHO M, CAMPOS HH, RAMALHO HJ: Imunossupressão química: mecanismos de ação e suas bases moleculares, em *Transplante de Órgãos e Tecidos*, editado por Neumann J, Abbud Filho M, Garcia VD, São Paulo, Sarvier Editora de Livros Médicos Ltda, 1997, pp 77-90.
2. ABBUD FILHO M: Bases moleculares dos mecanismos de rejeição, em *Atualidades em Nefrologia 3*, editado por Cruz J, Barros RT, São Paulo, Sarvier Editora de Livros Médicos Ltda, 1997, pp 226-234.
3. STARZL TE: History of clinical transplant world. *Int Surg* 24:759-782, 2000.
4. GRAY JG, MONACO AP, RUSSEL PS: Heterologous mouse antilymphocyte serum to prolong skin homografts. *Surg Forum* 15:142-145, 1964.
5. MONACO AP, CODISH SD: Survey of the current status of clinical uses of antilymphocyte serum. *Surg Gynecol Obstet* 142:417-426, 1976.

6. JAFFERS GJ, COSIMI AB: Antilymphocyte globulin and monoclonal antibodies, in *Transplantation Principles and Practice*, edited by Morris PJ, London, Grune & Stratton, 1984, pp 281-299.
7. BACH JF, CHATENOU D L: Immunology of monoclonal antibodies in solid organ transplantation. *Transplant Sci* 2(Suppl):4-8, 1992.
8. KÖHLER G, MILSTEIN C: Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 256:495-497, 1975.
9. KUNG PC, GOLDSTEIN P, REINHERZ EL, et al: Monoclonal antibodies defining distinctive human T cell surface antigens. *Science* 206:347-349, 1979.
10. ROTH RI: Magic bullets finally find their mark. *J Am Pharm Assoc (wash)* 41:383-391, 2001.
11. KUUS-REICHEL K, GROUER LS, KARAVODIN LM, et al: Will immunogenicity limit the use, efficacy and future development of therapeutic MoAb? *Clin Diagn Lab Immunol* 1:365-372, 1994.
12. RAPPLEY R: The biotechnology and applications of antibody engineering. *Mol Biotechnol* 3:139-154, 1995.
13. LEGET GA, CZUCZMAN MS: Use of Rituximab, the new FDA-approved antibody. *Curr Opin Oncol* 10:548-551, 1998.
14. WINTER G, HARRIS WJ: Humanized antibodies trends. *Pharmacol Sci* 14:139-143, 1993.
15. THRUSH GR, LARK LR, VITELLA ES: Immunotoxins, in *Therapeutic Immunology*, edited by Austeirk KF, Burakoff SJ, Rosen F, Strom TB, Cambridge, Blackwell Science, 1996, pp 385-397.
16. HOLLENBAUGH D, CHALUPNY JN, ARUFFO A: Recombinant globulins novel research tools and possible pharmaceuticals. *Curr Opin Immunol* 4:215-217, 1992.
17. LINDSEY P, BRODY W, URNES M, et al: CTLA-4 is a second receptor for the B cell activation antigen B7. *J Exp Med* 174:561-569, 1991.
18. LIN H, BOLLING SF, LINSLEY PS: Long term acceptance of major histocompatibility complex mismatched cardiac allografts induced by CTLA 4-Ig plusdonor-specific transfusion. *J Exp Med* 178:1801-1806, 1993.
19. PEARSON TC, ALEXANDER DZ, WINN KJ, et al: Transplantation tolerance induced by CTLA 4-Ig. *Transplantation* 57:1701-1706, 1994.
20. van WAUWE JP, de MEY JR, GOOSSENS JG: OKT3: a monoclonal anti-human T lymphocyte antibody with potent mitogenic properties. *J Immunol* 124:2708-2713, 1980.
21. WOODLE ES, XU D, ZIVIN RA, et al: Phase I trial of a humanized Fc receptor nonbinding OKT3 antibody, huOKT3 gamma 1 (Ala-Ala) in the treatment of acute renalgraft rejection. *Transplantation* 68:608-616, 1999.
22. FRIEND PJ, HALE G, CHATENOU D L, et al: Phase I study of an engineered aglycosylated humanized CD3 antibody in renal transplant rejection. *Transplantation* 68:1632-1937, 1999.
23. DENTON M, REUL R, DHARNIDHORKA V, et al: Central role for CD40/CD40L (CD154) interaction in transplant rejection. *Pediatr Transplant* 2:6-15, 1998.
24. KIRK AD, KNECHTLE SJ, SOLLINGER HW, et al: Preliminary results of the use of humanized anti-CD154 in human renal allotransplant (abstract). *Am J Transplant* 1(Suppl 1):191, 2001.
25. BERLIN-RUFENOCHE OF, MATHIES M, WESTERMAN J, et al: Lymphocyte migration in lymphocyte function-associated antigen (LFA-1) deficient mice. *J Exp Med* 189:1467-1478, 1999.
26. VINCENTI F, MENDEZ R, RAJAGOPALAN PR, et al: A phase 1/11 trial of anti-CD11a monoclonal antibody in renal transplant (abstract). *Am J Transplant* 1(Suppl 1):276, 2001.
27. KIRK AD, SWANSON SJ, MANNON RB, et al: Preliminary results from a tolerance trial using Campath-1H (abstract). *Am J Transplant* 1(Suppl 1):136-137, 2001.
28. TEDDER TF, ENGE P: CD20: a regulator of cell-cycle progression of B lymphocytes. *Immunol Today* 15:450-454, 1994.
29. MORELAND LW, SCHIFF MHBSW, TINDALL EA, et al: Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 130:478-486, 1999.
30. Cooperative Clinical Trials in Transplantation Research Group. Murine OKT4A immunosuppression in cadaver donor renal allografts recipients. *Transplantation* 63:1243-1251, 1997.
31. BURK M, MATUSZEWSKI K: Muromonab-CD3 and antithymocyte globulin in renal transplantation. *Ann Pharmacother* 31:1370-1377, 1997.
32. OLYALI AJ, THI K, de MATTOS AM, et al: Use of Basiliximab and Daclizumab in kidney transplant. *Prog Transplant* 11:33-39, 2001.
33. VINCENTI F, MONACO A, KINKHABWALA M, et al: Rapid steroid withdrawal versus standard steroid treatment in patients treated with Simulect, Neoral and Cellcept for the prevention of acute rejection in renal transplant: a multicenter randomized trial (abstract). *Transplantation* 69:5133, 2000.
34. VINCENTI F, RAMOS E, BRATTSTROM C, et al: Multicenter trial exploring calcineurin inhibitors avoidance in renal transplantation. *Transplantation* 71:1282-1287, 2001.

37

## SEÇÃO 8

### Doença Óssea e Nefrologia



## DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM PACIENTES COM NEFRITE LÚPICA EM USO CRÔNICO DE CORTICÓIDE

Rogério Barbosa de Deus  
Gianna Mastroianni Kirsztajn  
Ita Pfeferman Heilberg



A osteoporose (OP) é uma doença freqüente que atinge um grande número de pessoas em todo o mundo, representando um problema de saúde pública<sup>1</sup>, em face da elevada morbimortalidade que acarreta, devido ao maior risco de fraturas de corpos vertebrais (coluna torácica e/ou lombar), rádio e costelas<sup>2</sup>. O diagnóstico precoce dessa condição tem sido realizado pela medida da densidade mineral óssea por meio de densitometria óssea, método não-invasivo de elevada precisão e rapidez, que permite também monitorizar a resposta ao tratamento de osteopenia.

De acordo com critérios estabelecidos pela OMS, a osteopenia é definida como valores de densidade mineral óssea entre 1 e 2,5 desvios-padrão (DP) abaixo do valor médio de adultos jovens, de 20 a 40 anos ( $T\ score < -1$ ), e osteoporose, pelo  $T\ score < 2,5\ DP^3$ . Em nosso meio, Zerbin et al.<sup>4</sup> não encontraram diferenças estatisticamente significantes entre a população masculina brasileira e a norte-americana ou européia.

Vários são os determinantes da densidade mineral óssea em um indivíduo adulto, sendo os principais o pico de massa óssea atingindo o final da adolescência ou até os 35 anos de idade<sup>2</sup>, consumo de cálcio durante a infância, atividade física e herança genética<sup>5</sup>.

Os fatores relacionados à redução da massa óssea envolvem: a) fatores genéticos; b) ingestão de cafeína; c) uso de tabaco e/ou álcool (por alteração da homeostase do cálcio, do paratormônio e da vitamina D); d) peso (a gordura corpórea

protege a arquitetura óssea tanto pelo efeito do próprio peso e ação da gravidade, quanto pelo aumento da produção de estrógeno no tecido adiposo); e) menor atividade física; f) imobilização<sup>6</sup>; g) doenças endócrinas que afetam o metabolismo do cálcio como hipertireoidismo, hiperprolactinemia, hipogonadismo<sup>7</sup>; h) doenças do trato gastrointestinal (hepatopatias); i) doenças renais (acidose tubular renal, insuficiência renal crônica e litíase renal com hipercaleiúria)<sup>8</sup>; j) terapia a longo prazo com diurético<sup>9</sup>; l) idade (redução do estrógeno, da absorção intestinal de cálcio, da produção de vitamina D); m) drogas que interferem direta ou indiretamente sobre os ossos, como por exemplo os corticosteróides.

Os corticosteróides (CE) são agentes terapêuticos amplamente utilizados no tratamento de diferentes doenças, devido às suas ações antiinflamatórias e imunossupressoras. Apesar dos benefícios advindos do seu uso, é freqüente a preocupação em relação à perda óssea induzida pelos CE<sup>10,11</sup>, reconhecida desde os primórdios da sua utilização em humanos, por volta da década de 50<sup>12</sup>.

A gênese da perda de massa óssea causada pelos CE é complexa e multifatorial. Os efeitos deletérios dos CE sobre os ossos devem-se principalmente à redução da formação e ao aumento da reabsorção óssea<sup>13,15</sup>. Tais efeitos sobre a remodelação óssea ocorrem por ação direta do CE nas células ósseas ou, indiretamente, alterando sistemas hormonais e o metabolismo mineral<sup>16</sup>.

Doses moderadas de CE reduzem a síntese do colágeno por osteoblastos preexistentes e também o recrutamento de células precursoras de osteoblastos funcionantes. Foram identificados receptores para CE em osteoblastos<sup>17</sup> e também em células da linhagem osteoclástica<sup>18</sup>. O CE interage com esse receptor citosólico, modificando sua estrutura, penetrando no núcleo no qual se liga à cromatina e, conseqüentemente, alterando a síntese protéica<sup>19</sup>. Concentrações suprafisiológicas de CE são inibidoras do crescimento e da atividade osteoblástica, devido à diminuição da multiplicação osteoblástica, síntese de ácido ribonucléico (RNA) e síntese de proteínas colágenas ou não<sup>20,21</sup>. Os CE também reduzem o IGF-1 (fator de estimulação de crescimento insulínico), que tem papel estimulatório sobre a atividade osteoblástica, e também sobre os receptores de vitamina D dos osteoblastos<sup>22</sup>. Na clínica, os efeitos inibitórios do CE sobre a função osteoblástica podem ser evidenciados pela redução do nível sérico de osteocalcina, marcador de formação óssea<sup>19,23</sup>.

Existe muita controvérsia quanto aos efeitos dos CE sobre a reabsorção óssea e estudos *in vitro* têm demonstrado efeitos tanto na estimulação quanto na supressão da atividade osteoclástica<sup>19,24,25</sup>. Entretanto, os CE podem exercer ação indireta sobre o osteoclasto, por meio da redução da absorção intestinal de cálcio, induzindo hiperparatireoidismo secundário<sup>26,28</sup> e conseqüente proliferação osteoclástica<sup>25</sup>.

Outras ações incluem redução da síntese de prostaglandinas (PGE<sub>2</sub>), interleucina-1 (IL-1)<sup>29</sup>, fator de necrose tumoral (TNF) e fatores de crescimento como o TGF- $\beta$  (fator de crescimento transformador- $\beta$ ) inibidor da atividade osteoclástica e estimulador da atividade osteoblástica, além de interferir com a expressão de osteoblasto-oncogenes e genes de supressão tumoral e também com a expressão de moléculas de adesão e sua interação com a matriz óssea<sup>29,31</sup>.

Os fatores indiretos envolvidos na osteoporose induzida por CE são: redução da absorção intestinal de cálcio, das reabsorções tubulares renais de cálcio e fósforo<sup>11</sup>, da expressão dos receptores da vitamina D<sup>27</sup>, da liberação de paratormônio (PTH)<sup>32,33</sup> e de hormônio do crescimento (GH)<sup>32</sup>.

No eixo hipotalâmico-pituitário, os CE inibem a secreção do hormônio luteinizante e das gonadotrofinas e têm também efeito direto nas gônadas, reduzindo as secreções ovariana e testicular de estrógeno e progesterona<sup>29,31</sup>.

A perda óssea resultante do uso de CE é observada precocemente e em maior escala nos primeiros 6 a 12 meses depois de instituído o trata-

mento<sup>12,15,16</sup>. Embora a incidência e a gravidade da osteoporose estejam diretamente relacionadas à dose e à duração do tratamento com os CE, a velocidade de perda óssea reduz-se após 12 meses de tratamento<sup>1,34</sup>.

A exata incidência de osteoporose, induzindo fraturas em pacientes tomando CE por um período superior a seis meses, é ainda desconhecida, mas há relatos que a situam entre 30 e 50%<sup>16,35</sup>.

Pacientes com idade superior a 55 anos, crianças, mulheres na menopausa, caucasianos e asiáticos, indivíduos de baixa estatura, história familiar de perda óssea prévia ao início dos CE exibem perdas ósseas de maior magnitude e até mesmo fraturas patológicas.

Os riscos de complicações com CE aumentam com o uso de doses diárias em comparação com o uso em dias alternados<sup>28,36</sup>. Segundo alguns autores<sup>28,30</sup>, o risco de fraturas é duas vezes maior a partir de 7,5mg/dia de prednisona. Entretanto, Buckley et al.<sup>37</sup> observaram perda óssea até mesmo em pacientes usando doses de 5mg/dia de CE. Já para outros investigadores<sup>38,39</sup>, a dose cumulativa de prednisona é o fator determinante mais importante na osteopenia induzida por CE. Dose cumulativa igual ou superior a 30g associou-se à ocorrência de 53% de fraturas e 78% de osteopenia nos pacientes em corticoterapia<sup>40</sup>. Segundo Zonana-Nacach et al.<sup>41</sup>, para cada década de uso de 10mg/dia de prednisona, o risco é 2,5 vezes maior. A duração da exposição aos CE também é fator de risco importante para perda de massa óssea<sup>11,40,41</sup>. Intervalos curtos de tratamento podem causar perda óssea, que pode ser reversível com a cessação do uso dos CE<sup>11</sup>. A perda óssea ocorre mais comumente no osso trabecular (coluna e costelas) do que no osso cortical<sup>12,34,40</sup> e, portanto, as fraturas ocorrem mais freqüentemente em vértebras, costelas<sup>1,28,41</sup> e também em fêmur proximal (35% de osso trabecular). A perda mais rápida de osso trabecular é provavelmente um reflexo da maior proporção superfície/volume desse tipo de osso, que está mais sujeito a alterações positivas ou negativas no balanço ósseo.

A osteopenia induzida por CE tem sido relacionada como fator de morbidade no lúpus eritematoso sistêmico (LES)<sup>39,42</sup>, doença multissistêmica, de natureza auto-imune, que tem no uso de CE um dos principais recursos terapêuticos para seu controle. Nos últimos anos, as taxas de sobrevivência de pacientes com LES têm aumentado e, conseqüentemente, cresce o risco de perda óssea. Vários investigadores observaram redução de massa óssea em pacientes lúpicas<sup>1,34,35,43</sup>, até mesmo em fase de pré-menopausa<sup>19</sup>. O acometimento ósseo no LES está relacionado ao aumento da remodela-

lação óssea, associado a elevados níveis de IL-1 e IL-6<sup>30,44</sup>. Outros fatores que também contribuem para o comprometimento ósseo de pacientes com LES incluem a exposição solar reduzida e o uso contínuo de filtro solar, imobilidade devida à fraqueza osteomuscular, menopausa precoce, alteração hormonal levando a amenorréia, diminuição dos níveis de estrogênio e alteração da 1 $\alpha$ -hidroxilação da vitamina D nos rins.

Em estudo realizado no ambulatório de Glomerulonefrites da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)<sup>45</sup>, foram avaliados 72 pacientes adultos, 47 mulheres pré-menopausadas e 25 homens, todos com função renal normal, que apresentavam proteinúria por glomerulopatia primária ou secundária a LES, e que utilizavam CE em doses superiores a 7,5mg/dia por um período mínimo de seis meses. Identificou-se redução da densidade mineral óssea (osteopenia) em 37 (52%) dos 72 pacientes e observou-se que, em média, eles apresentavam menor índice de massa corpórea (IMC), menor ingestão de cálcio e uso progressivo de furosemida por tempo mais prolongado em relação aos 35 pacientes com densidade óssea normal. Verificou-se que a dose cumulativa de CE intravenoso, sob a forma de pulsoterapia, e o número de pulsoterapias com metilprednisolona foram significativamente maiores nos indivíduos que desenvolveram osteopenia. Esses achados sugerem elevada frequência de osteopenia entre pacientes jovens com glomerulopatias em uso crônico de corticóides e reforçam que, especialmente os pacientes com glomerulopatias secundárias ao LES, desenvolvem osteopenia com maior frequência, provavelmente devido à maior necessidade de pulsoterapias frequentes com o objetivo de alcançar o controle da atividade da doença.

Devido à frequência e à magnitude de indução de osteoporose pelos CE, terapias preventivas podem ser consideradas para pacientes que usarão dessa droga por mais de poucas semanas<sup>46</sup>. A terapia para prevenção da perda óssea pode ser realizada no início da corticoterapia, e as medidas profiláticas (prevenção primária), após a observação de uma redução da densidade óssea sem evidências de fraturas (prevenção secundária) ou após ocorrência de fraturas (tratamento da perda óssea estabelecida)<sup>30</sup>.

Objetivando-se a prevenção da perda de massa óssea, encontram-se entre as medidas terapêuticas: redução do consumo de cigarro e álcool, aumento da ingestão de cálcio e estímulo à realização de exercícios físicos. Além disso, drogas que diminuem a reabsorção ou que estimulam a formação óssea, tais como vitamina D e metabólitos, calcitonina, flúor, tiazídicos, medicações para te-

rapia de reposição hormonal e, mais recentemente, os bifosfonatos, têm-se mostrado benéficas na prevenção de perda óssea induzida por CE.

Considerando que grande parte desses pacientes em uso de CE é jovem e a osteopenia é uma doença que cursa com debilidade física do paciente, e quando associada à sua doença de base piora sua qualidade de vida, a necessidade de detecção de perda óssea torna-se importante, visando não só à prevenção, mas também ao tratamento dessa condição.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. HOCHBERG M, FLORSHEIM P, SCOTT J, et al: Familial aggregation of systemic lupus erythematosus. *Am J Epidemiol* 122:526-527, 1985.
2. COMPSTON JE: Osteoporosis. *Clin Endocrinol* 33:653-682, 1990.
3. KANIS JA, MELTON III LJ, CHRISTIANSEN C, et al: The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 9:1137-1141, 1994.
4. ZERBINI CAF, LATORRE MRO, JAIME PC, et al: Bone mineral density in Brazilian men years and older. *Braz J Med Biol Res* 33:1429-1435, 2000.
5. CUMMINGS SR, KELSEY JL, NEVITT MC, et al: Epidemiology of osteoporosis and fractures. *Epidemiol Rev* 7:178-208, 1985.
6. KROLNER B, TOFT B: Vertebral bone loss: an unheeded side effect of therapeutic bed rest. *Clin Sci (Colch)* 64:537-540, 1983.
7. McADAMS MR, WHITE RH: Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med* 104:648-651, 1986.
8. HEILBERG IP, MARTINI LA, SZEJNFELD VL, et al: Bone disease in calcium stone forming patients. *Clin Nephrol* 42:175-182, 1994.
9. RAY WA, GRIFFIN MR, DOWNEY W, et al: Long-term use of thiazide diuretics and risk of hip fracture. *Lancet* 1:687-690, 1989.
10. KALLA AA, MEYERS OL, KOTZE TJW, et al: Corticosteroid therapy and bone mass - comparison of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *S Afr Med J* 84:404-409, 1994.
11. SAMBROOK PN, JONES G: Corticosteroid osteoporosis. *Br J Rheum* 34:8-12, 1995.
12. EASTELL R: Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *J Intern Med* 237:439-447, 1995.
13. SELBY PL, HALSEY JP, ADAMS KRH, et al: Corticosteroids do not alter the threshold for vertebral fracture. *J Bone Miner Res* 15:952-956, 2000.
14. van STAA TP, LEUFKENS HGM, ABENHAIM L, et al: Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 15:993-1000, 2000.
15. SAMBROOK PN: Corticosteroid osteoporosis: practical implications of recent trials. *J Bone Miner Res* 15:1645-1649, 2000.
16. LUKERT BP: Glucocorticoid induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 112:352-364, 1990.
17. YOSHIOKA T, SATO B, MATSUMOTO K, et al: Steroid receptors in osteoblasts. *Clin Orthop* 148:297-303, 1980.
18. CHEN TL, FELDMAN D: Glucocorticoid receptors and actions in subpopulations of cultured rat bone cells. Mechanism of dexamethasone potentiation of parathyroid hormone-stimulated cyclic AMP production. *J Clin Invest* 63:750-758, 1979.

19. LI EK, TAM LS, YOUNG RP, et al: Loss of bone mineral density in chinese pre-menopausal women with systemic lupus erythematosus treated with corticosteroids. *Br J Rheum* 37:405-410, 1998.
20. CANALIS E: Effects of glucocorticoid on type I collagen synthesis, alkaline phosphatase activity, and deoxyribonucleic acid content in cultured rat calvariae. *Endocrinology* 112:931-939, 1991.
21. HATTERSLEY AT, MELRAN K, BURRIN J, et al: The effect of long and short term corticosteroids on plasma calcitonin and parathyroid hormone levels. *Calcif Tissue Int* 54:198-201, 1994.
22. HAHN TJ: Drug induced disorders of vitamin D and mineral metabolism. *Clin Endocrinol Metab* 9:107-129, 1980.
23. BELÁNGER LF: Osteocytic osteolysis. *Calcif Tissue Res* 4:1-12, 1969.
24. AUDNAN BMF: Cortisone induced osteoporosis: from pathophysiology to treatment. *Rev Med Interne* 12:458-459, 1991.
25. TEITELBAUM SL, BAR-SHAVIT Z, FALLON MD, et al: Glucocorticoid and bone resorption. *Adv Exp Med Biol* 171:121-129, 1984.
26. HAHN TJ, HALSTEAD LR, HADDAD Jr JG: Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in patients receiving chronic corticosteroid therapy. *J Lab Clin Med* 90:399-404, 1977.
27. HAHN TJ, HALSTEAD LR, TEITELBAUM SL, et al: Altered mineral metabolism in glucocorticoid-induced osteopenia: effect of 25 hydroxyvitamin D administration. *J Clin Invest* 64:655-655, 1979.
28. SAMBROOK PN, BIRMINGHAM J, KEMPLER S, et al: Corticosteroids effects on proximal femur bone loss. *J Bone Miner Res* 72:1211-1216, 1990.
29. REID IR, VEALE AG, FRANCE JT: Glucocorticoid osteoporosis. *J Asthma* 31:317-318, 1994.
30. GULKO PS, MULLOY A L: Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, prevention and treatment. *Clin Exp Rheumatol* 14:199-206, 1996.
31. JEE WS, PARK HZ, ROBERTS WE, et al: Corticosteroid and bone. *Am J Anat* 129:477-479, 1970.
32. COSMAN F, NIEVES J, HERBERT J, et al: High dose glucocorticoids in multiple sclerosis patients exert direct effects on the kidney and skeleton. *J Bone Miner Res* 9:1097-1106, 1994.
33. REID IR, WATTIE DJ, EVANS MC, et al: Testosterone therapy in glucocorticoid-treated men. *Arch Intern Med* 156:1173-1177, 1996.
34. HOUSSIAN FA, LEFEVRE C, DEPRESSEUX G, et al: Trabecular and cortical bone loss in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 35:244-247, 1996.
35. HORSLEV-PEDERSEN K, SCHUPPAN D, MOE D, et al: Influence of disease activity and drug treatment on bone mineral content (BMC) in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Eur* 25:51-56, 1995.
36. JARDINET D, LEFEVRE C, DEPRESSEUX G, et al: Longitudinal analysis of bone mineral density in pre-menopausal female systemic lupus erythematosus patients: deleterious role of glucocorticoid therapy at the lumbar spine. *Rheumatology* 39:389-392, 2000.
37. BUCKLEY LM, MARQUEZ M, FEEZOR R, et al: Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a patient survey. *Arthritis Rheum* 42:1736-1739, 1999.
38. SELS F, DEQUEKER J, VERWILGHEN J, et al: SLE and osteoporosis: dependence and/ or independence on glucocorticoids. *Lupus* 5:89-92, 1996.
39. PONS F, PERIS P, GUANABENS N, et al: The effect of systemic lupus erythematosus and long-term steroid therapy on bone mass in pre-menopausal women. *Br J Rheumatol* 34:742-746, 1995.
40. HANSEN M, HALBERG P, KOLLERUP G, et al: Bone metabolism in patients with systemic lupus erythematosus: effect of disease activity and glucocorticoid treatment. *Scand J Rheumatol* 27:197-206, 1998.
41. ZONANA-NACACH A, BARR SG, MAGDER LS, et al: Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum* 4:1801-1808, 2000.
42. KIPEN Y, BUCHBINDER R, FORBES A, et al: Prevalence of reduced bone mineral density in systemic lupus erythematosus and the role of steroids. *J Rheum* 24:1922-1929, 1997.
43. FORMIGA F, MOGA I, NOLLA JM, et al: Loss of bone mineral density in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 54:274-276, 1995.
44. BIJLSMA JWJ, DUURSMA SA, HUBER-BRUNING O: Bone metabolism during methylprednisolone pulse therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 45:757-760, 1986.
45. DEUS RB: Densidade mineral óssea de pacientes com glomerulopatias em uso crônico de corticóides. São Paulo, 2001. (Tese - Mestrado - Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP).



## ARTERIOLOPATIA URÊMICA CALCIFICANTE (CALCIFILAXIA)

Katia R. Neves

Vanda Jorgetti

Rosa Maria A. Moysés



### INTRODUÇÃO

O termo calcifilaxia foi utilizado pela primeira vez por Selye et al. em 1962<sup>1</sup>. Esses autores descreveram um modelo experimental no qual observaram calcificação difusa de tecidos moles (pele e órgãos internos) após o uso de sensibilizantes sistêmicos como paratormônio (PTH) ou vitamina D, seguido de agentes deflagradores, como traumatismo local, injeções de sais de ferro, corticosteróides etc. No local das lesões, os autores observaram calcinose, inflamação e esclerose. Posteriormente, esse termo passou a ser utilizado para descrever uma síndrome que acometia classicamente pacientes com insuficiência renal crônica (IRC), caracterizada por quadro agudo de necrose isquêmica tecidual, calcificação vascular e ulceração cutânea<sup>2</sup>. Atualmente, Coates et al.<sup>3</sup> renomearam essa síndrome com um nome mais apropriado, arteriopatía urêmica calcificante (AUC), visto que os achados patológicos descritos nos pacientes são diferentes daqueles observados por Selye et al. Nesses pacientes, as lesões típicas são calcificação da camada média das artérias, hipertrofia da íntima, paniculite e trombose de pequenos vasos.

A AUC é uma condição usualmente descrita em pacientes com IRC em diálise ou em fase pré-dialítica; no entanto, pacientes submetidos a transplantes renais bem-sucedidos também podem ser acometidos<sup>4</sup>, assim como portadores de hiperparatireoidismo primário<sup>5</sup>, ou ainda de cirrose hepática alcoólica<sup>6</sup>.

É importante recordar o diagnóstico diferencial da AUC. Vasculites sistêmicas microscópicas ou macroscópicas, assim como lúpus eritematoso sistêmico e púrpura de Henoch-Schönlein, podem apresentar na sua evolução formas semelhantes à AUC. Exames específicos devem ser solicitados para descartar essas doenças.

A prevalência exata da AUC é difícil de se determinar e aparentemente vem elevando-se desde a última década<sup>7</sup>. Estudo retrospectivo recente realizado em 242 pacientes com IRC em diálise estimou sua ocorrência em 4%<sup>8</sup>; entretanto, outros autores relataram incidência de 1%<sup>9</sup>.

A AUC é uma condição extremamente grave que põe em risco a vida do paciente. Recentemente, Mazhar et al.<sup>10</sup> identificaram alguns fatores de risco para seu desenvolvimento, ou seja, sexo feminino, hipoalbuminemia, hiperfosforemia, níveis séricos elevados de fosfatase alcalina, aumento do produto cálcio x fósforo e uso de eritropoetina em doses elevadas. Nesse estudo, os autores descreveram, pela primeira vez, a taxa de mortalidade associada à AUC. Assim, pacientes com AUC apresentavam risco de óbito oito vezes maior quando comparados aos controles; além disso, as curvas de sobrevivência eram nitidamente diferentes no primeiro ano, sobretudo nos primeiros meses, o que é consistente com a rápida evolução do quadro clínico dessa doença. A principal causa de morte nesses pacientes é a infecção generalizada (sepsis), e a probabilidade de óbito também foi maior em pacientes com lesões de localização proximal.

A apresentação clínica é geralmente aguda, com surgimento de áreas dolorosas, livedo reticular e nódulos violáceos superficiais envolvendo dedos dos pés ou das mãos, tornozelos, coxas, ou nádegas. Com a evolução, a lesão torna-se hemorrágica com necrose isquêmica seca e posteriormente gangrena. A dor intensa é característica, assim como a distribuição simétrica das lesões, com localização superficial e pulsos distais palpáveis. A análise histológica da área lesada mostra hipertrofia da íntima e depósitos de fosfato de cálcio na camada média da parede de pequenas artérias da pele e músculo (30-600mm; em média 100mm), além de necrose lobular da gordura, calcificação, infiltrado de neutrófilos, macrófagos, linfócitos e trombose de pequenos vasos.

### FISIOPATOLOGIA

A patogênese da AUC ainda permanece obscura, sobretudo por não se dispor de um modelo animal apropriado<sup>11</sup>. Inicialmente, a descrição da síndrome foi associada quase que exclusivamente às alterações do metabolismo do cálcio (Ca), do fósforo (P) e do PTH nos pacientes com hiperparatireoidismo secundário à IRC (HPTH). Os níveis sanguíneos aumentados de P e a elevação do produto  $Ca \times P$  estavam presentes nos primeiros relatos da AUC<sup>1</sup> e, portanto, poderiam favorecer sua precipitação na forma de fosfato de cálcio na parede das artérias. A extensa calcificação da camada média das artérias poderia favorecer a obstrução desses vasos com isquemia tecidual e gangrena subseqüentes. Já foi demonstrado também que a paratireoidectomia (PTX) em alguns pacientes é a única modalidade terapêutica capaz de melhorar a evolução clínica<sup>7</sup>; contudo, a importância desses achados é parcialmente questionada quando uma revisão da literatura mostrou que fósforo sérico  $\geq 5\text{mg/dL}$  se encontrava presente em 68%, cálcio sérico  $\geq 10,5\text{mg/dL}$  em 20% e apenas 33% dos pacientes tinham produto<sup>12</sup>  $Ca \times P \geq 70\text{mg}^2/\text{dL}^2$ , mostrando que não há um único fator determinante nessa síndrome. Nota-se também que calcificação vascular difusa na população de pacientes com HPTH aumenta de forma significativa com sua gravidade<sup>13</sup>; no entanto, a AUC não aumenta na mesma proporção. Outra observação importante nesses casos é que o conteúdo de Ca na pele pode desempenhar papel patogenético importante. Massry et al. descreveram como elevado o conteúdo de Ca na pele de pacientes em diálise e que esse valor era maior quando se utilizava uma concentração de Ca no dialisato de  $4\text{mEq/L}$ ; além disso, quando o autor reduzia o Ca no banho de diálise, ocorria uma melhora expressi-

va da AUC em alguns pacientes<sup>14,15</sup>. Devemos lembrar que o uso freqüente de quelantes de P à base de Ca associado ao uso da vitamina D, com a ocorrência eventual de hipercalcemia, parece favorecer o aparecimento de AUC<sup>16</sup>. O papel do PTH foi muito valorizado no passado como fator de risco para o desenvolvimento de AUC<sup>14</sup> e já se mostrou melhora extraordinária das lesões com cicatrização em pacientes submetidos a PTX<sup>17</sup>. Recentemente, tem sido descrito AUC em pacientes com níveis de PTH normal ou próximo do normal e com mínimas alterações no metabolismo do Ca e P. O controle mais efetivo do HPTH traz à tona a possibilidade de que outros fatores possam estar envolvidos no desenvolvimento da AUC, como, por exemplo, obesidade ou redução rápida do peso, *diabetes mellitus* (DM) e hipoalbuminemia, deficiência da proteína S, da proteína C e uso de anticoagulantes. Além desses fatores, o uso freqüente de ferro para o tratamento da anemia nos pacientes com IRC parece intervir na gênese e no desenvolvimento da AUC<sup>10,11</sup>.

A presença de obesidade, sobretudo em mulheres brancas, e a hipoalbuminemia foram relacionadas como fator de risco para o aparecimento de AUC em trabalho de Bleyer et al.<sup>18</sup>. É importante esse achado, pois obesidade mórbida é incomum nos pacientes em diálise e sua presença poderia ser facilmente identificada e abordada de forma profilática (57% das AUC ocorreram em pacientes com índice de massa corpórea - IMC -  $> 35\text{kg/m}^2$  e apenas 5% da população em hemodiálise tem IMC semelhante). Postula-se que áreas ricas em tecido adiposo possam ser mais propensas a lesões dos pequenos vasos, promovendo a calcificação vascular antes mesmo que lesões cutâneas e necrose sejam detectadas clinicamente. Alguns investigadores descreveram que a maioria dos pacientes com lesões proximais (habitualmente mais graves e de pior prognóstico) era obesa<sup>19,20</sup>. Por outro lado, trabalho recente não conseguiu identificar obesidade como fator de risco<sup>9</sup>; no entanto, chamou a atenção para a distribuição das lesões, que ocorriam predominantemente em áreas ricas em tecido adiposo, como nádegas e porção proximal das coxas. Esse estudo também identificou mulheres como tendo maior risco de desenvolver AUC, e a explicação aparente é que mulheres têm relativamente mais tecido adiposo nas localizações anteriormente descritas.

Outro fator de risco identificado e aparentemente paradoxal, em relação à obesidade, é a influência da rápida perda de peso no aparecimento de AUC<sup>3</sup>. Esse achado se encontra aberto à discussão, sendo que na opinião de Coates et al. a rápida perda de peso que se consegue, por exem-

plo, com a correção de estados edematosos, pode favorecer hipotensão com subsequente depleção do volume intravascular e eventual queda da perfusão tecidual, levando à isquemia.

A presença de DM é considerada como um outro fator de risco, especialmente nos pacientes acometidos por lesões de localização distal<sup>21</sup>. Entretanto, naqueles pacientes que desenvolvem AUC com localização proximal, a presença de DM não se correlaciona com maior risco de surgimento de AUC<sup>18</sup>.

Demonstrou-se em pacientes com AUC a deficiência funcional adquirida da proteína C<sup>22</sup> e da proteína S<sup>23</sup>, sugerindo que um estado de hipercoagulabilidade poderia ser importante na sua patogênese. A proteína S é sintetizada no fígado e nas células do endotélio. Aproximadamente 60% apresenta-se ligada à C4 BP (C4 *binding protein*) e, portanto, inativa, apresentando-se o restante na forma livre, sendo o fator ativo da proteína C (anticoagulante). A deficiência funcional da proteína S em pacientes com HPTH acentuado poderia ser secundária a calcificações graves que comprometessem a função da célula endotelial ou, alternativamente, como conseqüência de nível elevado de C4 BP e, portanto, redução da fração livre ativa, como sugerido por Lai et al.<sup>24</sup>. A presença de trombo luminal de fibrina, sem reação inflamatória nas artérias da hipoderme e derme, é um argumento favorável para o papel da deficiência da proteína S na gênese da AUC. Por outro lado, descrevem-se na literatura pacientes que desenvolveram AUC em vigência do uso de anticoagulantes e com função normal de proteína C<sup>3,25</sup>. Vale lembrar ainda que a maioria dos pacientes em diálise é anticoagulada plenamente com uso de heparina ou warfarina sem desenvolver quadro da doença. Esses achados controversos refletem o que de concreto se conhece sobre essa doença. Certamente, serão necessários estudos controlados prospectivos para que esses achados se esclareçam.

## TRATAMENTO

O prognóstico dos pacientes com AUC é reservado, a maioria vai a óbito por infecção generalizada ou ainda por eventos isquêmicos. Isso é reflexo do entendimento limitado da fisiopatologia e do benefício, ainda precário, da terapêutica disponível.

A princípio, tem-se estabelecido que a correção dos níveis de Ca e P deve constituir-se no passo inicial, bem como o controle do HPTH. O uso de dieta pobre em P é recomendado, assim como de quelantes de P. Deve-se, entretanto, evitar o uso de quelantes à base de Ca, pois já se

descreveu que a ingestão de grandes quantidades de Ca tem sido associada à AUC<sup>15,26</sup>. Os quelantes de P que não contêm Ca, como o polímero não-absorvível, denominado de sevelamer (Rena-gel<sup>®</sup>), ou o hidróxido polinuclear de ferro (ainda em fase de pesquisa), ou mesmo o carbonato de magnésio, podem constituir-se em opções terapêuticas valiosas<sup>27</sup>. O uso da forma ativa da vitamina D (calcitriol) para o controle do HPTH deve ser cuidadoso, devendo-se ter atenção para que não ocorra hipercalcemia (como efeito colateral dessa terapêutica).

O tratamento local das feridas, o eventual desbridamento das áreas de necrose, além do uso de antibióticos adequados, são também partes fundamentais na abordagem do paciente.

O uso de bifosfonatos em animais demonstrou que essa droga é capaz de inibir a AUC<sup>28</sup>; porém, o emprego dessa droga em pacientes com IRC é recente e sua utilização em portadores de AUC ainda não foi estudada.

Não se empregam corticosteróides, pois eles já foram descritos como desencadeadores de AUC<sup>29</sup>.

A PTX deve ser reservada para pacientes selecionados que sejam refratários à abordagem conservadora e com HPTH grave<sup>30</sup>. Estudos iniciais que recomendavam seu uso de forma rotineira tinham na sua amostragem pacientes com HPTH grave<sup>16,21</sup>; posteriormente, outros autores não demonstraram benefício da PTX em todos os pacientes<sup>31</sup>; além disso, já se descreveu que a sobrevivência de pacientes submetidos a essa droga não era melhor que a dos controles<sup>32</sup>.

O uso de câmara hiperbárica de oxigênio pode constituir-se também em opção terapêutica, como demonstrado em pacientes em diálise peritoneal ambulatorial contínua<sup>33</sup>.

É importante ter em mente que medidas preventivas devem ser enfatizadas de forma a reduzir o risco de AUC nos pacientes com IRC: manter um bom estado nutricional, controle do HPTH, evitar quando possível eventos desencadeadores, como traumatismo local, representado, por exemplo, pelo uso de injeções subcutâneas de heparina, insulina ou eritropoetina<sup>34</sup> em locais ricos em tecido adiposo, uso de corticosteróides, ou mesmo preferir utilizar dialisatos com concentração de Ca normal ou reduzida<sup>11</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SELYE H, GABBIANI G, STREBEL R: Sensitization to calciphylaxis by endogenous parathyroid hormone. *Endocrinology* 71:554-558, 1962.
2. ANDERSON DC, STEWART WK, PIERCY DM: Calcifying panniculitis with fat and skin necrosis in a case of uremia with autonomous hyperparathyroidism. *Lancet* 2:323-325, 1968.

3. COATES T, KIRKLAND GS, DYMOCK RB, et al: Ischemic tissue necrosis (calciophylaxis) in renal failure. *Am J Kidney Dis* 32:384-391, 1998.
4. MASSRY SG, GORDON A, COBURN JW, et al: Vascular calcification and peripheral necrosis in a renal transplant recipient. *Am J Med* 49:416-422, 1970.
5. KHAFIF RA, DELIMA C, SILVERBERG A, et al: Acute hyperparathyroidism with systemic calcinosis. *Arch Intern Med* 149:681-684, 1989.
6. FADER DJ, KANG S: Calciophylaxis without renal failure. *Arch Dermatol* 136:837-838, 1996.
7. DRÜEKE TB, TOUAM T, THORNLEY-BROWN D, et al: Calcifications extra-osseuses chez le patient insuffisant rénal chronique, in *Actualités Néphrologiques Jean Hamburger - Hôpital Necker 2000*, edited by Grünfeld JP, Bach J-F, Kreis H, Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 2000, pp 53-80.
8. ANGELIS M, WONG LL, MYERS AS, et al: Calciophylaxis in patients on hemodialysis: a prevalence study. *Surgery* 122:1083-1090, 1997.
9. LEVIN A, MEHTA R, GOLDSTEIN MB: Mathematical formulation to help identify the patient at risk of ischemic tissue necrosis - a potentially lethal complication of chronic renal failure. *Am J Nephrol* 13:448-453, 1993.
10. MAZHAR AR, JOHNSON RJ, GILLEN D, et al: Risk factors and mortality associated with calciophylaxis in end-stage renal disease. *Kidney Int* 60:324-332, 2001.
11. LLACH F: Calcific uremic arteriolopathy (calciophylaxis): an evolving entity? *Am J Kidney Dis* 32:514-518, 1998.
12. BUDISAVIJEVIC MN, CHEEK D, PLOTH DW: Calciophylaxis in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 7:978-982, 1996.
13. ROSS CN, CASSIDY MJD, THOMPSON M, et al: Proximal cutaneous necrosis associated with small vessel calcification in renal failure. *Q J Med* 289:443-450, 1991.
14. MASSRY SG, COBURN JW, HARTENBOWER DL, et al: Mineral content of human skin in uremia. Effect of secondary hyperparathyroidism and hemodialysis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 7:146-148, 1970.
15. MASSRY SG, COBURN JW, HARTENBOWER DL: The effect of calcemic disorders and uremia on the mineral content of the skin. *Israel J Med Sci* 7:514-517, 1971.
16. CAMPSTOL JM, ALMIRALL J, MARTIN E, et al: Calcium-carbonate-induced calciophylaxis. *Nephrol* 51:549-550, 1989.
17. GIPSTEIN RM, COBURN JW, ADAMS DA, et al: Calciophylaxis in man. *Arch Intern Med* 136:1273-1280, 1976.
18. BLEYER AJ, CHOI M, IGWEMEZIE B, et al: A case control study of proximal calciophylaxis. *Am J Kidney Dis* 32:376-383, 1998.
19. FISCHER AH, MORRIS DJ: Pathogenesis of calciophylaxis: study of three cases with review of the literature. *Hum Pathol* 26:1055-1064, 1995.
20. BRADEN G, GOERDT P, PEKOW P, et al: Patients profiles and temporal association with IV iron dextran (abstract). *J Am Soc Nephrol* 8:549, 1997.
21. HAFNER J, KEUSCH G, WAHL C, et al: Calciophylaxis: a syndrome of skin necrosis and acral gangrene in chronic renal failure. *Vasa* 27:137-143, 1998.
22. MEHTA R, SCOTT G, SLOAND J, et al: Skin necrosis associated with acquired protein C deficiency in patients with renal failure and calciophylaxis. *Am J Med* 88:252-257, 1990.
23. PEREZ-MIJARES RJ, GUZMAN-ZAMUDIO I, PAYAN-LOPEZ J, et al: Calciophylaxis in haemodialysis patient: functional protein S deficiency? *Nephrol Dial Transplant* 11:1856-1859, 1996.
24. LAI KN, YIN JÁ, YUEN MP, et al: Protein C, protein S, and antithrombin III levels in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis and haemodialysis. *Nephron* 56:271-276, 1990.
25. GOLDSMITH DJA: Calciophylaxis, thrombotic diathesis and defects in coagulation regulation. *Nephrol Dial Transplant* 12:1082-1083, 1997.
26. ZACHARIAS J, FONTAINE B, FINE A: Calcium use increases risk of calciophylaxis: a case control study. *Perit Dial Int* 19:248-252, 1999.
27. DRÜEKE TB: Renal osteodystrophy: management of hyperphosphataemia. *Nephrol Dial Transplant* 15(Suppl 5):32-33, 2000.
28. GILSON RT, MILUM E: Calciophylaxis: case report and treatment review. *Cutis* 63:149-153, 1999.
29. IVKER RA, WOOLSEY J, BRIGGAMAN RA: Calciophylaxis in three patients with end-stage renal disease. *Arch Dermatol* 131:63-68, 1995.
30. KANG AS, MCCARTHY JT, ROWLAND MS, et al: Is calciophylaxis best treated surgically or medically? *Surgery* 128:967-972, 2000.
31. HAFNER J, KEUSCH G, WAHL C, et al: Uremic small artery disease with medial calcification and intimal hypertrophy (so-called calciophylaxis): a complication of chronic renal failure and benefit from parathyroidectomy. *J Am Acad Dermatol* 33:954-962, 1995.
32. CHAN YL, MAHONEY JF, TURNER JJ, et al: The vascular lesions associated with skin necrosis in renal disease. *Br J Dermatol* 109:85-95, 1983.
33. VASA N, TWARDOWSKI ZJ, CAMPBELL J: Hyperbaric oxygen therapy in calciophylaxis induced skin necrosis in a peritoneal dialysis patient. *Am J Kidney Dis* 23:878-888, 1994.
34. HANDA SP, SOHI PS: Proximal calciophylaxis in four insulin requiring diabetic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 29:812, 1997(letter).

# SEÇÃO 9

## Calculose Renal



## ATUALIZAÇÃO NAS RECOMENDAÇÕES DIETÉTICAS PARA LITÍASE RENAL

Claudia O. G. Mendonça  
Alessandra C. Baxmann  
Ita Pfeferman Heilberg



### INTRODUÇÃO

A formação de cálculos no trato urinário é um fenômeno multifatorial que resulta da supersaturação urinária, nucleação de cristais, agregação, retenção e crescimento dos cristais. Em geral, a cristalização ocorre devido a anormalidades na composição urinária, seja pela maior excreção dos promotores (cálcio, oxalato, ácido úrico), seja pela menor excreção dos inibidores (citrato, glicosaminoglicanos, nefrocalcina, proteína de Tamm-Horsfall) ou por ambos os fatores<sup>1</sup>.

O papel de muitos nutrientes, como cálcio, oxalato, sódio, potássio, vitamina C, proteína e purinas, tem sido investigado nos últimos anos, por causa dos seus efeitos sobre a excreção urinária tanto de promotores quanto de inibidores da formação de cálculos, além da ingestão de líquidos<sup>2</sup>.

### CÁLCIO

No passado, a hipótese de que uma grande ingestão de cálcio aumentava o risco de formação de cálculos era baseada na elevada porcentagem de pacientes com hipercaleiúria<sup>3</sup>. Conseqüentemente, a restrição da ingestão de cálcio era preconizada para reduzir o cálcio urinário e assim prevenir a recorrência de nefrolitíase. Entretanto, em um grande estudo prospectivo, Curhan et al.<sup>4</sup> demonstraram que a incidência de formação de cálculos em homens saudáveis foi 34% menor entre aqueles com elevada ingestão de cálcio (> 1.326mg/

dia), comparados àqueles com reduzida ingestão (< 516mg/dia). A hipótese para explicar tal achado inesperado foi a de que a menor disponibilidade de cálcio no lúmen intestinal para a ligação com o oxalato resultava em maior quantidade de oxalato livre para ser absorvido, levando à hipercaleiúria secundária.

Adicionalmente, foi demonstrado por alguns autores<sup>5,6</sup> e inclusive em nosso Serviço<sup>7,8</sup> que a restrição de cálcio poderia resultar em balanço negativo de cálcio e perda de massa óssea. Não existem estudos prospectivos demonstrando que a restrição de cálcio leva à redução de recorrência de cálculos. Pelo contrário, um estudo recente<sup>9</sup>, que avaliou pacientes hipercaleiúricos com recorrência de cálculos durante cinco anos, mostrou que uma dieta restrita em proteína de origem animal e sal, combinada com uma ingestão normal de cálcio, é mais eficaz para a redução do risco de recorrências de cálculos do que uma dieta reduzida em cálcio.

Além dessas razões, pelas quais a restrição de cálcio deve ser evitada em pacientes hipercaleiúricos, outras podem ser citadas como<sup>2</sup>: ausência de distinção expressiva entre hipercaleiúria absorptiva e renal, restrição crônica de cálcio que pode supra-regular os receptores de vitamina D estimulando a absorção intestinal de cálcio e também a reabsorção óssea e, por fim, pelo fato de outros nutrientes como proteína, sódio, oxalato e potássio poderem influenciar a excreção de cálcio.

Sendo assim, a recomendação atual de ingestão de cálcio para pacientes com litíase é em torno de 800mg/dia, o que equivaleria a consumir quatro copos médios (150mL cada) de leite integral ou quatro fatias médias (30g cada) de queijo de minas fresco por dia, ou outro derivado lácteo.

## OXALATO

Oxalato de cálcio é o principal componente da maioria dos cálculos renais e a relação entre cálcio e oxalato na urina é de 5:1. Portanto, pequenas alterações na concentração de oxalato teriam maior efeito sobre a cristalização de oxalato de cálcio do que grandes alterações na concentração de cálcio<sup>2</sup>. No entanto, apenas 10 a 15% do oxalato urinário origina-se da dieta, sendo o restante proveniente do metabolismo endógeno e da vitamina C<sup>10,11</sup>.

A ingestão dietética de oxalato pode variar de 44 a 930mg/dia<sup>12,13</sup>, sendo a ingestão média habitual de 150mg/dia<sup>12</sup>. O oxalato dietético está presente em grande quantidade em alimentos de origem vegetal, sendo que os que contêm elevados teores de oxalato, ou oxalato mais biodisponível, são: espinafre, beterraba, ruibarbo, germe de trigo, nozes, amendoim, quiabo e chocolate<sup>14</sup>. Ao contrário do que se imagina, o tomate é um alimento que contém baixo teor de oxalato e, por essa razão, não oferece risco à formação de cálculos renais. A capacidade que os alimentos ricos em oxalato têm em aumentar a oxalúria não depende somente do seu conteúdo, mas também da sua biodisponibilidade<sup>15</sup>.

Apesar da possível associação entre elevada ingestão de oxalato com a hiperossalúria e formação de cálculos, não existem estudos que comprovem que a restrição de oxalato efetivamente reduza a recorrência de cálculos. Em estudos realizados em indivíduos saudáveis, foram observados incrementos da oxalúria que variaram desde 24 até 250%, seguindo-se a sobrecargas de oxalato<sup>16,21</sup>. Por outro lado, já foi comprovado que a ingestão de cálcio exerce um efeito tão importante quanto a ingestão de oxalato sobre a oxalúria. Em condições normais, o cálcio absorvido liga-se ao oxalato no intestino formando um complexo insolúvel. Conforme já comentado anteriormente, em condições de restrição de cálcio, sua redução na luz intestinal eleva a concentração de oxalato livre disponível para absorção e posterior excreção<sup>4</sup>. Em estudo realizado em pacientes com litíase atendidos em nosso Serviço<sup>22</sup>, uma elevação na ingestão de oxalato em torno de 100mg/dia, sob a forma de chocolate amargo, produziu aumento em torno de 20% na excreção de oxalato, que não foi observado quando os pacientes

ingeriram chocolate ao leite, provavelmente devido à presença de cálcio, exercendo função quelante do oxalato no intestino.

Até o momento, enquanto não há comprovação científica de que a restrição de oxalato leva à menor formação de cálculo, recomenda-se apenas evitar os alimentos extremamente ricos em oxalato ou contendo oxalato com elevada biodisponibilidade. Adicionalmente, devido às relações entre cálcio e oxalato no intestino e também devido à necessidade da adequação do consumo de cálcio para evitar desmineralização óssea, é aconselhável manter-se o equilíbrio entre as ingestões de cálcio e oxalato durante as refeições.

## SÓDIO

O papel da elevada ingestão de sódio contribuindo para litogênese é baseado no seu potencial efeito em elevar o cálcio urinário devido ao transporte comum de ambos para o túbulo proximal. Um aumento de 100mEq na ingestão diária de sódio produz aumento de 25mg na excreção urinária de cálcio<sup>23</sup>. Conseqüentemente à maior excreção de cálcio, pode-se também observar osteopenia, conforme detectado em estudo realizado em nosso Serviço<sup>24</sup>. Portanto, a recomendação para pacientes com litíase, especialmente os hipercalciúricos, é adequar a ingestão de sódio dietético. Considerando-se que a excreção de sódio urinário não deve ultrapassar 150mEq/dia, o cálculo de uma ingestão adequada de sal também não deve ser superior a 9g diários, apesar de o requerimento da Recommended Dietary Allowances (RDA) ser de 6g/dia<sup>25</sup>. De qualquer forma, é aconselhável para pacientes com litíase não utilizarem quantidades excessivas de alimentos industrializados (*catchup*, mostarda, *shoyu* etc.), enlatados (extrato de tomate, milho, ervilha etc.), conservas (pickles, azeitona, palmito etc.), frios e embutidos (salsicha, lingüiça, mortadela, presunto etc.), alimentos conservados na salmoura (bacalhau, charque, carne seca etc.), temperos prontos, sopas de pacotes e caldos concentrados devido à elevada quantidade de sal. Vale salientar que, apesar de um cubo de caldo concentrado conter uma elevada quantidade de sal, normalmente a quantidade consumida é pequena, já que o rendimento de uma preparação feita com uma unidade é grande. Pacientes com litíase devem dar preferência aos temperos e molhos naturais.

## POTÁSSIO

Em um grande estudo epidemiológico foi observada uma associação entre ingestão de potássio (menor do que 74mEq/dia) e um maior risco de

formação de cálculos<sup>4</sup>. Tal efeito pode ser atribuído a uma elevação na calciúria e redução na citratúria induzida pela menor ingestão de potássio<sup>26</sup>. Em estudo realizado em nosso Serviço, Martini et al.<sup>27</sup> observaram reduzida ingestão de potássio, de 58mEq/dia em média, e elevada ingestão de cloreto de sódio em pacientes com litíase quando comparados a indivíduos saudáveis. O efeito foi uma relação Na/K urinário significativamente maior, aumentando assim o risco de cálculos renais. Portanto, a ingestão de alimentos ricos em potássio, como frutas e vegetais, pode exercer efeito protetor contra a formação de cálculos. Dessa maneira, o estímulo ao consumo freqüente de alimentos fonte desse mineral deve ser recomendado.

### VITAMINA C

A vitamina C (ácido ascórbico) também tem sido considerada como fator de risco para a formação de cálculos. Estudos têm demonstrado que a metabolização do ácido ascórbico resulta em produção de oxalato<sup>28,29</sup>. Apesar disso, recente estudo epidemiológico mostrou que a ingestão de vitamina C não se associou com o risco de cálculos renais em mulheres saudáveis<sup>30</sup>. De qualquer modo, a contribuição dessa vitamina sobre a oxalúria ainda permanece controversa. Como a contribuição da dieta é extremamente pequena, em torno de 60 a 100mg/dia<sup>25</sup>, não há restrição a ser feita. Em estudo em fase terminal em nosso Serviço (dados ainda não publicados), a sobrecarga de 1g de vitamina C elevou em quase duas vezes o valor da oxalúria. Portanto, o consumo de grandes doses de suplemento, superiores a 1g/dia, não deve ser recomendado, até que se comprove cientificamente que a vitamina C não eleva a oxalúria.

### PROTEÍNA

O nutriente que tem efeito sobre a maioria dos parâmetros urinários envolvidos na formação de cálculos é a proteína de origem animal. A ingestão elevada de proteína animal contribui para a hiperuricosúria devido à sobrecarga de purinas, para a hiperoxalúria devido ao aumento da síntese de oxalato e para a hipocitratúria devido à maior reabsorção tubular de citrato<sup>31,32</sup>. Adicionalmente, o consumo de proteína animal induz hipercalcúria devido à maior reabsorção óssea e à menor reabsorção tubular renal de cálcio. Além disso, a hipercalcúria ocorre também devido ao aumento da taxa de filtração glomerular e da sobrecarga ácida proveniente do metabolismo de aminoácidos sulfurados, metionina e cistina, os quais estão presentes em maior quantidade nas proteínas de origem animal<sup>31,33</sup>. O conteúdo desses amino-

ácidos é de duas a cinco vezes maior nas carnes vermelhas e ovos do que nos grãos e feijões. Giannini et al.<sup>34</sup> demonstraram que uma restrição aguda e moderada na ingestão de proteína reduziu as excreções de oxalato, fosfato, hidroxiprolina, cálcio e ácido úrico e elevou a excreção urinária de citrato. Assim, a recomendação de ingestão de proteínas para pacientes com litíase é de 0,8 a 1,2g/kg/dia, o que para um adulto de 70Kg corresponderia em média 70g de proteína/dia. Vale ressaltar que, dessa quantidade, não mais que 50% deve ser de proteína de origem animal. Deve-se salientar que o leite e os derivados, apesar de serem de origem animal, não devem ser restritos devido ao seu conteúdo de cálcio.

### PURINAS

O produto final do metabolismo das purinas é o ácido úrico. Portanto, pacientes com litíase que apresentam hiperuricosúria devem evitar especialmente alimentos de origem animal ricos em purinas, como: miúdos e vísceras (timo, fígado, rim, miolo, língua de boi), frutos do mar (marisco), anchovas, sardinha, bacon, ganso, peru, vitela, coelho, pato, truta, bacalhau, carne bovina e de porco<sup>35,36</sup>. O consumo freqüente de feijão, que é o hábito da nossa população, não é por si considerado como contendo teor muito elevado de purinas. Embora não exista na literatura uma recomendação quanto à adequação na ingestão de purinas, ingestão superior a 175mg/dia pode elevar a excreção urinária de ácido úrico, já que aproximadamente 400mg de ácido úrico são produzidos pelo substrato dietético em indivíduos com ingestões normais<sup>37</sup>.

### LÍQUIDOS

Uma elevada ingestão de líquidos é freqüentemente recomendada para pacientes com litíase por aumentar o volume urinário e diminuir a concentração dos promotores de cristalização. Pacientes com calcinose renal devem ser orientados a ingerir aproximadamente 30mL de líquidos/kg/dia, o que corresponderia em média a 2.100 a 2.500mL de líquidos por dia. Estes devem ser preferencialmente água, chás de frutas, flores ou ervas e sucos de frutas como os de limão e laranja, por conter elevado teor de citrato. Considerando-se que 1mL de suco de laranja e limão fresco contém 13,9 e 65,8mg de ácido cítrico, respectivamente, seu consumo adequado para atingir a recomendação de pelo menos 30mEq de citrato por dia seria de 1.500mL de suco de laranja e 30mL de suco de limão ou o equivalente a 3 limões<sup>38</sup>. Os chás preto e mate devem ser usados com moderação de-



vido ao elevado teor de oxalato. Em um grande estudo epidemiológico, foi observado que o risco relativo de cálculos renais em mulheres saudáveis era menor entre aquelas que ingeriam maior quantidade de café cafeinado, descafeinado, chá e vinho e que o risco era maior entre as que ingeriam suco de *grapefruit*<sup>39</sup>. A proteção atribuída ao álcool (vinho) e café regular (com cafeína) poderia ser devida à inibição do hormônio antidiurético, elevando a diurese. Vale salientar que, como o estudo foi realizado entre mulheres, não se observou consumo de bebidas destiladas, que apresentam teor alcoólico mais elevado e, portanto, teriam potencial efeito diurético muito maior. Por exemplo, 1 dose de uísque (28mL) contém 14g de álcool, enquanto 1 copo de vinho (100mL) contém 9,8g de álcool. Entretanto, as bebidas alcoólicas devem ser utilizadas com moderação entre os pacientes com hiperexcreção de ácido úrico por conterem purinas. Nesse estudo<sup>39</sup>, o maior risco de cálculos devido ao suco de *grapefruit* não ficou esclarecido e também permaneceu inexplicável o efeito protetor do café descafeinado. Portanto, tais observações são especulativas e devem ser interpretadas com cautela. Os refrigerantes podem também aumentar a excreção urinária de oxalato<sup>40</sup>, entretanto, mais estudos são necessários para confirmar esses achados. De qualquer forma, pacientes com calculose renal devem evitar grandes volumes de refrigerantes. Com relação às bebidas isotônicas, o conteúdo de sal dessa bebida (0,5g/garrafa) somado ao de outros alimentos pode, potencialmente, elevar a quantidade total de sal a ser consumida diariamente. Por essa razão, o uso excessivo não é aconselhável para pacientes com litíase.

Em conclusão, a recomendação dietética para pacientes com litíase deve, sempre que possível, ser individualizada, respeitando o hábito alimentar do paciente e levando-se em consideração o distúrbio metabólico. Quando não for possível individualizar, as recomendações gerais devem ser feitas conforme mostrado no quadro 39.1.

**Quadro 39.1** – Recomendações dietéticas gerais.

Dieta individualizada de acordo com o distúrbio metabólico
Evitar a restrição de cálcio
Ingestões de cálcio e oxalato devem estar em balanço
Adequar a ingestão de proteína animal
Evitar alimentos ricos em purinas
Evitar a ingestão excessiva de sal
Ingestão de potássio deve ser estimulada
Ingestão de líquidos para produzir ao menos 2L/dia de diurese

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- PAK CYC, RESNICK MI: Introduction, in *Urolithiasis – a Medical and Surgical Reference*, edited by Resnick MI, Pak CYC, Philadelphia, WB Saunders Company, 1990, pp 1-9.
- HEILBERG IP: Update on dietary recommendations and medical treatment of renal stone disease. *Nephrol Dial Transplant* 15:117-123, 2000.
- PAK CYC: Kidney stones. *Lancet* 351:1797-801, 1998.
- CURHAN GC, WILLETT WC, RIMM EB, et al: A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 328:833-838, 1993.
- WEISINGER JR: New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria: the role of bone. *Kidney Int* 49:1507-1518, 1996.
- ZANCHETTA JR, RODRIGUEZ G, NEGRI AL, et al: Bone mineral density in patients with hypercalciuric nephrolithiasis. *Nephron* 73:557-560, 1996.
- HEILBERG IP, MARTINI LA, SZEJNFELD VL, et al: Bone disease in calcium stone-forming patients. *Clin Nephrol* 42:175-182, 1994.
- HEILBERG IP, MARTINI LA, TEIXEIRA SH, et al: Effect of etidronate treatment on bone mass of male nephrolithiasis patients with idiopathic hypercalciuria and osteopenia. *Nephron* 79:430-437, 1998.
- BORGHI L, SCHIANCHI T, MESCHI T, et al: Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 346:77-84, 2002.
- HESS B: Low calcium diet in hypercalciuric calcium nephrolithiasis patients: first do no harm. *Scanning Microsc* 10:547-554, 1996.
- PAK CYC, RESNICK MI: Hyperoxaluric calcium nephrolithiasis, in *Urolithiasis: a Medical and Surgical Reference*, edited by Resnick MI, Pak CYC, Philadelphia, WB Saunders Company, 1990, pp 65-77.
- HOLMES RP, KENNEDY M: Estimation of the oxalate content of foods and daily oxalate intake. *Kidney Int* 57:1662-1667, 2000.
- WILLIAMS AW, WILSON DM: Dietary intake, absorption, metabolism, and excretion of oxalate. *Semin Nephrol* 19:2-8, 1990.
- BREZINSKI E, DURNING AM, GRASSE B, et al: Oxalate content of selected foods. The general clinical research center, University of California, San Diego Medical Center, 1996, pp 1-53, cited by Shils ME, Olson JÁ, Shike M, et al: *Modern Nutrition in Health and Disease*, Baltimore, Williams & Wilkins, 1999, pp A199.
- BRINKLEY LJ, GREGORY J, PAK CYC: A further study of oxalate bioavailability in foods. *J Urol* 144:94-96, 1990.
- FINCH AM, KASIDAS GP, ROSE GA: Urine composition in normal subjects after oral ingestion of oxalate-rich foods. *Clin Sci* 60:411-418, 1981.
- BRINKLEY L, McGUIRE J, GREGORY J, et al: Bioavailability of oxalate in foods. *Urology* 17:534-538, 1981.
- NGUYEN NU, HENRLET MT, DUMOULIN A, et al: Increase in calciuria and oxaluria after a single chocolate bar load. *Horm Metab Res* 26:383-386, 1994.
- HESS B, JOST C, ZIPPERLE J, et al: High-calcium intake abolishes hyperoxaluria and reduces urinary crystallization during a 20-fold normal oxalate load in humans. *Nephrol Dial Transplant* 13:2241-2247, 1998.
- LIEBMAN M, COSTA G: Effects of calcium and magnesium on urinary oxalate excretion after oxalate loads. *J Urol* 163:1565-1569, 2000.
- HOLMES RP, GOODMAN HO, ASSIMOS DG: Contribution of dietary oxalate to urinary oxalate excretion. *Kidney Int* 59:270-276, 2001.
- MENDONÇA COG, MARTINI LA, BAXMANN AC, et al: Effects of an oxalate load upon urinary oxalate excretion in calcium stone formers. *J Renal Nutr*, Jan 2003 (in press).

23. LEMANN JJ, ADAMS ND, GRAY RW: Urinary calcium excretion in human beings. *N Engl J Med* 301:535-541, 1979.
24. MARTINI LA, SZEJNFELD VL, COLUGNATT AB, et al: High sodium chloride intake is associated with low bone density in calcium stone forming patients. *Clin Nephrol* 54:85-93, 2000.
25. NATIONAL RESEARCH COUNCIL: *Recommended Dietary Allowances*, (10<sup>th</sup> ed), Washington, National Academy Press, 1989.
26. LEMANN JJ, PLEUSS JA, GRAY RW, et al: Potassium administration increases and potassium deprivation reduces urinary calcium excretion in healthy adults. *Kidney Int* 39:973-983, 1991.
27. MARTINI LA, CUPPARI L, CUNHA MA, et al: Potassium and sodium intake and excretion in calcium stone forming patients. *J Ren Nutr* 8:127-131, 1998.
28. HUGHES C, DUTTON S, TRUSELL A: High intakes of ascorbic acid and urinary oxalate. *J Hum Nutr* 35:274-280, 1981.
29. WANDZILAK T, D'ANDRE S, DAVIS P, et al: Effect of high dose of vitamin C on urinary oxalate levels. *J Urol* 151:834-837, 1994.
30. CURHAN GC, WILLETT WC, SPEIZER FE, et al: Intake of vitamins B6 and C and the risk of kidney stones in women. *J Am Soc Nephrol* 10:840-845, 1999.
31. BRESLAU NA, BRINKLEY L, HILL KD, et al: Relationship of animal protein-rich diet to kidney stone formation. *J Clin Endocrinol Metab* 66:140-146, 1988.
32. HOLMES RP, GOODMAN HO, HART IJ, et al: Relationship of protein intake to urinary oxalate and glycolate excretion. *Kidney Int* 44:366-372, 1993.
33. MARTINI LA, WOOD RJ: Should dietary calcium and protein be restricted in patients with nephrolithiasis? *Nutr Rev* 58:111-117, 2000.
34. GIANNINI S, NOBILE M, SARTORI L, et al: Acute effects of moderate dietary protein restriction in patients with idiopathic hypercalciuria and calcium nephrolithiasis. *Am J Clin Nutr* 69:267-271, 1999.
35. RAO PN, PREEDIVILLE V, BUXTON A, et al: Dietary management of urinary risk factors in renal stone formers. *Br J Urol* 54:578-583, 1982.
36. ROBERTSON NK: *Nutrition and Diet Therapy*, St. Louis, Mosby, 1985, pp 671-706.
37. PAK CYC: General guidelines in medical evaluation, in *Urolithiasis: a Medical and Surgical Reference*, edited by Resnick MI, Pak CYC, Philadelphia, WB Saunders, 1990, pp153-172.
38. SELTZER MA, LOW RK, McDONALD M, et al: Dietary manipulation with lemonade to treat hypocitraturic nephrolithiasis. *J Urol* 156:907-909, 1996.
39. CURHAN GC, WILLETT WC, SPEIZER FE, et al: Beverage use and risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med* 128:534-540, 1998.
40. RODGERS A: Effect of cola consumption on urinary biochemical and physicochemical risk factors associated with calcium oxalate urolithiasis. *Urol Res* 27:77-81, 1999.

# ABORDAGEM ULTRA-SONOGRÁFICA E CINTILOGRÁFICA DA UROLITÍASE OBSTRUTIVA

Lilian Gandolpho  
Lara Cheidde  
Ita Pfeferman Heilberg



## INTRODUÇÃO

A litíase renoureteral obstrutiva pode predispor à obstrução aguda ou crônica do trato urinário, sendo que no caso crônico pode acarretar lesão do parênquima renal. A associação com pielonefrite magnifica a lesão à função renal independente do tempo de obstrução<sup>1,2</sup>.

Entretanto, desconhece-se por quanto tempo o rim humano pode tolerar a obstrução e ainda recuperar sua função<sup>3,4</sup>. Estudos em animais têm demonstrado que a recuperação é proporcional ao tempo e à duração da obstrução<sup>2</sup> e um tempo de obstrução superior a seis semanas tem sido relacionado à ausência de recuperação<sup>2</sup>. No entanto, em humanos, embora a maioria dos estudos clínicos sugira um período máximo de obstrução aproximado de três meses para que a recuperação ainda possa ocorrer<sup>5</sup>, muitos investigadores têm observado recuperação da função renal em períodos de obstrução de até um ano<sup>6-8</sup>. As evidências dessa recuperação têm sido baseadas tanto na urografia excretora (UGE), quanto em estudos cintilográficos<sup>3,5</sup>. A razão entre os diferentes resultados obtidos em estudos clínicos e experimentais é desconhecida, mas é provável que a oclusão completa do trato urinário produzida pela ligadura ureteral não seja comparável às obstruções incompletas que ocorrem freqüentemente em humanos, mesmo quando rins não-funcionantes são avaliados<sup>7</sup>.

Quadros de obstrução crônica avaliados pela UGE podem apresentar-se como atraso na eliminação de contraste desde a fase de nefrograma até a exclusão renal completa no caso de rins contraídos, dependendo do nível de disfunção renal.

Nesses casos, pode haver dificuldade em localizar a obstrução, sendo necessária a aquisição de imagens em até 24 horas. Embora o diagnóstico convencional da obstrução urinária crônica seja baseado na UGE, outros métodos podem complementá-la na avaliação de pacientes com hidronefrose, visto que a UGE não é um indicador para quantificar diferenças funcionais entre os dois rins, e que rins excluídos à UGE podem apresentar alguma função na cintilografia<sup>3</sup>.

O principal avanço no diagnóstico e no acompanhamento dos pacientes com litíase que apresentam obstrução tem sido o emprego de exames envolvendo a medicina nuclear<sup>3-13</sup>. Esses exames podem fornecer dados importantes com relação ao tipo de obstrução, se orgânica ou funcional, além de quantificar a função individual de cada rim, podendo assim auxiliar na decisão terapêutica sobre qual a indicação mais adequada tanto do ponto de vista clínico quanto cirúrgico. No caso de cirurgias, a quantificação da função percentual pode indicar qual o procedimento de escolha. Se não há função residual, a nefrectomia pode ser indicada. Mesmo quando a UGE mostra exclusão renal, o exame com radioisótopos pode demonstrar a presença de função renal suficiente para que outros procedimentos como litotripsia extracorpórea ou nefrolitotomia percutânea possam ser realizados.

O estudo cintilográfico pode ser feito por meio do mapeamento renal com <sup>99m</sup>TcDMSA (ácido dimercaptossuccínico) ou do renograma com <sup>99m</sup>TcDTPA (ácido dietileno-triamino-pentacético)<sup>14</sup>. Enquanto o DMSA diagnostica o comprometimento tubulointerstitial, região inicial das alterações que seguem o fenômeno obstrutivo devido à característica de marcador tubular, o

DTPA é hábil em quantificar a função glomerular, que pode deteriorar secundariamente ao declínio da função tubular<sup>14</sup>.

O renograma com <sup>99m</sup>TcDTPA vem sendo amplamente utilizado na distinção entre dilatação obstrutiva ou hipotônica do trato urinário, de acordo com os diferentes padrões de curva. A figura 40.1A mostra um padrão de curva normal, no qual a fase ascendente demonstra a captação do radiofármaco, seguido da fase descendente de excreção. Na curva hipotônica e na obstrutiva, a fase decrescente encontra-se lentificada e a diferenciação entre ambas pode ser realizada quando do estímulo com diurético (furosemida), administrado por via intravenosa aos 20 minutos do exame, que aumenta a excreção do radiofármaco, propiciando o retorno da curva hipotônica ao padrão de normal, o que não ocorre na curva obstrutiva (Fig. 40.1B e C). Além desses, o <sup>99m</sup>TcDTPA pode exibir ainda o padrão de curva deficitária que se caracteriza pela diminuição na fase de captação do radiofármaco (Fig. 40.1D). Por fim, a ausência cintilográfica caracteriza-se pelo total desaparecimento do radiofármaco, indicando que não há função nesse rim.

O <sup>99m</sup>TcDMSA permite a visualização da morfologia renal. Presença de irregularidades no contorno renal, ausência cintilográfica, áreas hipocaptantes ou distribuição heterogênea, esta última caracterizando a denominada cicatriz renal, indicam comprometimento tubulointersticial (Fig. 40.2). É importante lembrar que o DMSA na avaliação do paciente com obstrução não deve ser indicado em vigência de infecção urinária, uma vez que essa condição *per se* compromete a captação do radiofármaco, embora essas alterações sejam reversíveis<sup>15,16</sup>.

Outra vantagem dos exames que se utilizam dos radiofármacos é que, além de quantificar a função renal percentual, eles possibilitam monitorizar o grau de recuperação da função após o procedimento para desobstrução.

Chisholm et al.<sup>9</sup> observaram incremento de 18 a 31% de função renal unilateral ao DMSA após desobstrução. Em trabalho anterior realizado em nosso Serviço<sup>3</sup>, observamos incremento de função renal ao DTPA que variou de 1 a 30% após a litotripsia ou outros procedimentos para desobstrução. Quando avaliamos ao DMSA, a função renal percentual elevou-se de 2 para 9%. A concor-

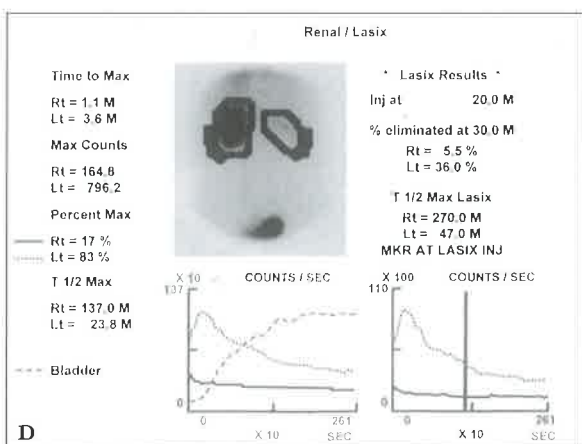
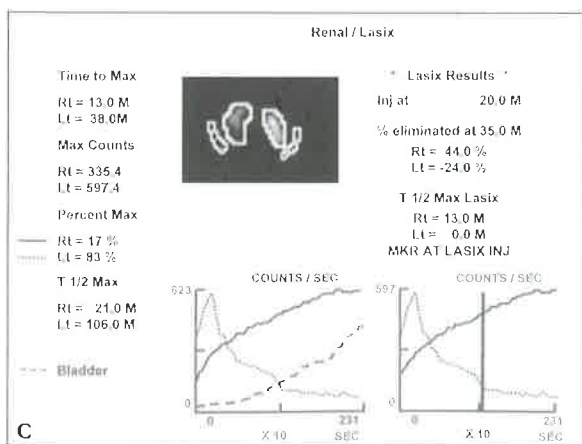
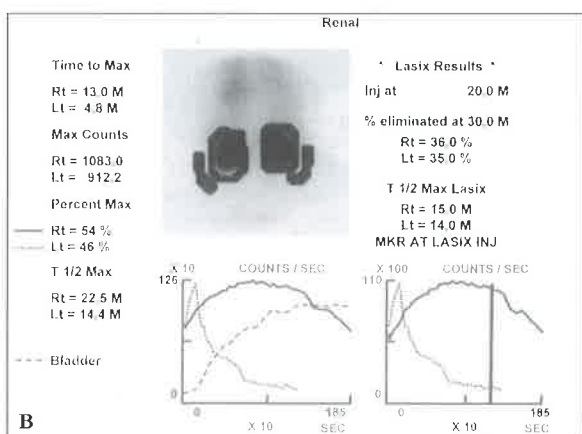
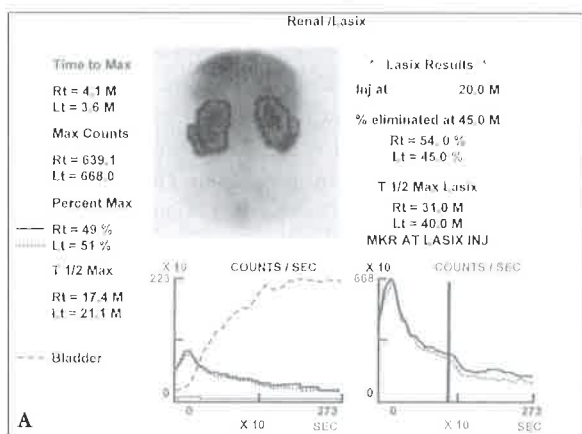
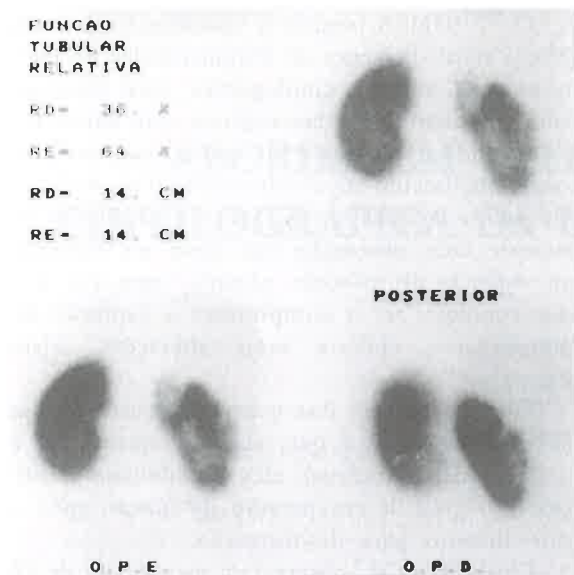
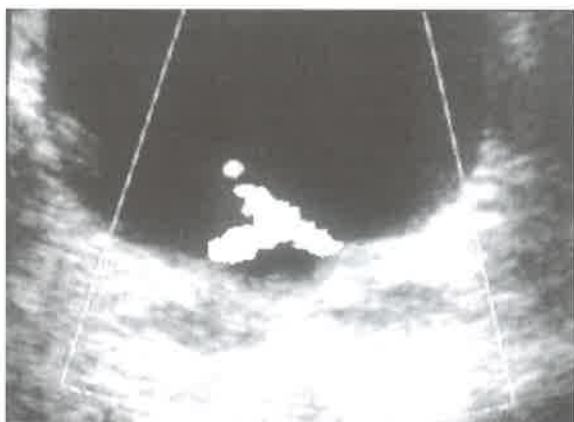


Figura 40.1 – Renograma com DTPA. A) Curva normal. B) Curva hipotônica. C) Curva obstrutiva. D) Curva deficitária.



**Figura 40.2** – Cintilografia renal com DMSA. Áreas de hipocaptção e distribuição heterogênea do radiofármaco em todo o rim esquerdo, além de retração do seu pólo superior (cicatrizes renais).



**Figura 40.3** – US com Doppler. Visibilização de jatos urinários em ambos os meatos ureterais.



**Figura 40.4** – US com Doppler. Visibilização de jato urinário somente em meato ureteral direito.

dância diagnóstica foi de 68% entre os dois métodos cintilográficos<sup>3</sup>. Entretanto, vale salientar que o nível de recuperação da função renal em termos percentuais que possa ser considerado adequado, confirmando o sucesso do procedimento desobstrutivo, ainda não foi definido na literatura<sup>12,13</sup>.

A ultra-sonografia (US) com *Doppler* tem sido utilizada na tentativa de avaliar a gravidade da obstrução urinária por meio da mensuração do índice de resistência (IR) e da observação da presença do jato urinário dos ureteres para a bexiga<sup>17-25</sup>. O IR é definido pela média de três mensurações da resistência vascular renal avaliada pelas artérias arqueadas ou interlobulares utilizando-se os valores de pico sistólico de velocidade (PSV) e pico diastólico de velocidade (PDV) e calculado pela fórmula  $IR = PSV - PDV / PDV$ <sup>19,20</sup>. Em teoria, pacientes com hidronefrose poderiam apresentar elevação do IR devido à vasoconstrição secundária ao aumento da produção de tromboxano A<sup>2</sup> e ativação do sistema renina-angiotensina decorrente do aumento da pressão intrapélvica<sup>1,2,26,27</sup>. Nessa condição, o IR pode atingir níveis superiores a 0,7 ou apresentar-se diferente entre ambas as artérias renais (diferença maior que 0,1)<sup>17</sup>. Até agora, não se sabe por quanto tempo esse IR pode permanecer elevado, uma vez que, após algum tempo, a pelve se acomoda e a pressão intrapélvica reduz-se normalizando seu valor. Além disso, pacientes com obstrução ureteral parcial ou em uso de antiinflamatórios não-hormonais e/ou narcóticos também podem apresentar IR normal<sup>18-20</sup>. Outra utilização do *Doppler* é a visualização dos jatos urinários<sup>21-25</sup>, conforme mostrado na figura 40.3, que pode estar ausente no lado acometido nos casos de obstrução completa (Fig. 40.4). Entretanto, quando a obstrução é parcial, o fluxo urinário é mais lento e contínuo quando comparado ao lado contralateral<sup>18</sup>. A inconveniência é que para se diagnosticar ausência total de jato ureteral é necessária a monitorização ultra-sonográfica da bexiga por no mínimo 5-10 minutos<sup>28</sup>, e ainda assim sujeitando-se a erros. A US também pode auxiliar na avaliação da viabilidade renal por meio da mensuração da espessura do parênquima renal, uma vez que rins não-viáveis apresentam redução importante dessa espessura.

### COMO INVESTIGAR O PACIENTE COM LITÍASE OBSTRUTIVA UNILATERAL

Em resumo, na obstrução crônica devida à presença de cálculo, a dosagem sérica de creatinina visa diagnosticar o nível de função renal, bem como evitar a utilização de exames contrastados em pacientes que apresentam insuficiência renal

preexistente. A investigação de possível infecção do trato urinário associada também deve ser realizada por meio da urocultura e antibiograma para que uma terapia mais adequada possa ser instituída. A US com *Doppler* com visualização do jato urinário pode auxiliar na distinção entre a obstrução parcial e a total, determinando o melhor procedimento.

Nos casos cuja obstrução crônica não seja em ureter distal ou sem localização definida, a UGE deve ser realizada devido à riqueza de informações anatômicas. É importante salientar que o diagnóstico de anormalidades anatômicas pode modificar o tratamento a ser instituído, como, por exemplo, a presença de estenose de junção ureteropielica, duplicidade pielocalicial, anormalidades de rotação etc., e também contra-indicar a realização de litotripsia extracorpórea. Após o procedimento desobstrutivo, o tempo preconizado para o exame de controle é de seis meses. Embora a maioria dos estudos tenha demonstrado que rins não-viáveis apresentam ausência cintilográfica, existem raros relatos de recuperação parcial de função em rins desobstruídos que apresentavam-se anteriormente ausentes à cintilografia<sup>3,9</sup>. Portanto, até o momento não existe nenhum exame que avalie a viabilidade renal com 100% de segurança. Nos casos em que há indicação de nefrectomia, a associação de ausência cintilográfica ao DMSA com a avaliação da espessura do parênquima renal observado na tomografia computadorizada (TC) ou US pode auxiliar na decisão.

Em nosso Serviço, os pacientes que não exibem viabilidade renal (ausência de função renal à cintilografia com redução de parênquima à TC ou à US) só serão submetidos a nefrectomia quando da presença de dor intratável e/ou infecção do trato urinário recorrente. Com toda essa avaliação, a decisão de abordagem terapêutica torna-se mais fácil, principalmente no que se refere à segurança na indicação da necessidade real de nefrectomia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- GILLENWATER JY, WESTERVELT JR FB, VAUGHAN JR ED, et al: Renal function after release of chronic unilateral hydronephrosis in man. *Kidney Int* 7:179-184, 1975.
- GILLENWATER JY: The pathophysiology of urinary obstruction, in *Campbell's Urology*, (5th ed), edited by Walsh PC, Gittes RF, Perlmutter AD, Philadelphia, WB Saunders, 1986, pp 499-532.
- GANDOLPHO L, SEVILLANO M, BARBIERI A, et al: Scintigraphy and Doppler ultrasonography for the evaluation of obstructive urinary calculi. *Braz J Med Biol Res* 34:745-751, 2001.
- GRAHAM JB, BUFFALO MD: Recovery of kidney after ureteral obstruction. *JAMA* 181:993-994, 1962.
- BETTER OS, ARIEFF AI, MASSRY SG, et al: Studies on renal function after relief of complete unilateral ureteral obstruction of three months' duration in man. *Am J Med* 54:234-240, 1973.
- MCDOUGAL WS, FLANIGAN RC: Renal functional recovery of the hydronephrotic kidney predicted before relief of the obstruction. *J Urol* 18:440-442, 1980.
- SHAPIRO SR, BENNETT A: Recovery of renal function after prolonged unilateral ureteral obstruction. *J Urol* 115:136-140, 1976.
- LEWIS HY, PIERCE JM: Return of function after relief of complete ureteral obstruction of 69 days' duration. *J Urol* 88:377-379, 1962.
- CHISHOLM GD, CHIBBER PJ, WALLACE DM, et al: DMSA scan and the prediction of recovery in obstructive uropathy. *Eur Urol* 8:227-230, 1982.
- MAHMOUD AH, ELGAZZAR AH, NILSSON TEG, et al: Silent obstruction after extracorporeal piezoelectric lithotripsy. *Clin Nucl Med* 16:162-164, 1991.
- STAGE KH, LEWIS S: Pre and post-operative evaluation of renal function in patients with staghorn calculi utilizing quantitative renal scanning. *Urology* 17:29-32, 1981.
- LUPTON EW, TESTA HJ: The obstructive diuresis renogram: an appraisal of the significance. *J Urol* 147:981-998, 1992.
- DUBOVSKY EV, RUSSELL CD: Advances in radionuclide evaluation of urinary tract obstruction. *Abdom Imaging* 23:17-26, 1998.
- KELLEHER JP, DAVE SM, CUNNINGHAM DA, et al: Sequential renography in acute urinary tract obstruction due to stone disease. *Br J Urol* 67:125-128, 1991.
- GOLDRAICH NP: Nefropatia do refluxo - avaliação cintilográfica com <sup>99m</sup>Tc DMSA. Tese de doutorado apresentada à Escola Paulista de Medicina, 1984.
- GOLDRAICH NP. Estudos de imagem: radioisótopos, em *Nefrologia e Urologia Clínica*, editado por Schor N, Srougi M, São Paulo, Sarvier, 1998, pp 306-312.
- GOTTLIEB R, LUHMANN K, OATES R: Duplex ultrasound evaluation of normal native kidneys with urinary tract obstruction. *J Ultrasound Med* 8:609-611, 1989.
- DODD G, KAUFMAN P, BRACKEN R: Renal arterial duplex doppler ultrasound in dogs with urinary obstruction. *J Urol* 145:644-646, 1991.
- PLATT JF: Advances in ultrasonography of urinary tract obstruction. *Abdom Imaging* 23:3-9, 1998.
- SHOKEIR AA, PROVOOST AP, NIJMAN RJM: Review: resistive index in obstructive uropathy. *Br J Urol* 80:195-200, 1997.
- LEES WR, GILLIAMS A: Is the renal artery pulsatility index a useful test? (abstract) *Radiology* 181:247, 1991.
- PLATT JF, RUBIN JM, ELLIS JH: Distinction between obstructive and non-obstructive pyelocaliectasis with duplex Doppler sonography. *Am J Roentgenol* 153:997-1000, 1989.
- BURGE HJ, MIDDLETON WD, MCCLENNAN BI, et al: Ureteral jets in healthy subjects and in patients with unilateral ureteral calculi: comparison with color Doppler US. *Radiology* 180:437-442, 1991.
- COX I, ERICKSON S, FOLEY W, et al: Ureteric jets: evaluation of normal flow dynamics with color doppler sonography. *Am J Roentgenol* 158:1051-1055, 1992.
- JEUQUIER S, PALTIEL H, LAFORTUNE M: Ureterovesical jets in infants and children: duplex and color Doppler US Studies. *Radiology* 175:349-353, 1990.
- KLAHR S: Pathophysiology of obstructive nephropathy. *Kidney Int* 23:414-426, 1983.
- KOSS AS: The diagnosis of obstruction in experimental hydronephrosis - mechanism for progressive urinary tract dilation. *Inv Urol* 19:85-88, 1981.
- BEGUN FP, FOLEY D, PETERSON A, et al: Patient evaluation. Laboratory and imaging studies. *Urol Clin North Am* 24:97-116, 1997.

41

SEÇÃO 10

**Nefrologia Pediátrica**



## DISFUNÇÕES DO APARELHO URINÁRIO INFERIOR NA INFÂNCIA

Rejane de Paula Meneses  
Mariana Faucz Munhoz da Cunha



### INTRODUÇÃO

As disfunções do aparelho urinário inferior (DAUI) são freqüentes em pediatria e representam 40% dos atendimentos urológicos<sup>1</sup>, cuja manifestação é enurese, incontinência urinária, infecção urinária (ITU) e/ou refluxo vesicoureteral (RVU). Em geral, o diagnóstico é feito em indivíduos a partir dos 5 anos de idade mas pode estar presente desde o primeiro ano de vida.

A influência genética ou a imaturidade das vias reticuloespinhais e/ou dos centros inibitórios do mesencéfalo e córtex cerebral podem explicar a necessidade de maior tempo de organização dos mecanismos de controle miccional. Pressupõe-se ausência de anomalias neuroanatômicas. Atualmente, sugere-se uma teoria alternativa de neuroplasticidade, em que uma atividade anormal da musculatura do assoalho pélvico estimula mudanças na inervação vesical e intestinal com alterações estruturais secundárias e dificuldades de eliminação urinária e fecal<sup>2</sup>.

O impacto das disfunções sobre o aparelho urinário e o desenvolvimento psicossocial merecem atenção especial. Elevado índice de morbidade tem sido descrito, sendo, nas formas mais graves, causa de insuficiência renal crônica na infância e na adolescência.

O espectro das disfunções varia desde discretas manifestações clínico-urodinâmicas até um padrão de micção obstrutiva e um extremo de bexiga hipo/contrátil ou síndrome de Hinman, formas mais graves com importantes repercussões<sup>3</sup>.

Quando a queixa principal é a enurese noturna, é necessário estabelecer diagnóstico diferencial com enurese noturna monossintomática, sintoma único com micção normal durante o sono, cuja abordagem e tratamento são diferentes da incontinência funcional, em que a perda urinária é involuntária resultante de uma disfunção na fase de enchimento e/ou esvaziamento vesical<sup>4,5</sup>.

Diferentes terminologias, definições e classificações clínico-urodinâmicas das disfunções têm sido empregadas. Recentemente, a Sociedade Internacional de Continência na Infância (ICCS) sugere uma padronização classificando as incontinências funcionais<sup>5</sup> como:

**Síndrome de urgência e urgência-incontinência** – alteração no enchimento vesical caracterizado por urgência miccional, atitudes de contenção, escapes urinários, decorrentes de uma instabilidade de detrusor ocorrendo micção normal.

**Síndrome de urgência e disfunção miccional** – afeta o enchimento e o esvaziamento vesical e cursa com ITU recorrentes, instabilidade de detrusor e disfunção de assoalho pélvico por manobras de contenção repetidas a longo prazo, evoluindo para um padrão de micção incompleta.

**Disfunção miccional** – transtorno de esvaziamento vesical cujo denominador comum é a hiperatividade dos músculos do assoalho pélvico durante a micção, produzindo padrões do tipo micção interrompida (*staccato voiding*), fracionada ou bexiga hipo/contrátil (*lazy bladder syndrome*).



## ASPECTOS FISIOLÓGICOS DO CICLO CONTINÊNCIA-MICÇÃO<sup>6</sup>

A integridade anatômica e funcional do cérebro, medula espinal, detrusor, colo vesical e esfíncter externo é necessária para a execução das duas funções do aparelho vesicoesfincteriano: armazenamento e esvaziamento urinário.

Uma atividade coordenada das estruturas envolvidas, com longa fase de enchimento e breve fase de expulsão, torna a micção normal com uma contração do detrusor simultânea ao relaxamento do esfíncter estriado<sup>7,8</sup>. Durante a fase de armazenamento, há inibição da atividade contrátil do detrusor, fechamento do colo vesical e aumento da atividade elétrica do esfíncter externo ou estriado, havendo inversão durante o esvaziamento<sup>9</sup>.

As etapas de maturação iniciam-se na vida fetal, quando a micção é reflexa. No lactente, a micção ocorre por distensão vesical e estímulo do arco reflexo sacro<sup>10,11</sup>. Entre 1 e 2 anos de idade, há aumento da capacidade vesical, maior maturidade dos lobos frontal/parietal e a criança passa a ter percepção de plenitude vesical, reconhecendo uma micção eminente<sup>12</sup>. Na última etapa, a criança tem comando voluntário sobre o esfíncter e córtex cerebral, podendo iniciar ou inibir a micção em qualquer nível de plenitude vesical. A maioria das crianças tem um total controle aos 4 anos e meio. Acima de 7 anos, 95% das crianças urinam três a oito vezes por dia e 11,2% levantam à noite para urinar<sup>13,14</sup>.

Do ponto de vista neurofisiológico, o ciclo continência-micção depende da integração entre o sistema somático medular, parassimpático (nervo pudendo, S2-S4), simpático (plexo nervoso hipogástrico, T11-L2) e os centros nervosos supra-medulares<sup>7,13</sup>. Os receptores parassimpáticos estão localizadas no detrusor e uretra proximal, os simpáticos (alfa e beta-adrenérgicos), no colo vesical, uretra proximal e corpo vesical. A partir do centro da micção sacroespinal, as vias aferentes e eferentes fazem conexão com o tronco cerebral inferior, onde está o centro pontino da micção, que tem as funções de inibir a micção e de coordenar o esfíncter externo<sup>13</sup>. O córtex cerebral tem o papel final no ciclo da micção inibindo o centro pontino da micção.

## REGISTRO DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E EXAME FÍSICO

O registro dos sinais e sintomas, além de fundamental na primeira etapa do diagnóstico, é uma importante ferramenta para o delineamento do tratamento e apreciação do resultado terapêuti-

co. Deve ser detalhado e interativo, utilizando-se linguagem acessível, valorizando-se todas as informações. Uma padronização pontuando-se os 10 principais sintomas facilita os estudos comparativos e reflete o grau da disfunção e tem-se mostrado um método de boa sensibilidade e especificidade<sup>1</sup>. Atenção à falsa interpretação dos sinais e sintomas, por parte de familiares, profissionais e educadores, que consideram os escapes urinários como preguiça, falta de atenção, distúrbio psicológico. Podem passar despercebidos, pois crianças com disfunção não conhecem os padrões de normalidade e, portanto, não se queixam. É preciso escutá-las e conquistar sua confiança.

Um diário miccional auxilia na obtenção de informações mais precisas detalhando-se a frequência, os horários e as características das ocorrências: enurese noturna, noctúria, escapes urinários diurnos, urgência miccional, micção hesitante, explosiva, fracionada ou interrompida, esforço abdominal, posição no momento da micção, manobras de contenção (*squatting* tipo cruzar as pernas, saltitar, compressão pubiana ou pinçamentos de genitais, compressão de períneo com o calcâneo em posição de cócoras, chamada atitude de Vincent), dor em região suprapúbica, constipação intestinal, encoprese e infecção urinária.

É importante conhecer os antecedentes pessoais de anomalias neurológicas, urológicas, psicomotoras e familiares de alterações do aparelho urinário, a realização de exames, tratamentos prévios e os hábitos de vida, contexto psicossocial e familiar, modo de aprendizagem na aquisição da continência, caráter primário ou secundário, comportamento familiar em relação às funções de eliminação e sexualidade, consciência corpórea da criança e a repercussão dos sintomas sobre a autoestima, o ambiente escolar e familiar.

O exame físico pode revelar fatos esclarecedores no diagnóstico diferencial com distúrbios orgânicos neurogênicos ou urológicos. Se possível, deve-se assistir a uma micção, colher urina, realizar uma fita urinária e observar manchas, umidade ou resíduos de fezes nas roupas. Observar a presença de globo vesical, fecalomas e nos órgãos genitais e meato uretral: fimose, postite ou vulvite (halo eritematoso perivulvar característico), lesões tipo maceração em períneo, aderências prepuciais ou sinequias de pequenos lábios. O exame neurológico visa eliminar um distrafismo oculto cursando com uma anomalia visível da linha mediana posterior (pêlos, fosseta, angioma, lipoma, apêndice caudal ou escoliose), anomalias ortopédicas (pés tortos, alterações em membros inferiores), alterações tróficas, anomalias de força muscular segmentar, amiotrofia ou

alterações nos reflexos tendíneos ou bulbossacrais, distúrbios de sensibilidade em perineo ou em membros inferiores. O toque retal permite avaliar a sensibilidade do canal anal, o tônus do esfíncter, a contração e o relaxamento voluntário ou a existência de um fecaloma.

## EXAMES COMPLEMENTARES

**Exame de urina tipo I e II** – glicosúria, hematúria, proteinúria, hipostenúria e infecção urinária.

**Ultra-sonografia** – a avaliação renal detecta dilatação pielocalicial ou ureteral, sugerindo refluxo vesicoureteral e eventuais anomalias estruturais associadas, e a vesical mostra a capacidade vesical funcional, o resíduo pós-miccional e a espessura da parede vesical, apesar de a metodologia, a interpretação e a correlação clínico-urodinâmica não estarem bem definidas<sup>15</sup>.

**Uretrocistografia miccional** – é indicada sempre que houver infecção urinária e dilatação pielocalicial, sendo útil para definir alterações anatómicas como trabeculação vesical, divertículos e deformidades de uretra.

**Cintilografia renal ao ácido dimercaptossuccínico (DMSA)** – permite conhecer a situação renal funcional e a presença de cicatrizes em crianças que apresentam RVU ou antecedentes de pielonefrites. Também é útil no acompanhamento da progressão das cicatrizes.

**Radiografia e ressonância magnética (RM) de coluna lombossacra** – a radiografia de coluna lombossacra detecta a presença de espinha bífida oculta, de alta incidência em crianças com disfunção urinária, mas não se conhece bem a correlação na ausência de alterações neurortopédicas. A RM parece estar indicada em situações refratárias na pesquisa de alterações medulares<sup>16</sup>.

## URODINÂMICA E CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Uma exploração urodinâmica completa consiste no registro da pressão vesical (cistometria), pressão uretral, pressão abdominal, débito urinário (fluxometria) e atividade elétrica do esfíncter estriado (eletromiografia) e fornece as informações necessárias sobre o ciclo continência-micção, reproduzindo o modelo natural do enchimento e do esvaziamento vesicais<sup>17,18</sup>. É um exame que complementa as demais investigações do aparelho urinário e tem papel decisivo do manuseio das disfunções<sup>19,21</sup>. O registro simultâneo de todos os parâmetros é mais indicado em crianças,

pois artefatos ocorrem com frequência, interferindo na interpretação do exame, também devido à transição entre a fase de enchimento e o esvaziamento ser menos marcante em crianças e sobretudo porque suas disfunções parecem estar fortemente correlacionadas. As disfunções de enchimento mantêm as de esvaziamento e vice-versa, estabelecendo-se um círculo vicioso<sup>22</sup>. Padrões e recomendações para o estudo urodinâmico em crianças foram estabelecidos pela ICCS<sup>5</sup>.

É considerada invasiva pelo uso de sonda uretral, de balão retal e eletrodos de superfície em perineo, mas um preparo psicológico prévio pode tornar as crianças participativas e colaborativas. Quando indicada em crianças pequenas, pode-se recorrer à sedação, sabendo-se que não é condição ideal, pois, além de interferir na função vesical, torna inviável a fluxometria. O calibre da sonda uretral interfere no registro de pressões durante a micção, sendo interessante iniciar com uma fluxometria, seguida pela introdução da sonda uretral que informa sobre a presença de resíduo pós-micção.

A pressão abdominal é aquela que cerca a bexiga e é estimada pela pressão retal, permite definir artefatos, pressão diferencial e eventual esforço abdominal durante a micção. Por meio da eletromiografia do assoalho pélvico, avalia-se atividade do esfíncter uretral estriado no enchimento e esvaziamento vesicais.

O perfil uretral dinâmico registra as variações de pressão ao longo do canal uretral e tem pouca indicação em crianças<sup>5</sup>. A medida de pressão uretral estática registra variações de pressão na uretra posterior e é a técnica mais utilizada<sup>22</sup>.

A cistometria é o registro da relação pressão/volume intravesical durante a fase de enchimento e informa sobre a capacidade vesical, a complacência e a atividade do detrusor. O enchimento normal ocorre à baixa pressão (5-15cmH<sub>2</sub>O), enquanto a pressão uretral se eleva (80cmH<sub>2</sub>O ou mais)<sup>23</sup>. O gradiente de pressão entre meato ureteral, bexiga e uretra assegura a função de reservatório à baixa pressão, protege o aparelho urinário superior e promove a continência urinária. A micção inicia-se a partir de uma contração vesical que ocorre na capacidade cistométrica, com relaxamento simultâneo do esfíncter estriado e total esvaziamento vesical, seguido de um relaxamento isovolumétrico do detrusor, iniciando-se novamente a atividade elétrica do esfíncter estriado<sup>7,8,24,26</sup>. A capacidade vesical aumenta com a idade de forma linear. A complacência ou poder de acomodação da urina depende das propriedades biomecânicas da parede vesical, é resultante da pressão vesical em relação ao volume

infundido e permite o armazenamento de um volume adequado de urina a baixa pressão<sup>22</sup>. A bexiga apresenta pequena capacidade cistométrica quando ocorre redução de complacência ou hiperatividade vesical<sup>18</sup>.

A hiperatividade vesical ou contrações involuntárias de detrusor durante o enchimento pode ocorrer em crianças neurologicamente normais e caracteriza a *bexiga instável* ou *instabilidade do detrusor*. É causa da *síndrome de urgência* ou *urgência-incontinência* e, de acordo com a intensidade e frequência das contrações, a criança apresenta polaciúria, urgência miccional, incontinência urinária diurna e/ou noturna, noctúria e dores suprapúbicas. Para preservar a continência, a cada contração ocorre um aumento voluntário da atividade muscular do assoalho pélvico. Em casos graves, podem ocorrer longos períodos sem urinar e o desejo de urinar não é mais percebido, passando a ocorrer escapes frequentes e esvaziamento vesical incompleto. Quanto mais intensa a atividade muscular de assoalho pélvico, menos escapes urinários ocorrem, maior a pressão intravesical, maior a pressão de abertura (fator de risco para o aparelho urinário superior: RVU, cicatrizes renais, hidronefrose), maior ocorrência de alterações anatômicas secundárias (tabeculação e espessamento da parede vesical, sáculas, divertículos, deformidades uretrais tipo uretra em "peão"), com conseqüente micção obstrutiva, ITU de repetição pelo turbilhonamento da urina que chega até o meato uretral e retorna levando consigo microrganismos periureterais, irritações vulvares pela umidade constante e resíduo urinário pós-miccional com dificuldade simultânea de esvaziamento da ampola retal<sup>12,21,26-30</sup>.

Essa situação tem sido descrita como disfunção de assoalho pélvico correlacionada à hiperatividade de detrusor. Sendo um quadro mais complexo, freqüentemente acompanhado de um componente psicológico ou comportamental, tem sido designado de *síndrome de Hinman* ou *bexiga neurogênica não neurogênica* ou *bexiga instável complicada*<sup>31</sup> ou *incontinência funcional do tipo síndrome de urgência e disfunção miccional*, de acordo com a normatização do ICCS<sup>5</sup> e exige uma abordagem terapêutica global (reeducação miccional)<sup>32</sup>.

Durante a cistometria, pode-se avaliar o fechamento uretral no enchimento, sendo normal quando a pressão uretral se mantém positiva apesar de um aumento da pressão abdominal, e antes da micção a pressão diminui, permitindo o fluxo urinário. Uma incompetência no mecanismo de fechamento uretral acarreta escapes urinários sempre que a pressão intravesical excede a

pressão uretral (incontinência de estresse) ou quando ocorre um reflexo não inibido de micção, com queda involuntária e súbita da pressão uretral, abaixo de 25cmH<sub>2</sub>O do nível base<sup>22</sup>. É uma situação pouco comum em crianças freqüentemente associada à instabilidade vesical<sup>33</sup>. A terminologia *uretra instável* tem sido utilizada, mas necessita de validação, apesar de bem demonstrada em crianças por alguns autores<sup>5,33</sup>.

A fluxometria estuda a fase de esvaziamento vesical, que depende da força de expulsão do detrusor e da permeabilidade da uretra<sup>24,34</sup>. Em crianças, necessita de adaptações especiais para obter uma posição relaxada e só é possível a partir de 4 anos de idade, devendo repetir-se pelo menos três traçados antes de concluir<sup>22</sup>. É o registro da curva de micção que informa sobre o volume urinado, fluxo máximo, fluxo médio, tempo de fluxo e tempo até o fluxo máximo, traduzindo a qualidade do jato urinário. O aspecto da curva orienta o diagnóstico. A pressão vesical durante a micção (pressão/fluxo) alerta sobre o risco de lesão de aparelho urinário superior, caracterizando micção obstrutiva ou não (não se dispõe de padrão de normograma para crianças)<sup>5</sup>. O registro simultâneo da eletromiografia (EMG) ou da pressão uretral auxilia no diagnóstico diferencial das obstruções infravesicais de ordem funcional ou anatômica. Em crianças, o mais adequado é o registro simultâneo de fluxo/pressão de detrusor e EMG. É um ótimo instrumento para o acompanhamento de crianças em programa de Reeducação Miccional Funcional<sup>22</sup>.

Uma micção explosiva com curva de alto débito é comum nas crianças portadoras de *bexiga instável* e traduz uma expulsão vesical brusca e potente, devido à hiperatividade do detrusor, com conseqüente incontinência por urgência. Uma curva plana pode significar uma obstrução funcional de uretra por hiperatividade de esfíncter estriado, e um tempo de hesitação prolongado antes de iniciar a micção, uma dificuldade de abertura do colo vesical.

As *disfunções miccionais*, conforme definição da ICCS<sup>5</sup>, têm em comum uma hiperatividade de assoalho pélvico, podendo apresentar-se com padrão interrompido, fracionado, ou em situação mais grave cursa com hipo/acontratilidade vesical (*lazy bladder syndrome*). Em crianças neurologicamente normais, os termos *dissinergia* ou *incoordenação detrusor-esfíncteriana* não são mais recomendados.

A curva de padrão interrompido rítmico caracteriza-se por uma seqüência de aumento de pressão vesical (contrações), descargas de atividade da musculatura do assoalho pélvico, inter-

rupção do fluxo seguido por diminuição da pressão vesical, relaxamento de assoalho pélvico e restabelecimento do fluxo urinário. A micção pode ser longa e incompleta.

Uma micção fracionada ocorre em várias pequenas frações. A partir de uma hipoatividade do músculo detrusor, há aumento voluntário da pressão abdominal, produzindo elevação da pressão vesical. A velocidade do fluxo é irregular, pois, simultaneamente ao esforço abdominal, ocorre uma hiperatividade do assoalho pélvico com esvaziamento incompleto. A frequência das micções diminui, a capacidade vesical aumenta e a incontinência urinária ocorre por transbordamento ou por urgência pela tendência de se atrasar as micções.

A bexiga hipo/contrátil ou *lazy bladder syndrome* resultaria de uma disfunção miccional a longo prazo com retenção urinária crônica e descompensação do detrusor que, cada vez menos contrátil, perde a sensação de repleção vesical, e o aumento da pressão abdominal é o único meio de tornar a micção possível. O elevado resíduo urinário é responsável pelas ITU recorrentes.

No estudo da micção, é importante identificar a presença de resíduo pós-miccional. Certas condições, como presença de sonda uretral, bexigas hiperdistendidas ou parcialmente repletas, presença de refluxo vesicoureteral intenso, poliúria ou local de micção, podem interferir na avaliação do esvaziamento. O resíduo é considerado significativo quando, em diversas avaliações, é > 20mL ou > 10% da capacidade vesical cistométrica. A ausência de resíduo não afasta o diagnóstico de obstrução infravesical ou de disfunção vesical.

## TRATAMENTO

### ANTICOLINÉRGICOS

O cloridrato de oxibutinina é um aminoterciário com ação neurotrópica, anticolinérgica, antimuscarínica e ação miotrópica antiespasmódica, anestésica local, com efeito superior ao brometo de propantelina, a terodilina, ao sulfato de N-metil-hioscina e a imipramina<sup>26,35,36</sup>. Reduz a pressão intravesical, a amplitude das contrações do detrusor, aumenta a capacidade vesical e não há modificação de resposta ao longo do tratamento<sup>36-38</sup>.

Os efeitos colaterais da oxibutinina são mais frequentes na criança que no adulto, sendo os mais comuns os do tipo atropínico: ressecamento de mucosa, distúrbios de visão como midríase, constipação intestinal, alucinações visuais e auditivas, agitação, pesadelos e taquicardia. As manifestações cutâneas como urticária podem ocorrer por reação alérgica ao princípio ativo e a exci-

pientes, e o tipo rubor facial, por vasodilatação<sup>39</sup>. A utilização da oxibutinina em doses progressivas, com boa indicação e sob controle médico, é segura e eficaz<sup>40</sup>.

Um novo antimuscarínico, a tolterodina, tem demonstrado bons resultados na bexiga instável e sobretudo ótima tolerância em crianças<sup>41</sup>.

O uso indiscriminado de anticolinérgicos deve ser evitado, pois um grande número de pacientes apresenta resíduo pós-miccional, constipação intestinal e transtorno isolado na fase de esvaziamento vesical<sup>2</sup>. Tem indicação na presença de contrações involuntárias de detrusor (instabilidade de detrusor ou bexiga instável).

Em caso de enurese noturna persistente, pode-se associar o uso de alarme para condicionamento e a desmopressina (DDAVP), a fim de reduzir a diurese noturna, desde que a capacidade vesical seja razoável com apenas um episódio na mesma noite<sup>42</sup>.

### BLOQUEADORES ALFA-ADRENÉRGICOS

Os alfa-receptores no aparelho urinário inferior atuam no colo vesical e na uretra. A estimulação desses receptores acarreta contração da musculatura lisa com aumento da resistência ao fluxo urinário. Os bloqueadores alfa-adrenérgicos resultam em relaxamento e em queda da resistência. A doxazosina tem sido utilizada na hiperplasia de próstata em adultos e parece ser bem tolerada e efetiva em crianças que apresentam disfunção de esvaziamento vesical, reduzindo a resistência cervicouretral e melhorando a dinâmica vesical<sup>43</sup>.

O cloridrato de prazosina tem sido utilizado em dose empírica inicial de 0,01mcg/kg/dia e a doxazina de 0,5-1mg/dia<sup>44</sup>. A adaptação da dose é individual, com aumento progressivo, para evitar os efeitos colaterais. Em geral a criança percebe e relata maior facilidade em iniciar a micção.

### PREVENÇÃO DE INFECÇÃO URINÁRIA

A profilaxia com nitrofurantoína, ácido nalidíxico ou sulfas, medidas que visam evitar estagnação de urina no aparelho urinário, como aumento da ingestão líquida fracionada, determinação de intervalos entre as micções e correção de eventual constipação intestinal, é indicada na prevenção da ITU.

### CATETERISMO INTERMITENTE

É indicado em situações de difícil esvaziamento vesical, pondo em risco o aparelho urinário superior (dilatação ou infecções recorrentes). É de difícil aplicação prática, pois as crianças portadoras de DAUI têm sensibilidade uretral normal, e o

cateterismo deve ser realizado com uma frequência de pelo menos quatro vezes por dia. O programa de Reeducação Miccional Funcional tem oferecido bons resultados, pois a criança aprende a desenvolver manobras de esvaziamento, evitando-se muitas vezes o cateterismo intermitente.

## PROGRAMA DE REEDUCAÇÃO MICCIONAL FUNCIONAL

Envolve os aspectos voluntários, educativos e psicológicos da função vesicoesfincteriana por meio da conscientização, mudanças de comportamento, condicionamento e exercícios de assoalho pélvico com *biofeedback*. O programa é desenvolvido em forma de sessões, inicialmente semanais, depois com frequência e período variável de manutenção. Tem sido indicado em diversos tipos de disfunção, em geral em crianças com idade superior a 4 anos, havendo plenas condições de aprendizado (triagem cognitiva prévia)<sup>3</sup>. De acordo com o tipo de disfunção (enchimento e/ou esvaziamento), o foco de ação é individualizado, a fim de promover continência e/ou esvaziamento completo, reduzir o índice de ITU, RVU, cicatrizes renais e criar condições sociais mais adequadas. A maior desvantagem do programa é que o resultado está diretamente ligado à motivação e à participação do paciente<sup>2</sup>.

### Etapas do programa

**Aprendizado teórico** – consciência corpórea, percepção da função de comando do esfíncter, dos padrões de normalidade e de sua disfunção, por meio de explicações anatómicas e fisiológicas do aparelho urinário e perineo.

**Registro detalhado dos sinais e sintomas** – no início do programa e no acompanhamento dos progressos clínicos, a cada sessão.

**Foco de ação** – individualização do programa criando-se um novo comportamento miccional, a fim de promover um enchimento sem escapes e um esvaziamento completo a baixa pressão. O perfil urodinâmico auxilia na indicação de farmacoterapia associada e define as características da disfunção.

**Considerar o risco de lesão renal** – na presença de alterações estruturais como RVU, cicatrizes renais, trabeculação e divertículos vesicais ou deformidades uretrais, é importante promover o restabelecimento do fluxo urinário a baixa pressão vesical, possibilitando eventual regressão do RVU.

**Apoio psicológico efetivo e individual** – cada criança é diferente por sua natureza, sua história, seus antecedentes e sua disfunção. É necessário

mantê-las motivadas, detectar dificuldades familiares, escolares, cognitivas e suas repercussões no comportamento e na auto-estima; responsabilizar, desculpabilizar e envolver os pais, mantendo a autonomia da criança. São comuns as atitudes de insegurança, ansiedade ou negação.

**Biofeedback ou terapia de assoalho pélvico** – os exercícios do assoalho pélvico foram descritos por Kegel em 1948<sup>45</sup>, sendo indicados para mulheres incontinentes com o objetivo de reforçar o assoalho pélvico, e hoje são adaptados para crianças. Trata-se de um programa audiovisual que guia os exercícios voluntários de contração e relaxamento de assoalho pélvico, fornecendo informação instantânea sobre a função de determinado grupo muscular, possibilitando o reconhecimento anatômico da musculatura que envolve esfíncter, e ampola retal e modulação voluntária e consciente para padrões fisiológicos, contração ou reforço muscular para contenção durante o enchimento e relaxamento durante a micção<sup>2,45</sup>.

O *biofeedback* em geral é realizado com eletrodos de superfície colados em perineo e abdome para registro eletromiográfico, acoplados ou não ao registro de pressão abdominal através do balão retal, ou é chamado urodinâmico quando se utiliza sonda uretral, sendo de difícil aceitação, apesar dos bons resultados<sup>3</sup>.

Técnicas de relaxamento de assoalho pélvico facilitam a micção e técnicas de reforço muscular e proprioceptivo da continência promovem contenção. As crianças com bexiga hipotativa aprendem a urinar com esforço abdominal e relaxamento simultâneo de assoalho pélvico, possibilitando uma micção o mais completa possível mesmo que fracionada, e aquelas com bexiga hiperativa aprendem a encontrar o equilíbrio entre a continência e a contenção, reconhecendo as sensações e, nos casos de uretra instável ou incontinência de estresse, incentiva-se sobretudo a manutenção do tônus muscular. Os exercícios de interrupção do jato urinário durante a micção não são recomendados<sup>46</sup>.

**Avaliação do desempenho muscular de assoalho pélvico** – verificação evolutiva do tônus muscular por meio da escala de graduação digital, posicionando-se o paciente em decúbito lateral para evitar interferência da atividade de glúteo e abdominal<sup>47</sup>. Classifica-se em grau 0 na ausência de contração muscular, grau 1 quando houver vibração, grau 2 contração fraca, grau 2+ contração fraca com deslocamento, grau 3 contração moderada com deslocamento, grau 3+ contração forte com deslocamento. Pode-se também realizar teste de exaustão e resistência.

**Fluxometria** – realizada a cada sessão, permite registrar a atividade muscular durante a micção, observar o aspecto da curva e se possível verificar a presença ou não de resíduo pós-miccional por meio de ultra-sonografia.

**Agenda miccional** – registro dos acontecimentos (horários das micções, escapes, enurese noturna, noctúria, evacuações) condicionando os intervalos ideais entre as micções, a ingestão líquida regular e o horário para evacuar. A cada sessão pode-se individualizar as orientações: crianças com dificuldades de esvaziamento necessitam de micções mais prolongadas ou em dois tempos em posição relaxada (apoio nos pés, abertura de pernas, postura, adaptador de assento para crianças pequenas), com intervalos mais regulares, aprendendo a não adiar a micção e reconhecer a primeira sensação, respondendo sem espera em vez de ignorar<sup>48</sup>. Havendo urgência miccional e polaciúria, procura-se aumentar os intervalos<sup>49</sup>. É importante definir tarefas, responsabilidades e metas até a próxima sessão. Gradualmente, procura-se normalizar a frequência miccional.

**Tratamento da constipação e/ou encoprese** – por meio de orientações que promovam esvaziamento completo da ampola retal, como condicionamento de horários, ingestão de dieta sólida e líquida apropriada, percepção do reflexo gastrocólico, esforço abdominal com relaxamento de assoalho pélvico durante a evacuação e eventual uso de óleo mineral.

**Indicação e modificações da prescrição de medicamentos** – quimioprofilaxia, anticolinérgicos, bloqueadores alfa-adrenérgicos.

**Acompanhamento** – é fundamental manter uma relação de confiança, mesclando paciência, flexibilidade, desculpabilizando, desdramatizando sem banalizar, responsabilizando, motivando e incentivando a cada sessão. É um contrato de cumplicidade, sem premiação nem punição, envolvendo os pais e preservando a autonomia da criança<sup>51</sup>.

A reeducação miccional funcional tem demonstrado bons resultados em diversos padrões de disfunção<sup>47,50</sup>, mas a diferença na técnica e seleção dos pacientes não permite comparação: Rapariz Gonzalez<sup>51</sup> demonstrou cura em 42% dos casos de incoordenação ou síndrome de Hinman; Pena Outeriño et al.<sup>52</sup>, 78% de melhora na instabilidade vesical; Edens e Surwit<sup>53</sup>, 60% de cura na instabilidade vesical, Kjolseth et al., melhora clínica da instabilidade de detrusor, sem melhora urodinâmica; Hoebeke et al.<sup>47</sup>, melhora do fluxo urinário e da capacidade vesical, com controle da incontinência em 82% dos casos; Vijverberg et al.<sup>55</sup>, melhora de escapes, polaciúria e urgência

em 65% dos casos; De Paepe et al.<sup>46</sup>, redução na recorrência das ITU em casos de micção incoordenada ou disfunção de assoalho pélvico; e McKenna et al.<sup>2</sup>, 90% de melhora da enurese noturna e 80% na diurna com um programa de *bio-feedback* tipo videogame, e confirmaram o benefício da terapia nas alterações miccionais com disfunção de assoalho pélvico, reduzindo a ocorrência de ITU e havendo regressão do RVU.

## CONCLUSÃO

As disfunções são frequentes na criança, sendo causa de escapes urinários diurnos e noturnos ITU, RVU e cicatrizes renais. Os diversos sinais e sintomas devem ser devidamente valorizados e pesquisados. A exploração urodinâmica tem o mérito de classificar as disfunções, sendo importante na individualização do tratamento. É sempre necessário eliminar as obstruções anatômicas, neurogênicas ou urológicas.

O resultado do tratamento não é imediato, requer compreensão, flexibilidade, motivação, conscientização e paciência por parte da criança, familiares e profissionais, além de sofrer a interferência de fatores sociais, econômicos e culturais. Cumprindo-se um protocolo metódico de tratamento, os resultados são favoráveis na maioria dos casos<sup>37,38,46</sup>.

A reeducação miccional funcional é uma excelente alternativa de tratamento, principalmente quando a dissinergia de assoalho pélvico tem papel preponderante na gênese da sintomatologia e conseqüências nefastas ao aparelho urinário<sup>47</sup>. A correlação entre as disfunções na infância e na fase adulta<sup>7,56,57</sup> torna ainda mais interessante a prática da reeducação miccional funcional, que visa corrigir os automatismos e os hábitos miccionais responsáveis pela persistência da disfunção a longo prazo. Não compete com a farmacoterapia, que atua no comportamento involuntário. A criança passa a ter percepção de atitudes voluntárias, do comando de seu esfíncter, aprende a reconhecer seus desejos, a satisfazê-los e torná-los socialmente adequados.

Crianças portadoras de bexiga instável, na sua grande maioria, já apresentaram pelo menos um episódio de ITU e o RVU ocorre em 20 a 50% dos casos<sup>21,23,26,58-61</sup>. As alterações na dinâmica vesicoesfíncteriana, com aumento de pressão intravesical e ITU de repetição, produzem um espectro de distorções anatômicas que predispoem ao RVU<sup>28</sup>.

A comum associação de RVU com as disfunções e a frequência de cicatrizes renais, podendo levar à insuficiência renal crônica, justificam a investigação em todos os casos<sup>62,63</sup>. A resolução ou

redução do grau do RVU é um dos objetivos do tratamento<sup>60,64,65</sup>. Melhores resultados são obtidos quando se associam anticolinérgicos, profilaxia e modificações comportamentais como a reeducação miccional funcional<sup>66</sup>. Pelo risco de recorrência do RVU, a indicação cirúrgica fica reservada a casos especiais e discute-se a prática do estudo urodinâmico previamente a todas as cirurgias de reimplante ureteral<sup>65,66</sup>. A ocorrência de cicatrizes renais não tem relação direta com as disfunções, mas talvez com a progressão das cicatrizes<sup>25,67,68</sup>.

A constipação intestinal é encontrada em mais de 50% das crianças portadoras de disfunções<sup>58</sup>. O acúmulo de fezes, por efeito mecânico, modifica a dinâmica do aparelho urinário, comprimindo a base e o trígono vesical. A encoprese é um sinal de alerta<sup>12,27</sup>. Aproximadamente 30% das crianças com constipação sofrem de sintomas do trato urinário com incontinência diurna e noturna, e a alta incidência de ITU em meninas com constipação tem sido atribuída à migração de agentes enteropatogênicos a partir de resíduos fecais, fator mecânico decorrente de distensão retal, alterações comportamentais, e mais recentemente sugere-se que algumas crianças com constipação grave podem apresentar uma neuropatia que afeta os sistemas urinário e colônico<sup>69</sup>.

O tratamento das disfunções nem sempre é curativo e tem objetivos sociais de proteção do aparelho urinário superior, de restabelecer um padrão miccional o mais próximo possível do normal, além de resgatar a auto-estima das crianças que convivem durante anos com situações socialmente inaceitáveis.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FARHAT W, BAGLI DJ, CAPOLICCHIO G, et al: The dysfunctional voiding scoring system: quantitative standardization of dysfunctional voiding symptoms in children. *J Urol* 164:1011-1015, 2000.
2. Mc KENNA PH, ANTHONY HERNDON CD, CONNERY S, et al: Pelvic floor muscle retraining for pediatric voiding dysfunction using interactive computer games. *J Urol* 162:1056-1063, 1999.
3. PORENA M, CONSTANTINI E, ROCIOLA W, et al: Biofeedback successfully cures detrusor-sphincter dyssynergia in pediatric patients. *J Urol* 163:1927-1931, 2000.
4. MENESES RP: Enurese noturna monossintomática. *J Pediatr (Rio de Janeiro)* 77:161-168, 2001.
5. NORGAARD JP, VAN GOOL JD, HJÄLMÅS K, et al: For International Children's Continence Society. Standardization and definitions in lower urinary tract dysfunction in children. *Br J Urol* 81:1-16, 1998.
6. MENESES RP: Atualização em nefrologia pediátrica: Distúrbios funcionais da micção na infância. *J Bras Nefrol* 22:95-102, 2000.
7. BAUER SB: Urodynamic evaluation and neuromuscular dysfunction, in *Clinical Pediatric Urology*, edited by Kelalis PP, King LR, Belman AB, Philadelphia, WB Saunders, 1985, pp 283-309.
8. MEUNIER P: Physiologie de la continence et de la miction. *Rev Prat* 33:2615-2625, 1983.
9. BLOOM AB, PARK JM, KOO HP: Comments on pediatric elimination dysfunctions: the whorf hypothesis, the elimination interview, the guarding reflex and nocturnal enuresis. *Eur Urol* 33:20-24, 1998.
10. CAMPBELL WA: Enuresis and the Childhood voiding dysfunctions, in *Pediatric Urology*, edited by Retik AB, Cukier J, Baltimore, Williams & Wilkins, 1987, pp 240-252.
11. MELIN Y, CENDRON J: Troubles de la miction-énuresie, en *Urologie Pédiatrique*, edité par Cendron J, Schulman C, Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1985, pp 70-74.
12. HIMSL KK, HURWITZ RS: Pediatric urinary incontinence. *Urol Clin North Am* 18:283-293, 1991.
13. McLORIE GA, HUSMANN DA: Incontinence and enuresis. *Pediatr Clin North Am* 34:1159-1174, 1987.
14. MATSSON SH: Voiding frequency, volumes and intervals in healthy schoolchildren. *Scand J Urol Nephrol* 28:1-11, 1994.
15. MÜLLER L, BERGSTRÖM T, HELLSTRÖM M, et al: Standardized ultrasound method for assessing detrusor muscle thickness in children. *J Urol* 164:134-138, 2000.
16. PIPPI SALLE JL, CAPOLICCHIO G, HOULE AM, et al: Magnetic resonance imaging in children with voiding dysfunction: is it indicated? *J Urol* 160:1080-1083, 1998.
17. RODRIGUES SILVA E, DELUCCHI A, HOLZER J, et al: Urodinamia em pacientes pediátricos normais. *Rev Chil Pediatr* 59:303-305, 1988.
18. TURNER WR: Dysfunctional voiding and neurogenic bladder, in *Pediatric Nephrology*, edited by Holliday MA, Barratt TM, Vernier RL, Baltimore, Williams and Wilkins, 1987, pp 691-699.
19. EWALT DH, BAUER SB: Pediatric neurourology. *Urol Clin North Am* 23:501-509, 1996.
20. CHURCHILL BM, GILMOUR RF, WILLIOT P: Urodinâmica, em *Nefrologia Pediátrica e Bases Terapêuticas em Urologia Pediátrica*, editado por Gruskin AB, Sheldon CA, Churchill BM, Rio de Janeiro, Interlivros Edições Ltda, 1988, pp 323-351.
21. MAYO ME, BURNS MW: Urodynamic studies in children who wet. *Br J Urol* 65:641-645, 1990.
22. HOEBECKE P, VANDE WALLE J, EVERAERT K, et al: Assessment of lower urinary tract dysfunction in children with non-neuropathic bladder sphincter dysfunction. *Eur Urol* 35:57-69, 1999.
23. KOFF SA, LAPIDES J, PIAZZA DH: Association of urinary tract infection and reflux with uninhibited bladder contractions and voluntary sphincteric obstruction. *J Urol* 122:373-376, 1979.
24. BUZELIN JM, FERRY N: Examens urodinamiques, en *Urologie Pédiatrique*, edité par Cendron J, Schulman C, Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1985, pp 39-47.
25. KAKIZAKI H, GOTOH T, MORITA H, et al: Follow-up of 104 children with primary VUR. Incidence of unstable bladder, its impact on resolution of VUR and progression of renal scar. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 81:1240-1246, 1990.
26. KOFF SA: Evaluation and management of voiding disorders in children. *Urol Clin North Am* 15:769-775, 1988.
27. ALLEN TD: Dysfunctional voiding, in *Pediatric Urology*, edited by Retik A B, Cukier J, Baltimore, Williams and Wilkins, 1987, pp 228-239.
28. WEBSTER GD, KOEFOOT RB, SIHEJNIK S: Urodynamic abnormalities in neurologically normal children with micturition dysfunction. *J Urol* 132:74-77, 1984.
29. SZABÓ L, BORBÁS É: Voiding disorders and unstable bladder in children. *Int Urol Nephrol* 25:431-437, 1993.
30. HELLMSTRÖM AL, HJÄLMAS K, JODAL U: Terodiline in the treatment of children with unstable bladders. *Br J Urol* 63:358-362, 1989.

31. YANG CC, MAYO ME: Morbidity of dysfunctional voiding syndrome. *Urology* 49:445-448, 1997.
32. HOMSY Y: Place de la rétention stercorale, en *Énurésie et Troubles Mictionnels de L'enfant*, édité par Cochat P, Paris, Elsevier, 1997, pp 169-184.
33. VEREECKEN RL, PROESMANS W: Urethral instability as an important element of dysfunctional voiding. *J Urol* 163:585-588, 2000.
34. AUBERT D, JELLOUL L: Troubles mictionnels et urodynamique, en *Énurésie et Troubles Mictionnels de L'enfant*, édité par Cochat P, Paris, Elsevier, 1997, pp 144-157.
35. KONDO A: Cystourethrograms characteristic of bladder instability in children. *Urology* 35:242-246, 1990.
36. RODRIGUES E, HOLZER J, TRIVINÕ X, et al: Tratamento de la vejiga hipertónica e hiperactiva en la infancia con sulfato de N-metil hioscina. *Rev Chil Pediatr* 57:248-251, 1986.
37. THUROFF JW: Randomised, double-blind, multicenter trial on treatment of frequency, urgency and incontinence related to detrusor hyperactivity: oxybutynin versus propantheline versus placebo. *J Urol* 145:813-817, 1991.
38. SONODA T, SAKURAI T, YAMADA K, et al: Effects of long-term administration of oxybutynin hydrochloride for the treatment of neurogenic bladder and unstable bladder. *Hinyokika Kyo* 35:167-178, 1989.
39. GOTO M, KATO K, KONDO A, et al: Clinical effects of oxybutynin hydrochloride in the treatment of unstable bladder and overactive neurogenic bladder: a long-term clinical trial. *Hinyokika Kyo* 34:541-550, 1988.
40. JOINVILLE AP, DUTERTRE JP, BARBELLION M, et al: Effets indésirables du chlorure d'oxybutynine en pédiatrie. *Arch Fr Pediatr* 50:27-29, 1993.
41. BATISTA MIRANDA JE, ARAÑO BERTRAN P, CAFFAROTTI J, et al: Efficacy of oxybutynin chloride in children with vesico-ureteral reflux and detrusor instability. *An Esp Pediatr* 47:251-257, 1997.
42. CAIONE P, ARENA F, BIRAGHI M, et al: Nocturnal enuresis and daytime wetting: a multicentric trial with oxybutynin and desmopressin. *Eur Urol* 31:459-463, 1997.
43. AUSTIN PF, HOMSY L, MASEL JL, et al:  $\alpha$ -Adrenergic blockade in children with neuropathic and nonneuropathic voiding dysfunction. *J Urol* 162:1064-1067, 1999.
44. BONNET JP, COMBE N: Dysfonctionnements vésico-sphinctériens chez l'enfant. *Ann Pédiatr* 42:220-228, 1995.
45. MCGINTOSH LJ, FRAHM JD, RICHARDSON DA: Pelvic floor rehabilitation in the treatment of incontinence. *J Reprod Med* 38:662-666, 1993.
46. de PAEPE H, HOEBEKE P, RENSON C, et al: Pelvic-floor therapy in girls with recurrent urinary tract infections and dysfunctional voiding. *Br J Urol* 81:109-113, 1998.
47. HOEBEKE P, VANDE WALLE J, THEUNIS M, et al: Outpatients pelvic-floor therapy in girls with daytime incontinence and dysfunctional voiding. *Urology* 48:923-927, 1996.
48. OBERG HM, SANDSTEDT P: The importance of leg support for relaxation of the pelvic floor muscles: a surface electromyograph study in healthy girls. *Scand J Urol Nephrol* 25:205-213, 1991.
49. van GOOL JD, VIJVERBERG MAV, MESSER AP, et al: Functional daytime incontinence: non pharmacological treatment. *Scand J Urol Nephrol* 7:93-103, 1992.
50. JONAS U, HÖFNER K, MADERSBACHER H, et al: Efficacy and safety of two doses of tolterodine versus placebo in patients with detrusor overactivity and symptoms of frequency, urge incontinence. *World J Urol* 15:144-151, 1997.
51. RAPARIZ GONZALEZ MA: Sphincter reeducation in non-coordinated urination syndrome. *Arch Esp Urol* 50:625-632, 1997.
52. PENA OUTERIÑO JM, LEÓN DUEÑAS E, ROMERO JR GIL, et al: Detrusor inestable: utilidad del biofeedback. *Actas Urol Esp* 20:640-647, 1996.
53. EDENS JL, SURWIT RS: In support of behavioral treatment for day wetting in children. *Urology* 45:905-908, 1995.
54. KJOLSETH D, MADSEN B, KNUDSEN LM, et al: Biofeedback treatment of children and adults with idiopathic detrusor instability. *Scand J Urol Nephrol* 28:243-247, 1994.
55. VIJVERBERG MA, ELZINGA-PLOMP A, MESSER AP, et al: Bladder rehabilitation the effect of a cognitive training programme on urge incontinence. *Eur Urol* 31:68-72, 1997.
56. KONDO A, KOBAYASHI M, OTANI T, et al: Children with unstable bladder: Clinical and urodynamic observation. *J Urol* 129:88-91, 1983.
57. BUZELIN JM, THÉBAUT JY, BAILLY J: Les troubles mictionnels fonctionnels en urologie et leur traitement. *Rev Prat* 33:2657-2668, 1983.
58. MENESES RP: Bexiga instável na criança, em *Atualização em Nefrologia Pediátrica*, editado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia, São Paulo, Sociedade Brasileira de Nefrologia, 1992, pp 390-393.
59. BORZYSKOWSKI M, MUNDY R: Videourodynamic assessment of diurnal urinary incontinence. *Arch Dis Child* 62:128-131, 1987.
60. STEELE BT, DE MARIA J: A new perspective on the natural history of vesicoureteric reflux. *Pediatrics* 93:30-32, 1992.
61. RUARTE AC, QUESADA EM: Urodynamic evaluation in children, in *Pediatric Urology*, edited by Retik AB, Cukier J, Baltimore, Williams and Wilkins, 1987, pp 114-132.
62. SOYGUR T, ARIKAN N, YESILLI C, et al: Relationship among pediatric voiding dysfunction and vesicoureteral reflux and renal scars. *Urology* 54:905-908, 1999.
63. SILLÉN U, BACHELARD M, HERMANSON M, et al: Gross bilateral reflux in infants: gradual decrease of initial detrusor hypercontractility. *J Urol* 155:668-6672, 1996.
64. KOFF SA, MURTAGH DS: The uninhibited bladder in children: effect of treatment on recurrence of urinary infection and on vesicoureteral reflux resolution. *J Urol* 130:1138-1141, 1983.
65. SCHOLTMEIJER RJ, NIJMAN RJM: Vesicoureteric reflux and videourodynamic studies: results of a prospective study after three years of follow-up. *Urology* 43:714-718, 1994.
66. SNODGRASS W: The impact of treated dysfunctional voiding on the nonsurgical management of vesicoureteral reflux. *J Urol* 160:1823-1825, 1998.
67. TAYLOR CM, CORKERY JJ, WHITE RHR: Micturition symptoms and unstable bladder activity in girls with primary vesicoureteric reflux. *Br J Urol* 54:494-498, 1982.
68. NASEER SR, STEINHARDT GF: New renal scars in children with urinary tract infections, vesicoureteral reflux and voiding dysfunction: a prospective evaluation. *J Urol* 158:566-568, 1997.
69. LUNANTO C, BAUER SB, HYMAN P, et al: Function of hollow viscera in children with constipation and voiding difficulties. *Dig Dis Sci* 45:1274-1280, 2000.



# TUBULOPATIAS CONGÊNITAS NA INFÂNCIA: ATUALIZAÇÃO EM CISTINOSE NEFROPÁTICA E SÍNDROME DE BARTTER

Maria Helena Vaisbich  
Vera H. Koch



## INTRODUÇÃO

As tubulopatias congênitas podem ser primárias ou secundárias. Essas doenças se manifestam por meio de deficiência de ganho pondo-estatural, polidipsia e poliúria, episódios de febre e desidratação ou deformidades ósseas. No caso das tubulopatias secundárias, que ocorrem geralmente associadas a erros inatos do metabolismo, os pacientes podem apresentar sintomas e sinais decorrentes da doença de base.

Este capítulo visa informar sobre os recentes avanços no diagnóstico e tratamento da cistinose nefropática e da síndrome de Bartter e variantes, ressaltando os progressos terapêuticos alcançados em nosso meio, efeitos colaterais e dificuldades de manuseio desses doentes. Não se trata apenas de uma revisão dos progressos na literatura, mas sim do resultado de seguimento planejado com protocolo estruturado aplicado a crianças e adolescentes em um ambulatório específico de Tubulopatias da Unidade de Nefrologia do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas – FMUSP.

## CISTINOSE NEFROPÁTICA

A cistinose nefropática é uma doença de origem genética autossômica recessiva, sistêmica e progressiva, decorrente de acúmulo intralisossômico de cistina dentro das células de diversos órgãos<sup>1,2</sup>.

Estima-se que a incidência da cistinose, de forma geral, é em torno de 1:100.000 a 1:200.000 nascidos vivos. O gene da cistinose localiza-se

no cromossomo 17p13. Town et al. encontraram o *locus* D17S829, que foi homozigoticamente deletado em 23 de 70 pacientes com cistinose nefropática, e mapearam o novo gene CTNS, para o intervalo de deleção<sup>3</sup>. Esses autores observaram que o CTNS codifica uma proteína integral de membrana que chamaram de cistinossina, a qual tem características de uma proteína de membrana lisossômica; 11 mutações encontradas correlacionaram-se com perda de função dessa proteína. O gene CTNS foi expressado fortemente no pâncreas, rim (maduro e fetal), músculo esquelético, e em menor extensão na placenta, coração, pulmão e fígado. Anikster et al. mostraram que, por meio da técnica de amplificação por reação em cadeia da polimerase (PCR), pode-se obter expressão não apenas no homozigoto, mas também do heterozigoto, podendo, assim, identificar o estado de portador do defeito genético<sup>4</sup>.

Nessa doença, os níveis plasmáticos de cistina são normais; sua excreção urinária é elevada e, por falta de formação da proteína que transporta a cistina do lisossomo para o citoplasma, ocorre acúmulo intralisossômico desse aminoácido em quantidades que variam de um tipo celular para outro, provavelmente por variabilidade na expressão do gene nos diversos tipos de células; sendo a cistina pouco hidrossolúvel termina por cristalizar-se no interior das células, acarretando sua destruição progressiva e causando acometimento de diferentes órgãos no decorrer da vida do indivíduo enfermo<sup>1</sup>. Tais cristais podem ser vistos na

córnea, na conjuntiva, na medula óssea, nos rins, nos leucócitos, nos fibroblastos e em outros locais. Apesar de os níveis urinários serem altos, não ocorre formação de cálculos pela alta excreção de citrato e bicarbonato decorrentes da síndrome de Fanconi.

Entre os órgãos mais precocemente acometidos está o rim, inicialmente há comprometimento das funções tubulares proximais, com síndrome de Fanconi ocorrendo, em geral, a partir dos 6 meses de idade e, posteriormente, evolução com acometimento glomerular, o qual determina insuficiência renal crônica com necessidade de terapêutica de reposição renal por volta dos 10 anos de idade<sup>5,6</sup>. Também, a tireóide é comprometida já na primeira infância, determinando um quadro de hipotireoidismo com necessidade de reposição hormonal permanente, em média aos 5 anos de idade<sup>5</sup>. Pelo depósito de cristais de cistina na córnea, os quais podem ser observados pelo exame oftalmológico com lâmpada de fenda já no final do primeiro ano de vida, os pacientes apresentam fotofobia, sendo que na evolução sem tratamento específico pode haver acometimento posterior da íris e cristalino e da conjuntiva; pela presença dos cristais ocorre gradativamente lesões ulceradas oculares que podem levar à cegueira<sup>5,7</sup>.

Antes do tratamento de reposição renal, tais pacientes não sobreviviam; entretanto, após a instituição da diálise e transplante, esses doentes tiveram um aumento de sobrevida, o que proporcionou o conhecimento de que outros órgãos podem ser acometidos após a infância. Assim, sem tratamento específico observou-se que pode surgir acometimento do pâncreas com a ocorrência de *diabetes mellitus*<sup>8</sup>, da musculatura lisa e orofaríngea, dificultando o processo de deglutição<sup>9</sup>, do fígado com insuficiência hepática e do sistema nervoso central com atrofia cerebral progressiva, que aparece mais freqüentemente na idade adulta, entre outros<sup>7</sup>.

Seguimos regularmente 18 pacientes com cistinose nefropática apenas com tratamento paliativo, grupo esse que consideramos atualmente como histórico, isto é, anterior ao período em que o tratamento específico para a doença passou a ser disponível em nosso Serviço. Nesses casos, a cistinose foi confirmada pela presença de cristais de cistina na córnea em 17 casos e apenas 1 pela visualização dos cristais através da medula óssea (mielograma); 11 dessas crianças eram do sexo masculino. Todas apresentavam deficiência de ganho pondo-estatural, poliúria e polidipsia como queixas principais e já haviam tido várias internações anteriormente ao diagnóstico, principalmente por desidratação; tais quei-

xas foram conseqüentes às alterações hidroeletrólíticas e metabólicas decorrentes do quadro de síndrome de Fanconi; apenas poucos pacientes procuraram tratamento por apresentarem deformidades de membros inferiores. O diagnóstico em média foi realizado com 1,5 ano de idade. Nesses pacientes, observamos que, apesar do tratamento paliativo de reposição dos elementos perdidos na urina, após um período de em média sete anos de seguimento, todos ao final apresentavam baixa estatura, 72% já apresentavam deficiência de função renal, em média aos 5 anos de idade (2,3-10,0), sendo que 50% já estavam sob tratamento de reposição renal na idade média de 7,6 anos (4,6-9,8). Nessa casuística, detectamos também que 62,5% das crianças entre 3,6 e 15,8 anos (média de 7,2 anos) já necessitavam de reposição de hormônio tireóideo. As queixas digestivas mais freqüentes foram anorexia, náuseas e vômitos e ocorreram em 83,5% dos doentes. Um paciente, já aos 10 anos de idade, apresentou acometimento neurológico caracterizado por alteração na marcha; nesse caso havia atrofia cerebral e alargamento dos sulcos. Em outro caso, foi observada hepatoesplenomegalia e aumento de enzimas hepáticas já aos 7,2 anos de idade. Fotofobia foi queixa em 23% dos doentes já na primeira infância<sup>10</sup>. Portanto, independente do tratamento paliativo, notamos que a doença é progressiva e grave, e que certos comprometimentos, como o neurológico e o hepático, considerados como doença já do adulto, podem eventualmente ocorrer na infância e devem ser monitorizados periodicamente.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico na infância pode ser suspeitado em um paciente com síndrome de Fanconi, já que a cistinose nefropática é a causa mais freqüente dessa doença nessa faixa etária<sup>1</sup>. O paciente apresenta acometimento das funções tubulares proximais com glicosúria sem hipoglicemia e hiperaminoacidúria, que não determinam sintomatologia; alterações na reabsorção tubular de fosfato que culmina com raquitismo hipofosfatêmico; acidose metabólica proximal decorrente da deficiência de reabsorção do bicarbonato filtrado que normalmente é de cerca de 80% no túbulo proximal; diminuição da reabsorção proximal de carnitina, a qual, somada ao depósito de cistina nos músculos, contribui para as alterações musculares observadas na doença; os pacientes apresentam, ainda, proteinúria de baixo peso molecular, microalbuminúria, hiperexcreção de ácido úrico e hipercalcúria.

A confirmação do diagnóstico de cistinose, em nossa experiência, pode ser feita na maioria dos casos por meio de exame oftalmológico com lâmpada de fenda, no qual visualizam-se os depósitos de cristais principalmente na córnea; em raros casos há necessidade da análise de depósitos em fragmento de rim ou em material de medula óssea<sup>10</sup>. Outro método disponível para o diagnóstico é a dosagem de cistina dentro das células, o que tem sido realizado em leucócitos ou, em casos especiais, em análise de vilo coriônico<sup>5</sup>.

## TRATAMENTO

Apenas com o tratamento paliativo das alterações observadas, como a reposição de substâncias perdidas pelo túbulo proximal pela síndrome de Fanconi e da reposição do hormônio tireóideo, entre outros, os pacientes não apresentam interrupção das complicações da doença e evoluem com todos os comprometimentos orgânicos esperados pela destruição das células decorrente da formação de cristais intralissossômicos de cistina.

Apesar de todo esse quadro extremamente angustiante, foi em 1976 que Thoene et al.<sup>11</sup> identificaram uma substância, cisteamina, capaz de retirar a cistina de dentro dos lisossomos. A cistina, formada por duas moléculas de cisteína, é quebrada pela presença dessa substância, que forma um complexo entre a cisteamina e uma molécula de cisteína, o qual é capaz de deixar o lisossomo pelo transportador da lisina, enquanto a outra molécula de cisteína deixa o lisossomo passivamente. Portanto, esse agente depletor dos depósitos de cistina pareceu ser a esperança de tratamento desses doentes. Nas formulações iniciais, hidrocloreto de cisteamina e fosfocisteamina, observava-se intolerância gástrica relevante, o que dificultou a adesão ao tratamento, além do fato de essas formulações serem instáveis e haver, portanto, dificuldades quanto ao seu preparo<sup>12</sup>. Em 1994, foi então aprovada pela FDA (*Food and Drugs Administration*) uma nova formulação da droga, o bitartrato de cisteamina, o qual apresentava maior estabilidade, podendo ser administrado em cápsulas, e melhor tolerância gástrica, facilitando a adesão ao tratamento<sup>12</sup>. Tal droga-órfã passou a ser indicada como droga específica de escolha para o tratamento de doentes com cistinose nefropática. Nos países da Europa e na América do Norte, os pacientes com esse diagnóstico são rotineiramente tratados com essa medicação. Inclusive, foi feito um estudo custo-benefício do uso de cisteamina em pacientes com cistinose, revelando os benefícios com menor custo<sup>13</sup>.

Muitos estudos vêm sendo realizados comprovando os enormes benefícios desse tratamento retardando e, até mesmo, evitando todas as complicações da doença. Markello et al.<sup>14</sup> demonstraram que, com o início precoce do tratamento (antes dos 2 anos de idade e em pacientes aderentes), a insuficiência renal crônica (IRC) terminal poderia ser evitada, e, mesmo nos casos de início mais tardio, poder-se-ia retardá-la. Outros estudos confirmaram os achados de Markello et al., e ainda mostraram que o acometimento tireóideo também podia ser evitado ou retardado<sup>15</sup>. Theodoropoulos et al. observaram em população adulta uma melhora dos acometimentos extra-renais com o uso da medicação, inclusive com redução de sintomatologia de sistema nervoso central<sup>7</sup>. A dose inicial preconizada da medicação é de 1,3g/m<sup>2</sup> de superfície corpórea, a qual deve ser dividida e administrada em doses iguais impreterivelmente a cada 6 horas; entretanto, devido à resposta individual variável, o ajuste da dose deve ser feito de acordo com as medidas periódicas da concentração intraleucocitária de cistina. Tal exame é realizado em poucos laboratórios de referência no mundo.

Atualmente, sabe-se que o único local não beneficiado pelo uso de cisteamina é o ocular, e Gahl et al. já mostraram que há redução na quantidade de cristais oculares e melhora importante da fotofobia com o uso de solução oftalmológica de cisteamina a 0,5% em forma de colírio<sup>16</sup>. Nessa concentração, já foi demonstrado que não existem efeitos colaterais, e apenas em concentrações acima de 10% foi observada reação inflamatória<sup>17</sup>.

No Brasil, não tínhamos conhecimento do número de pacientes com cistinose nem do tratamento rotineiro específico com cisteamina. Portanto, entendemos que, para otimizar um tratamento padronizado para esses pacientes com o uso rotineiro de cisteamina, ajustando a dose do medicamento por meio da medida periódica do conteúdo intraleucocitário de cistina, como é preconizado na literatura, deveríamos:

1. conhecer o número de doentes no Brasil;
2. desenvolver um método de dosagem do conteúdo intraleucocitário de cistina (CISTleuco) factível em nosso meio;
3. promover o uso de cisteamina de forma sistemática aos portadores da doença.

## Conhecer o número de doentes no Brasil

Em relação ao conhecimento do número de casos de cistinose no Brasil, passo absolutamente necessário para poder haver uma programação de obtenção da droga, iniciamos uma série de

processos envolvendo a SBN (Sociedade Brasileira de Nefrologia), a qual enviou 524 questionários de simples preenchimento para centros de referência cadastrados nessa sociedade, tendo recebido 200 respostas (38%) e sendo possível conhecer 16 casos da doença; paralelamente, foi feita uma tentativa de Estudo Multicêntrico lançado no Congresso de Nefrologia Pediátrica em 1999, o qual expandiu a outros centros de referência nossa intenção de estudar melhor a cistinose no Brasil, o que, conseqüentemente, levou ao encaminhamento de 20 pacientes desde então, sendo que, desses, cinco foram encaminhados para seguimento em nosso Serviço e os demais apenas para cadastramento e dosagem de CISTleuco. Os resultados desses esforços, somados aos casos já seguidos em nosso Serviço podem ser observados na tabela 42.1.

**Tabela 42.1** – Casos de cistinose nefropática conhecidos até dezembro de 2001, de acordo com sexo, idade e atual situação de função renal.

Número total de casos	61
Sexo F/M	27/34
Idade atual (anos)	
Média ± DP	9,7 ± 6,0
Mediana (variação)	9,0 (1,3-22,6)
Função renal normal	19 (31,2 % dos casos)
IRC	42
Tratamento conservador	14
Diálise peritoneal	05
Hemodiálise	05
Transplante renal	18

### Desenvolver um método de dosagem do CISTleuco factível em nosso meio

Em nosso Serviço procuramos desenvolver o método capaz de medir o CISTleuco como etapa prévia ao início do uso rotineiro da medicação. Atualmente, dispomos dessa metodologia no Departamento de Cromatografia do Hemocentro – Fundação Pró-Sangue, e temos tido a oportunidade de realizar essa dosagem em portadores da doença, em pais e irmãos sadios e seguir pacientes que usam regularmente o bitartrato de cisteamina. O método de dosagem de CISTleuco que empregamos parece ser adequado para diferenciar entre normais, doentes e portadores sadios, como podemos verificar na tabela 42.2, colaborando para o diagnóstico do heterozigoto e, conseqüentemente, para o aconselhamento genético; entretanto, nesse campo só o estudo molecular poderá ser definitivo. Tal método também se mostrou apropriado para seguimento de pacientes sob te-

**Tabela 42.2** – Resultados da medida do conteúdo intraleucocitário de cistina (CISTleuco) (nmol de ½ cistina/mg de proteína) em indivíduos normais, portadores de cistinose nefropática (dosagem inicial pré-tratamento) e pais e irmãos de doentes.

	Normais	Doentes	Pais
Número de casos	09	45	19
CISTleuco X ± DP	0,23 ± 0,09	3,40 ± 1,90	0,88 ± 0,20
CISTleuco mediana (variação)		2,90 (1,20-10,40)	0,90 (0,50-1,20)

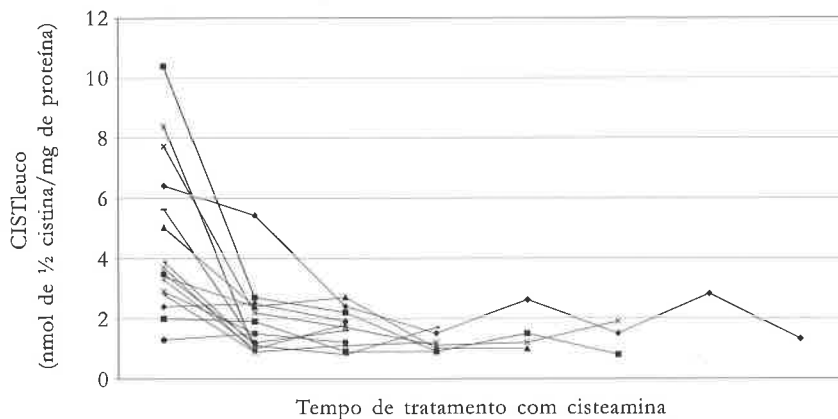
rapêutica com cisteamina, pois, como podemos notar na figura 42.1, houve queda dos valores de CISTleuco. Em adição, esse método apresenta um custo menor do que aqueles realizados nos laboratórios de referência e evita o uso de material radioativo, podendo ser aplicado em laboratórios gerais.

Na figura 42.2 podemos notar a correlação existente entre dose de bitartrato de cisteamina e CISTleuco, e mostramos a importância da dosagem da CISTleuco e não recomendamos, portanto, seu uso indiscriminado. Nota-se também que com a mesma dose do medicamento há grande variação no CISTleuco entre indivíduos, e a meta de manter em cerca de 1nmol de ½ cistina/mg de proteína pode ser alcançada com doses diferentes da droga.

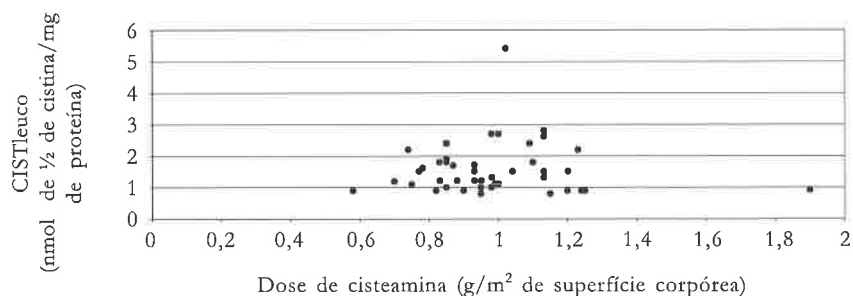
### Promover o uso de cisteamina de forma sistemática aos portadores da doença

Nesse sentido, temos procurado informar os familiares dessas crianças a respeito da doença e do seu tratamento específico e, com a ajuda do nosso Serviço social, orientá-los quanto às possibilidades de aquisição do remédio. Alguns pacientes têm conseguido a medicação por meio de recursos próprios ou de ajuda da comunidade, e para alguns foi possível adquirir a medicação pelo Hospital das Clínicas de São Paulo, em uma iniciativa bastante louvável.

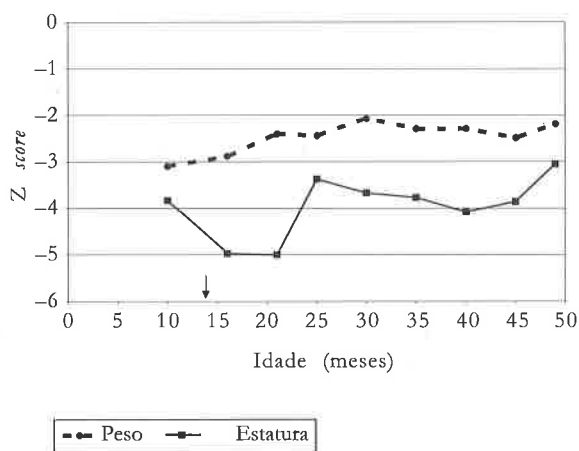
A figura 42.3 mostra nossos resultados preliminares do tratamento<sup>18</sup> com bitartrato de cisteamina em seis crianças brasileiras com cistinose, quando comparamos períodos de seis meses antes e após o início do tratamento, podendo-se observar melhora na velocidade de crescimento e ganho de peso. Paralelamente, nesse período houve redução significativa nos níveis de CISTleuco em média de 60,7%; redução no número de internações principalmente por complicações hidroeletrólíticas e metabólicas; e, de acordo com o relato dos pais, melhora do apetite e disposição para frequentar esco-



**Figura 42.1** – Medida do conteúdo de cistina intraleucocitária (CISTleuco) (nmol de 1/2 cistina/mg de proteína) em crianças com cistinose nefropática em uso de bitartrato de cisteamina. A medida inicial foi feita antes do início da medicação.



**Figura 42.2** – Relação entre dose de cisteamina ( $\text{g}/\text{m}^2$  de superfície corpórea) e valor da medida de cistina leucocitária (CISTleuco) (nmol de 1/2 cistina/mg de proteína).



A seta indica a data de início do uso do bitartrato de cisteamina.

**Figura 42.3** – Relação Z score para peso e estatura do caso 10. Evolução desses parâmetros durante o uso regular de bitartrato de cisteamina.

la e atividade social. Observamos que nos primeiros meses de tratamento, principalmente em crianças pequenas e lactentes, a medida do CISTleuco deve ser realizada mensalmente, já que com a droga há aumento brusco de peso e estatura, havendo necessidade de ajuste da dose do medicamento. Posteriormente a esse período inicial, as dosagens podem ser realizadas a cada três ou quatro meses.

Atualmente, temos em seguimento em nosso ambulatório específico 20 crianças com cistinose nefropática, sendo que apenas três delas não fazem ainda uso regular da medicação: duas por dificuldade de tolerância ao medicamento e uma por ser um paciente recentemente encaminhado para tratamento. O tempo de tratamento varia de 3 a 36 meses e, portanto, conclusões mais aprofundadas sobre os benefícios e as complicações do tratamento seriam precipitadas, como, por exemplo, em relação à preservação da função renal glomerular. Todavia, cabe um relato do caso 10, que se trata de um menino com cistinose ne-

fropática, no qual o diagnóstico foi feito aos 11 meses de idade e que iniciou o uso do bitartrato de cisteamina aos 14 meses de idade e tem sido tratado regularmente por 36 meses. Atualmente, esse paciente tem 4 anos e 2 meses e encontra-se bem, com função renal (creatinina sérica de 0,5mg/dL) e tireóide (TSH de 2,4UI) preservadas, e não apresenta outros órgãos comprometidos. O paciente tem síndrome de Fanconi sob controle clínico e laboratorial facilmente alcançados e apresentou melhora significativa de ganho de peso e estatura, como podemos observar na figura 42.3, na qual apresentamos a relação *Z score* para peso e estatura para a avaliação desses parâmetros no decorrer do tratamento. Após 36 meses de tratamento, instituímos recentemente o uso de hormônio do crescimento (GH) recombinante no sentido de implementar o crescimento. Concluímos que o uso dessa droga para pacientes com cistinose é imperativo, não existindo nenhum outro medicamento que possa substituí-la, e lembramos que é importante controlar os níveis de leucócitos no sangue e enzimas hepáticas, já que pode ocorrer leucopenia e aumento de enzimas hepáticas, reversíveis com a suspensão da droga e reintrodução posterior em menor dose. Em nossos casos não detectamos tais alterações até o momento.

Esperamos que em futuro breve tal protocolo de tratamento seja uma rotina para os pacientes portadores de cistinose nefropática.

### SÍNDROME DE BARTTER

Síndrome de Bartter é uma tubulopatia renal de origem genética caracterizada por alcalose metabólica hipoclorêmica, hipocalemia, perdas urinárias de sódio, potássio e cloro, com hiperreninemia, insensibilidade à ação vasopressora da angiotensina II e hiperexcreção urinária de prostaglandinas. Clinicamente, os pacientes apresentam como queixas iniciais poliúria, polidipsia, deficiência de ganho pondo-estatural, níveis pressóricos normais e, eventualmente, manifestações de hipocalemia. Estudos de biologia molecular têm identificado algumas alterações genéticas que podem estar envolvidas nessa síndrome, as quais têm possibilitado entendimento de algumas das alterações clínico-laboratoriais e radiológicas e propiciado uma tentativa de classificação da doença<sup>19</sup>. Portanto, podemos atualmente falar em:

- síndrome de Bartter clássica, na qual há um defeito no gene que codifica o canal de cloro presente na membrana basolateral da célula tubular distal<sup>20</sup>;
- síndrome de Bartter neonatal, na qual estão envolvidas anormalidades nos genes que codifi-

cam o transportador Na-K-2Cl (NKCC<sub>2</sub>)<sup>21</sup> da membrana apical da porção espessa da alça de Henle ou no canal de reciclagem de potássio (ROMK)<sup>22</sup>;

- síndrome de Gitelman, caracterizada por alteração no gene que codifica o canal tiazídico sensível na membrana apical da célula tubular distal<sup>23</sup>.

A variabilidade fenotípica entre essas variantes envolve a presença de hipercaleiúria e nefrocalcinose, sendo manifestada no período perinatal, com poliúria fetal e parto prematuro entre a 28ª e 34ª semanas de gestação nos pacientes com síndrome de Bartter neonatal; manifestações mais tardias sem ocorrência de hipercaleiúria e nefrocalcinose naqueles pacientes com síndrome de Bartter clássica e manifestações mais frequentemente na adolescência com hipocalciúria e hipomagnesemia naqueles com síndrome de Gitelman. Entretanto, no seguimento desses pacientes, observa-se claramente que existem intersecções entre essas variantes.

O tratamento classicamente empregado é a reposição de potássio e a administração de indometacina quando necessário; a espironolactona pode também ser empregada. Com esse tratamento, podemos observar uma variabilidade de respostas, sendo que em alguns pacientes se consegue uma melhora na velocidade de crescimento, diminuição da poliúria e melhora no ganho de peso, com recuperação dos níveis séricos de potássio e reversão da alcalose metabólica, enquanto em outros, apesar da medicação, há dificuldade de atingir níveis normais de potássio sérico e correção da alcalose metabólica.

Recentemente foi descrita a associação entre síndrome de Bartter e surdez neurosensorial, sendo que o gene causador da doença foi identificado no cromossomo 1p31. Essa variante também se manifesta no período perinatal, com poliúria fetal e parto prematuro (por volta da 30ª semana de idade gestacional); ocorre perda de sal, alteração da concentração urinária e deficiência de crescimento; porém, é mais grave do que a variante neonatal, evolui para insuficiência renal crônica e importante atraso motor e tem pobre resposta à indometacina. Os pacientes apresentam hipercaleiúria transitória e não desenvolvem nefrocalcinose<sup>24</sup>.

Em nosso Serviço, as crianças são abordadas com base em protocolo estruturado para síndrome de Bartter desde maio de 1984, constituído de dados de história clínica e exame físico, avaliação de sódio, potássio, cloro, creatinina, magnésio, cálcio, fósforos séricos e urinários e uréia sérica; nos casos possíveis, realizamos coleta de urina de

24 horas. Ultra-sonografia dos rins e vias urinárias é feita a cada seis meses. Na avaliação inicial, também são coletadas amostras de sangue para aldosterona e atividade de renina plasmática. Outros exames complementares são realizados de acordo com a necessidade do caso.

Temos seguido 10 crianças com síndrome de Bartter, sendo que todas apresentaram-se com queixas iniciais de deficiência de ganho ponderal, poliúria, polidipsia e magnésio sérico e urinário normais.

Na tabela 42.3 podemos observar alguns dados pertinentes a cada caso, como sexo, idade ao diagnóstico e, no final da observação, tempo de seguimento, alterações perinatais, consangüinidade dos pais, avaliação do cálcio urinário e presença de alterações à ultra-sonografia renal. A idade ao diagnóstico foi em média  $\pm$  desvio-padrão (DP) de  $34,7 \pm 39,9$  meses e mediana de 17,5 meses (7-137 meses), na data de corte final do estudo foi de  $117 \pm 68,8$  (média  $\pm$  DP) com mediana de 145 meses (9,2-220) e o tempo de seguimento foi de  $82,32 \pm 66,08$  meses, com mediana de 73,5 meses (2,2-203). Em dois casos

detectamos história positiva para manifestações perinatais com poliúria e parto prematuro; consangüinidade dos pais foi revelada em 3 dos 10 casos; em relação à calciúria, foi normal em 3/10 casos, sendo que dois pacientes apresentaram hipocalciúria (excreção menor que 1mg/kg/dia) e hipercalciúria foi detectada em 5/10 pacientes, sendo que em um caso ocorreu apenas nos primeiros meses de tratamento, posteriormente revertida. Três pacientes apresentaram hipofosfatemia com reabsorção tubular de fósforo diminuída (abaixo de 80%) no início do tratamento, porém evoluíram com normalização dessas alterações e puderam ser mantidos sem suplementação de fosfato. Aos achados ultra-sonográficos, observou-se nefrocalcinose em três pacientes (todos com hipercalciúria persistente) e cistos renais em um (provável nefropatia hipocalêmica).

Em relação ao tratamento, utilizamos em todos os pacientes indometacina e reposição oral de potássio, visto que tentativas preliminares de exclusão da indometacina do esquema terapêutico mostraram-se insuficientes na recuperação de peso e estatura e na melhoria no estado geral do

**Tabela 42.3** – Características das 10 crianças com síndrome de Bartter seguidas na Unidade de Nefrologia Pediátrica do Instituto da Criança – HC-FMUSP de 1984 a 2001, de acordo com sexo, idade do diagnóstico e início do seguimento, idade final na data de corte do estudo, tempo de seguimento, ocorrência ou não de consangüinidade dos pais, alterações perinatais, calciúria normal ou alterada e achados ultrasonográficos dos rins e vias urinárias.

Caso	Sexo	Idade inicial (meses)	Idade final (meses)	Tempo de seguimento (meses)	Pais consangüíneos	Alterações perinatais	Avaliação do cálcio urinário	Ultra-sonografia dos rins e vias urinárias
1	F	8	52	44	Não	Nada digno de nota	Hipercalciúria inicial	Normal
2	F	31	80	49	Não	Nada digno de nota	Hipercalciúria	Nefrocalcinose
3	F	137	150	13	Não	Nada digno de nota	Hipocalciúria	Normal
4	M	48	175	127	Não	Nada digno de nota	Normal	Cistos corticais
5	M	17	220	203	Não	Nada digno de nota	Hipercalciúria	Nefrocalcinose
6	M	18	154	136	Sim	Nada digno de nota	Normal	Normal
7	M	11	140	129	Não	Nada digno de nota	Hipocalciúria	Normal
8	M	58	156	98	Sim	Nada digno de nota	Hipercalciúria	Nefrocalcinose
9	F	12	34	22	Não	Pré-termo Poliúria	Normal	Normal
10	M	7	8	1	Sim	Pré-termo Poliúria	Normal	Normal

F = feminino; M = masculino.

doente mesmo nos casos em que obtivemos melhora dos níveis séricos de potássio. Na tabela 42.4 podem ser vistas as doses médias de indometacina e potássio utilizadas em cada caso; a dose média  $\pm$  DP de indometacina empregada nos 10 pacientes foi  $2,08 \pm 0,72$ mg/kg/dia e de potássio de  $5,68 \pm 3,54$  mEq/kg/dia. Na tabela 42.5 destacamos os níveis médios de bi-

**Tabela 42.4** – Dose média de indometacina (mg/kg/dia) ( $\bar{X} \pm DP$ ) e de suplementação de potássio (mEq/kg/dia) ( $\bar{X} \pm DP$ ) em 10 crianças portadoras de síndrome de Bartter seguidas na Unidade de Nefrologia Pediátrica – HC-FMUSP de 1984 a 2001.

Caso	Dose média de indometacina (mg/kg/dia)	Dose média de potássio (mEq/kg/dia)
1	2,51 $\pm$ 0,85	8,10 $\pm$ 1,24
2	2,01 $\pm$ 0,76	6,33 $\pm$ 1,75
3	0,90 $\pm$ 0,22	0,45 $\pm$ 0,06
4	3,02 $\pm$ 1,27	8,13 $\pm$ 3,62
5	2,50 $\pm$ 1,43	7,32 $\pm$ 3,02
6	1,73 $\pm$ 1,22	5,05 $\pm$ 1,73
7	2,64 $\pm$ 0,47	3,73 $\pm$ 1,03
8	2,19 $\pm$ 0,83	12,53 $\pm$ 2,67
9	2,50 $\pm$ 0,84	3,04 $\pm$ 1,03
10	0,88 $\pm$ 0,01	2,13 $\pm$ 0,21

**Tabela 42.5** – Condições consideradas para a aderência ao tratamento em 10 crianças com síndrome de Bartter seguidas na Unidade de Nefrologia do Instituto da Criança – HC-FMUSP: níveis de bicarbonato plasmático ( $\bar{X} \pm DP$ ) (mEq/L), níveis de potássio plasmático ( $\bar{X} \pm DP$ ) (mEq/L) e regularidade às consultas.

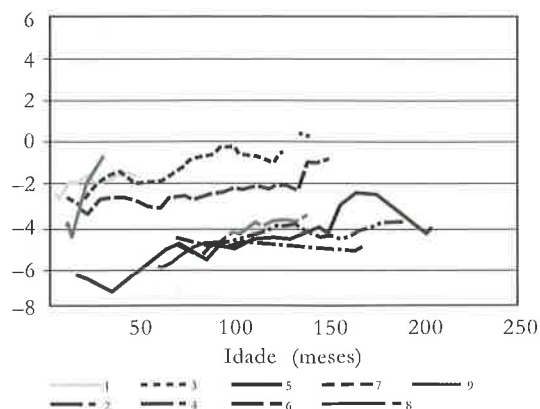
Caso	Bicarbonato plasmático ( $\bar{X} \pm DP$ ) (mEq/L)	Potássio plasmático ( $\bar{X} \pm DP$ ) (mEq/L)	Regularidade às consultas
1	25,33 $\pm$ 3,58	3,14 $\pm$ 0,29	Sim
2	24,36 $\pm$ 2,33	3,06 $\pm$ 0,72	Irregular
3	27,20 $\pm$ 2,77	2,90 $\pm$ 0,18	Sim
4	28,28 $\pm$ 5,13	2,32 $\pm$ 0,64	Não (abandonou de 12/95 a 8/00)
5	25,06 $\pm$ 4,31	3,13 $\pm$ 0,69	Não (abandonou de 12/85 a 3/90)
6	25,96 $\pm$ 3,86	3,06 $\pm$ 0,94	Sim
7	26,52 $\pm$ 4,07	3,54 $\pm$ 0,47	Sim
8	25,45 $\pm$ 3,15	2,70 $\pm$ 0,67	Sim
9	30,38 $\pm$ 7,68	3,48 $\pm$ 0,64	Sim
10	25,82 $\pm$ 2,63	3,53 $\pm$ 0,56	Sim

carbonato plasmático e potássio alcançados e a regularidade de presença desses pacientes ao seguimento, condições essas que temos considerado como fatores de aderência ao tratamento.

Na tabela 42.6 observa-se a relação *Z score* para peso e estatura no início e no final do período de observação. Nota-se, em geral, melhora no ganho ponderal e estatural dos pacientes; o caso 10 deve ser analisado com ressalvas devido ao seu curto tempo de seguimento. A relação *Z score* para estatura pode ser mais bem visualizada na figura 42.4. Analisando os fatores potencialmente relacionados à melhora na velocidade de crescimento, encontramos correlação significativa entre alcançar um desvio menor que dois canais de crescimento e aderência ao tratamento, traduzida, nesse estudo, pela regularidade às consultas e manutenção de níveis de potássio e bicarbonato plasmáticos adequados ( $r = 0,79$ ).

**Tabela 42.6** – Relação *Z score* para peso e estatura no início do seguimento (*Z score* peso inicial e *Z score* para estatura inicial) e na data final de corte do estudo (*Z score* para peso final e para estatura final) em 10 crianças seguidas na Unidade de Nefrologia – I.Cr. – HC-FMUSP, de 1984 a 2001.

Caso	<i>Z score</i> inicial estatura	<i>Z score</i> final estatura	<i>Z score</i> inicial peso	<i>Z score</i> final peso
1	-2,33	-1,55	-2,48	-1,59
2	-4,42	-3,66	-3,86	-2,77
3	0,64	0,54	2,37	2,33
4	-4,73	-4,83	-4,05	-3,64
5	-6,25	-3,92	-5,49	-3,45
6	-2,99	-0,6	-3,18	0,9
7	-2,46	-0,28	-2,92	-0,56
8	-5,88	-3,38	-4,66	-1,46
9	-3,91	-0,45	-3,9	-1,75
10	-1,42	-1,61	-2,31	-2,53



**Figura 42.4** – Evolução estatural em função da idade em nove pacientes com síndrome de Bartter através da relação *Z score* – Unidade de Nefrologia – I.Cr. – HC-FMUSP.



## COMPLICAÇÕES DO TRATAMENTO

### Gastrintestinais

Dois pacientes apresentaram queixa de vômitos e perda abrupta de peso e foram submetidos à endoscopia, a qual revelou úlcera gástrica perfurada. À investigação por trânsito intestinal, detectamos, nos dois casos, presença de fístula gástricocolica; um dos pacientes apresentava endoscopia anterior (três anos antes) revelando pancreatite endoscópica enantemática leve e vinha sendo tratado com antagonista do receptor H<sub>2</sub> (ranitidina). Outros dois pacientes se queixavam de vômitos esporádicos e epigastralgia que melhoraram com a introdução de ranitidina, e a endoscopia revelou gastrite crônica leve em mucosa de padrão pilórico nos dois casos, e em um observou-se também gastrite crônica leve em mucosa de padrão fúndico. Pela gravidade dos dois casos em que houve úlcera perfurada com formação de fístula e sintomatologia expressa apenas com o agravamento do quadro, optamos pela realização de endoscopia digestiva mesmo em casos em que não houve queixas digestivas, no sentido de detectar anormalidades assintomáticas; em um dos casos havia a presença de lesão ulcerada gástrica em atividade. No caso 10, não realizamos tal avaliação. Em todos os pacientes a pesquisa para *Helicobacter pylori* foi negativa. Quanto aos demais pacientes, dois apresentaram endoscopia normal e os outros apenas gastrite leve.

### Renais

Em decorrência do uso de indometacina, poder-se-iam esperar alterações de função renal. A tabela 42.7 mostra os valores de avaliação de função renal pelo *clearance* de creatinina estimado pela estatura ou calculado pela creatinina endógena pré-tratamento e na data final de corte e o menor valor encontrado durante o tratamento. Observa-se que em 3/10 casos houve diminuição do *clearance*, sendo que em dois pacientes os valores na data final de corte revelaram disfunção de função renal (menor que 80 mL/minuto/1,73m<sup>2</sup> de superfície corpórea).

### CASOS ESPECIAIS

**Caso 6** – em 1997, por apresentar vômitos recorrentes com a medicação habitual, esse paciente passou a receber captopril na dose de 1mg/kg de peso/dia, com aldactone e cloreto de potássio com boa resposta tanto em termos de correção da hipocalcemia e da alcalose metabólica como da melhora dos sintomas gastrintestinais.

**Tabela 42.7** – Valores encontrados de *clearance* de creatinina estimados pela estatura (fórmula de Schwartz) ou calculado a partir da creatinina endógena em mL/1,73m<sup>2</sup> de superfície corpórea (SC) no início do seguimento, na data final de corte do estudo e o menor valor detectado durante o seguimento em 10 crianças portadoras de síndrome de Bartter seguidas na Unidade de Nefrologia – I.Cr. – HC-FMUSP, de 1984-2001.

Caso	<i>Clearance</i> de creatinina inicial (mL/1,73m <sup>2</sup> SC/dia)	<i>Clearance</i> de creatinina final (mL/1,73m <sup>2</sup> SC/dia)	<i>Clearance</i> de creatinina final (mL/1,73m <sup>2</sup> SC/dia) menor valor durante o tratamento
1	69,3	97,32	69,3
2	88,4	56,2	56,2
3	164,8	210,0	160,0
4	72,67	43,23	43,23
5	87,2	107,4	80,1
6	132,4	80,8	80,8
7	87,1	152,0	73,9
8	92,4	169,5	87,6
9	94,5	114,8	88,9
10	64,3	100,2	–

**Caso 8** – dois meses após ter feito gastrectomia e vagotomia seletiva, o paciente continuava a apresentar queixa de náuseas e vômitos esporádicos apesar da introdução de omeprazol. Foi realizada nova endoscopia digestiva, na qual foi evidenciada a presença de ulcerações múltiplas na mucosa gástrica; atualmente ele faz uso de aldactone, doses menores de indometacina, cloreto de potássio e omeprazol, com melhora dos sintomas gastrintestinais. Mantém correção da hipocalcemia e da alcalose metabólica. Essa criança não pôde ser mantida em tratamento com captopril por apresentar queda importante sintomática de pressão arterial.

**Caso 10** – trata-se de um lactente com início recente de seguimento, irmão do paciente com 8 anos de idade, que apresentou poliidrânio e parto prematuro. A mãe foi seguida pelos médicos da Medicina Fetal do HC-FMUSP, tendo sido realizadas análises do conteúdo de sódio, cloro, potássio e aldosterona no líquido amniótico, que foram normais. Apesar de prematuro, apresentou bom desenvolvimento até o terceiro mês de vida, quando iniciou quadro de deficiência de ganho de peso e estatura; a avaliação bioquímica revelou alcalose metabólica hipocalcêmica com excreção urinária elevada de sódio, potássio e cloro,

aldosterona e atividade de renina plasmática elevadas, e normotensão, mostrando tratar-se de um quadro de síndrome de Bartter.

Atualmente, à luz dos conhecimentos de biologia molecular, torna-se mais fácil o entendimento das alterações encontradas na síndrome de Bartter e suas variantes. Entretanto, observa-se na prática clínica uma sobreposição de achados clínicos e laboratoriais e uma variação na resposta terapêutica, impedindo, na maioria dos casos, sua classificação específica, como podemos observar entre nossos pacientes. Nas publicações, é geral o relato da falta de uniformidade entre os casos na população de pacientes diagnosticados como síndrome de Bartter. Rudin<sup>25</sup> descreveu 28 casos de pacientes com síndrome de Bartter, uma das maiores séries já publicadas, que apresentavam manifestações clínicas muito diferentes, sendo que na maior parte dos casos identificava-se claramente a possibilidade de tratar-se de síndrome de Gitelman; nesses doentes, a maioria adultos, hipocalcemia e fraqueza muscular foram os principais achados que determinaram a investigação, e apenas duas crianças com queixas de vômitos e episódios de desidratação estavam incluídas nessa casuística. Dillon et al.<sup>26</sup> também relataram 10 casos de síndrome de Bartter que apresentavam diferentes formas da doença, sendo que em apenas seis pacientes houve necessidade de instituição de terapêutica; nos demais, apesar da hipocalcemia mantida, não houve manifestações clínicas. Entre os nossos casos, 9/10 apresentavam queixas de deficiência de ganho pondo-estatural e episódios repetitivos de desequilíbrio hidroeletrólítico e metabólico antes dos 2 anos de idade; apenas no caso 3 a queixa foi de câibras já na adolescência, com magnésio sérico e urinário normais e calciúria normal; também observamos que alguns dos nossos pacientes apresentavam hipocalciúria, sem hipomagnesemia (fator cardinal para o diagnóstico de Gitelman). Dois de nossos pacientes tinham história prenatal positiva para poliidrânio e prematuridade (fatores característicos de síndrome de Bartter neonatal), porém não apresentavam hipercalcúria e nefrocalcinose.

Paralelamente aos progressos da fisiopatologia da doença, o tratamento não tem diferido através dos anos, sendo basicamente constituído de reposição de potássio, eventualmente de sódio, administração de um inibidor das prostaglandinas, sendo consagrado o uso da indometacina nessa situação, e também pode estar envolvido o uso de espironolactona<sup>19</sup>. Portanto, é difícil tratar pacientes com essa síndrome como um grupo. Pelo menos por enquanto, parece-nos mais adequada uma análise descritiva de cada caso. Revisando a

literatura, observa-se que a maioria dos estudos publicados refere-se a revisões de pequenas séries ou relatos de casos e, mais recentemente, estudos envolvendo as alterações genéticas implicadas nas diferentes variantes da doença. Espera-se que, em futuro próximo, benefícios advenham dessas pesquisas moleculares; entretanto, até que isso ocorra, existe uma necessidade iminente de diagnóstico mais precoce e terapêutica adequada, conhecendo-se seus benefícios e as complicações decorrentes.

Em relação ao tratamento instituído, observamos que trouxe benefícios, com melhora clínica substancial nos episódios de vômitos, febre e desidratação e de ganho de peso e estatura. Como podemos observar na tabela 42.5, na maioria dos pacientes conseguimos alcançar um controle adequado dos níveis de potássio e bicarbonato plasmáticos, especialmente nos pacientes com regularidade de presença às consultas; entretanto, deve-se ressaltar que tal tratamento apresenta dificuldades de manuseio em relação à quantidade de medicamentos que essas crianças devem receber e que devem ser fracionados várias vezes ao dia para controle mais adequado, dificultando a adesão ao tratamento. A intolerância gástrica mostrou-se, em nossa experiência, um efeito colateral de grande importância, levando inclusive à formação de úlceras com características de toxicidade das drogas empregadas, as quais sabidamente determinam gastrite, ulcerações na mucosa do tubo digestivo e até perfurações e hemorragias. Entre as drogas incriminadas, destacamos a indometacina e os suplementos de potássio, este último principalmente em forma de comprimidos e cápsulas<sup>27</sup>. Portanto, paralelamente aos benefícios detectados com o tratamento instituído já estabelecido universalmente, alertamos para a possibilidade desses efeitos adversos, que devem ser rigorosamente monitorizados com questionários específicos para sintomatologia gástrica, e sugerimos que a avaliação endoscópica do esôfago, estômago e duodeno deva ser realizada ao menos anualmente, mesmo que não haja sintomatologia exacerbada. Em relação às doses empregadas, foram semelhantes às relatadas na literatura, porém poucos relatos existem sobre acometimentos digestivos tão graves como os observados em nossa casuística. Dillon et al. observaram, entre seis pacientes tratados, apenas um caso de úlcera duodenal em paciente que recebia dose mais elevada de indometacina<sup>26</sup>. Na interpretação de nossos achados sugerimos que efeitos mais graves possam ter sido consequência de maior tempo de tratamento.

Em conclusão, lembrar de que a precocidade do diagnóstico e instituição da terapêutica são fatores de grande importância no prognóstico de crianças com síndrome de Bartter, pois existem possibilidades de comprometimento clínico de grande repercussão no futuro desses pacientes, conseqüentes aos desequilíbrios hidroeletrólíticos que apresentam. Após a introdução do tratamento, deve-se ter um seguimento periódico breve com sua avaliação clínica e laboratorial, para melhor controle dos benefícios e efeitos adversos potenciais.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FOREMAN JW: Fanconi syndrome and cystinosis, in *Pediatric Nephrology* edited by Holliday MA; Barrat TM, Avner DE, Baltimore, Williams & Wilkins, 1994, pp 537-557.
2. GAHL WA, TIETZE F, BASHAN W, et al: Defective cystine exodus from isolated lysosome-rich fractions of cystinotic leukocytes. *J Biol Chem* 257:9570-9575, 1982.
3. TOWN M, JEAN G, CHERQUI S, et al: A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. *Nat Genet* 18:319-324, 1998.
4. ANIKSTER Y, LUCERO C, TOUCHMAN JW, et al: Identification and detection of the common 65-kb deletion breakpoint in the nephropathic cystinosis gene. *Mol Genet Metab* 66:111-116, 1999.
5. GAHL WA: Cystinosis coming of age. *Adv Paediatr* 33:95-126, 1986.
6. MANZ F, GRETZ N: Progression of chronic renal failure in a historical group of patients with nephropathic cystinosis. *Pediatr Nephrol* 8:466-471, 1994.
7. THEODOROPOULOS D, KRASNEWICH D, KAISER-KUPFER MI, et al: Classic nephropathic cystinosis as an adult disease. *JAMA* 270:2200-2204, 1993.
8. FILLER G, AMENDT P, von BREADOW MA, et al: Slowly deteriorating insulin secretion and C-peptide production characterizes diabetes mellitus in infantile cystinosis. *Eur J Pediatr* 157:738-742, 1998.
9. CHARNAS LR, LUCIANO CA, DALAKAS M, et al: Distal vacuolar myopathy in nephropathic cystinosis. *Ann Neurol* 35:181-188, 1994.
10. VAISBICH MH, FUJIMURA MD, KOCH VH, et al: *Complicações da Cistinose na Infância*, Anais do X Congresso Brasileiro de Nefrologia Pediátrica, 1999.
11. THOENE JG, OSHIMA RG, CRAWHALL JC, et al: Cystinosis: intracellular cystine depletion by aminothiols in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 58:180-189, 1976.
12. SCHNEIDER JÁ, CLARK KF, GREENE AA, et al: Recent advances in the treatment of cystinosis. *J Inherit Metab Dis* 18:387-397, 1995.
13. SOOHOO N, SCHNEIDER JÁ, KAPLAN RM: A cost-effectiveness analysis of the orphan drug cysteamine in the treatment of infantile cystinosis. *Med Decis Making* 17:193-198, 1997.
14. MARKELLO TC, BERNARDINI IM, GAHL WA: Improved renal function in children with cystinosis treated with cysteamine. *N Engl J Med* 328:1157-1162, 1993.
15. KIMONIS VE, TROENDLE J, ROSE SR, et al: Effects of early cysteamine therapy on thyroid function and growth in nephropathic cystinosis. *J Clin Endocrinol Metab* 80:3257-3261, 1995.
16. GAHL WA, KUEHL EM, IWATA F, et al: Corneal crystals in nephropathic cystinosis: natural history and treatment with cysteamine eyedrops. *Mol Genet Metab* 71:100-120, 2000.
17. JAIN S, KUWABARA T, GAHL WA, et al: Range of toxicity of topical cysteamine in rabbit eyes. *J Ocul Pharmacol* 4:127-131, 1988.
18. VAISBICH MH, MAGNANELLI AC, KOCH VH, et al: Resultados preliminares do uso de cisteamine em pacientes brasileiros portadores de cistinose nefropática. *J Bras Nefrol* 23:197-204, 2000.
19. RODRIGUEZ-SORIANO J: Bartter and related syndromes. The puzzle is almost solved. *Pediatr Nephrol* 12:315-327, 1998.
20. SIMON DB, BINDRA RS, NELSON-WILLIAMS C, et al: Mutations in the chloride channel ClC-Kb cause Bartter's syndrome type III. *Nat Genet* 17:171-178, 1997.
21. SIMON DB, KARET FE, HAMDAN JM, et al: Bartter's syndrome, hypokalaemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC2. *Nat Genet* 13:183-188, 1996.
22. SIMON DB, KARET FE, RODRIGUEZ-SORIANO J, et al: Genetic heterogeneity of Bartter's syndrome revealed by mutations in the K<sup>+</sup> channel, ROMK. *Nat Genet* 14:152-156, 1996.
23. SIMON DB, NELSON-WILLIAMS C, BIA MJ, et al: Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet* 12:24-30, 1996.
24. JECK N, REINALTER SC, HENNE T, et al: Hypokalemic salt-losing tubulopathy with chronic renal failure and sensorineural deafness (abstract). *Pediatrics* 108: E5, 2001.
25. RUDIN A: Bartter's syndrome. A review of 28 patients followed for 10 years. *Acta Med Scand* 224:165-171, 1988.
26. DILLON MJ, SHAH V, MITCHELL MD: Bartter's syndrome: ten cases in childhood. *Q J Med* 48:429-446, 1979.
27. RODRIGUEZ LAG, JICK H: Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 343:769-772, 1994.

## GLOMERULOSCLEROSE SEGMENTAR E FOCAL PRIMÁRIA NA INFÂNCIA

Olberes Vitor Braga de Andrade

Dino Martini Filho

Júlio Toporovski



### INTRODUÇÃO

A glomerulosclerose segmentar e focal (GESF) constitui lesão histológica renal característica, porém inespecífica, podendo apresentar caráter primário ou estar associada a diversas doenças sistêmicas. Atualmente, recai grande interesse por essa glomerulopatia condicionado pela sua importância etiológica como causa de insuficiência renal crônica (IRC), tanto em adultos como em crianças, e pelo risco significativo de recorrência pós-transplante renal. Além disso, a GESF diferencia-se da lesão histológica mínima (LHM – principal causa de síndrome nefrótica na infância) por vários motivos, entre os quais a ausência habitual de resposta à corticoterapia e a evolução freqüentemente tumultuosa, correspondendo a uma alta taxa de recidiva e descompensação da síndrome nefrótica. Outro aspecto desse interesse emergente decorre dos conhecimentos fisiopatológicos recentemente adquiridos e refinados, produtos da contribuição da genética, imunologia e biologia molecular. O grande volume de publicações a respeito dessa lesão histológica também vem de encontro ao aparente aumento progressivo da incidência da GESF. Na infância, inúmeros esquemas terapêuticos são propostos, demonstrando grande variabilidade em seus resultados. Revisaremos aspectos clínicos, histológicos e fatores prognósticos dessa intrigante glomerulopatia, principalmente na faixa pediátrica.

### EPIDEMIOLOGIA

Classicamente, a GESF é causa de síndrome nefrótica em 5 a 15% das crianças<sup>1-3</sup> e em 15 a 20%

nos adultos<sup>4-6</sup>. Estudos sistemáticos de biópsias renais seriadas entre as décadas de 70 e 90 têm demonstrado essa tendência de aumento, apresentando-se em alguns centros como o diagnóstico mais freqüente das glomerulopatias primárias em biópsias renais<sup>4,5,7-13</sup>. Apesar do aumento de doenças secundárias, tais como a nefropatia associada ao vírus da imunodeficiência adquirida, também vem-se demonstrando significativo aumento da GESF primária em crianças, podendo ser responsável por até 47% das biópsias renais em síndrome nefrótica idiopática<sup>14-16</sup>.

Na verdade, a freqüência da GESF apresenta uma grande variabilidade na literatura, situando-se entre 5 e 47%, dependendo da localização geográfica, da instituição em questão, da faixa etária considerada, do método de avaliação e do período da avaliação<sup>5,10,14,15,17-21</sup>. Existem dificuldades em se estabelecer a real freqüência da GESF em crianças. Em estágios precoces, a LHM e a GESF são praticamente indistinguíveis, incidindo na mesma faixa etária pediátrica, preferencialmente entre 2 e 7 anos de idade. Assim como na LHM, significativa proporção de pacientes com GESF (3 a 25%) também pode apresentar resposta à corticoterapia inicial<sup>22,23</sup>. A real incidência local é difícil de ser avaliada, devido à escassez de dados populacionais, sendo que a maioria dos relatos advém de registros de freqüência ambulatorial ou das biópsias renais dos setores de anatomia patológica. Em nosso meio, Cruz e Cruz (1996), em uma análise retrospectiva de 206 biópsias renais realizadas em adultos no período de 1985 a 1987 e de 1990 a 1993 no Hospital das Clínicas de São

Paulo, observaram GESF em 41,0 e 43,2% dos casos, respectivamente, seguida da glomerulopatia membranosa e da glomerulonefrite membranoproliferativa<sup>24</sup>. Outro relato, também da nefrologia de adultos do Hospital das Clínicas da FMUSP, em setembro de 2000, evidenciou a GESF como a principal glomerulopatia primária (29,5%) das biópsias renais de pacientes com idade superior a 14 anos em 20 anos de experiência<sup>25</sup>. Um estudo multicêntrico paulista em adultos observou a GESF em 25,5% dos casos, superada superficialmente pela glomerulopatia membranosa, responsável por 26,3% das biópsias renais<sup>26</sup>. Feltran et al. (1999), relatando um levantamento retrospectivo da incidência de glomerulopatias em biópsias renais de pacientes com idade inferior a 19 anos da UNIFESP-EPM, no período entre 1977 e 1999, observaram 64 casos de GESF, o que correspondeu a 8,79% dos achados anátomo-patológicos de todas as biópsias<sup>27</sup>.

No serviço de nefrologia pediátrica da Santa Casa de São Paulo, em um período de 23 anos, entre 1978 e 2000, obtivemos 20,5% de biópsias renais compatíveis com GESF primária em um universo de 895 glomerulopatias de 1.102 biópsias efetivas, sendo superada apenas pela LHM (40%)<sup>28</sup>. Provavelmente, esse número quanto à GESF é subestimado, já que em pediatria adotamos critérios restritivos para a realização de biópsia renal inicial em síndrome nefrótica, levando-se em conta a resposta à corticoterapia, além da faixa etária, entre outros dados clínico-laboratoriais. Entretanto, considerando 456 biópsias dos últimos 12 anos

(1989-2000), embora tenhamos observado uma tendência de aumento da frequência de GESF, esse dado ainda não se demonstrou significativo (Tabela 43.1).

Os casos secundários de GESF podem apresentar retaguarda epidemiológica nesse crescimento da incidência na literatura, devido ao aumento na utilização de drogas e de determinadas doenças infecto-contagiosas, como a nefropatia associada ao HIV. Entretanto, levando-se em conta a GESF primária, as explicações para tal observação não são satisfatórias. A especulação de uma maior eficácia atual na obtenção de amostras de tecido renal em biópsias renais ou o maior treinamento dos patologistas no reconhecimento precoce da GESF poderia contribuir para maior sensibilidade diagnóstica, porém, isso não pode ser comprovado<sup>5</sup>. Outro aspecto a ser considerado seria o aumento da identificação das variantes histológicas da GESF, porém esse conceito não é uniforme entre os diversos autores<sup>29</sup>. Outra especulação estaria ancorada em uma possível mudança da composição étnica populacional, já que por meio de inúmeros relatos se observa maior frequência da GESF idiopática e secundária ao HIV na raça negra<sup>4,30,31</sup>. No sul e sudeste dos EUA, o que se observa é um aumento proporcional de hispânicos e uma redução de caucasianos na década de 1990, permanecendo estável a população de afro-americanos<sup>15</sup>, restringindo a análise dessa possibilidade. Entretanto, Ingulli e Tejani (1991), observaram maior prevalência de GESF em crianças hispânicas e negras quando comparadas com

**Tabela 43.1** – Diagnóstico das principais glomerulopatias obtidas em 456 biópsias renais de crianças estratificadas em dois períodos: I – 1989 a 1994 e II – 1995 a 2000.

Diagnóstico	Períodos			p-valor I x II
	I – 1989 a 1994	II – 1995 a 2000	1989 a 2000	
Glomerulonefrite difusa aguda	26 (13,4)	52 (19,8)	78 (17,1)	0,021
Glomerulosclerose segmentar e focal	31 (15,9)	54 (20,6)	85 (18,6)	0,085
Lesão histológica mínima	80 (41,2)	108 (41,2)	188 (41,2)	0,500
Glomerulonefrite membranoproliferativa	7 (3,6)	10 (3,8)	17 (3,7)	0,500
Glomerulopatia membranosa	8 (4,1)	7 (2,6)	15 (3,2)	0,715
Outras	24 (12,3)	20 (7,6)	44 (9,6)	0,918
Glomerulopatias GNEEC	18 (9,2)	11 (4,1)	29 (6,3)	0,982
Total	194 (100,0)	262 (100,0)	456 (100,0)	

GNEEC = glomerulonefrite endo e extracapilar (crescentes).

as brancas<sup>32</sup>. Em nosso país, é difícil tal especulação, devido à grande miscigenação e às dificuldades de trabalhos populacionais. Em reavaliação de nossos dados, daqueles pacientes selecionados nos dois períodos em questão, isto é, de 1989 a 1994 e de 1995 a 2000, a porcentagem de negros e pardos foi de 37,5% e 38%, respectivamente, não se demonstrando um aumento proporcional desses pacientes<sup>28</sup>. A predisposição racial poderia estar ligada à condição genética de os indivíduos de raça negra apresentarem menor número de glomérulos e, em análise morfométrica, um tamanho glomerular aumentado proporcionalmente<sup>33</sup>. Especula-se também se fatores socioeconômicos poderiam estar ligados a essa predisposição. Esse vínculo parece mais forte nos portadores de nefropatia associada ao HIV<sup>34</sup>. Outra eventualidade seria um possível aumento da idade na ocorrência da GESF em crianças, porém os trabalhos demonstram distribuição etária média estável com o passar do tempo, embora Bonilla-Felix et al. (1999) tenham observado aumento da incidência da GESF em crianças com idade superior a 8 na sua casuística<sup>15</sup>. Em nossos dados, a média de idade nos dois períodos citados nos últimos 12 anos foi de 62,1 e 60,5 meses, respectivamente. Assim, ainda falta uma explicação convincente para os relatos de aumento da GESF na literatura.

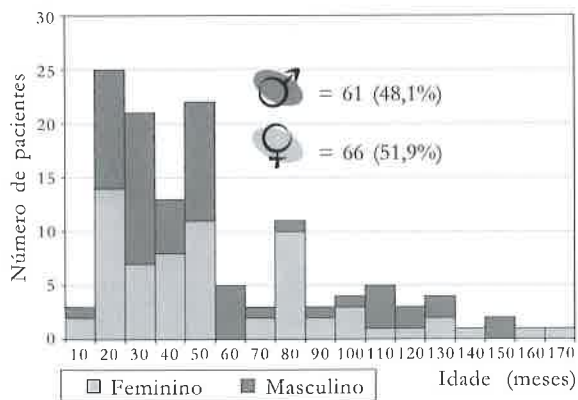
Em relação à idade, a faixa preferencial de acometimento das crianças com GESF varia de 2 a 7 anos, similar à LHM em nosso meio<sup>35</sup>. A média do início das manifestações clínicas em nosso material foi aos 4,6 anos, com mediana aos 3,7 anos (Fig. 43.1). Esses dados são, em geral, semelhantes aos da literatura, embora o Southwest Pediatric Nephrology Group em 1985 te-

nhá registrado uma média de 7,7 anos na apresentação clínica de 75 crianças com GESF<sup>36</sup>. Em nossa casuística, não houve prevalência quanto ao sexo, similar à maioria dos autores, embora exista relato de um maior acometimento no sexo masculino<sup>22</sup>. Quanto à cor, apesar da miscigenação, houve prevalência em brancos (67,7%) quando comparados com negros, pardos e amarelos (Tabela 43.2). Embora muitos trabalhos descrevam maior prevalência em negros e/ou hispânicos<sup>4,30,31,37</sup>, nem todos demonstram esse perfil, podendo ser indício de uma variabilidade demográfica ou regional<sup>36,38</sup>. Apesar do maior acometimento em brancos, os negros apresentaram pior prognóstico, com maior proporção de GESF maligna e de evolução para IRC.

**Tabela 43.2** – Características clínicas principais de 127 crianças portadoras de glomerulosclerose segmentar e focal primária.

Apresentação		Valores
Idade (meses)		55,5 + 36, 7*
	Variação	10 meses-14 anos
Tempo de seguimento (meses)		89,8 ± 55,4
	Variação	12 meses-18,7 anos
Sexo	Masculino	61 (48,1)
	Feminino	66 (51,9)
Cor	Branca	86 (67,7)
	Negra	17 (13,4)
	Parda	22 (17,3)
	Amarela	2 (1,6)
	Edema e SN	115 (90,5)
Manifestações iniciais para o diagnóstico	Síndrome nefrítica	4 (3,1)
	Síndrome mista	4 (3,1)
	Exame de rotina: hematúria ou proteinúria	4 (3,1)
Hipertensão arterial inicial presente		34 (26,8)
Antecedentes familiares de glomerulopatia		10 (7,8)

SN = síndrome nefrótica; ( ) = porcentagem; \*  $\bar{X} \pm DP$



**Figura 43.1** – Histograma da idade inicial das manifestações clínicas, estratificada de acordo com o sexo de 127 crianças portadoras de glomerulosclerose segmentar e focal idiopática do Departamento de Pediatria da Santa Casa de São Paulo. Idade inicial = 10 meses a 14 anos; média = 4,6 anos; mediana = 3,7 anos; moda = 2 anos.

Apesar de não existir uma uniformidade geográfica, a GESF é causa importante de IRC. O Registro Anual do Estudo Cooperativo de Transplante Renal Pediátrico Norte-Americano de 1995 (NAPRTCS) demonstrou a GESF em 11,6% dos 3.673 receptores de transplante renal, constituindo a principal glomerulopatia e a terceira causa geral de IRC, superada apenas pelas uropatias obstrutivas e pela hipoplasia/displasia renal<sup>39</sup>. Na Suécia, a GESF também representa a terceira glomerulopatia associada à IRC<sup>40</sup>. Em nosso ambulatório de crianças renais crônicas, também representa a terceira causa etio-

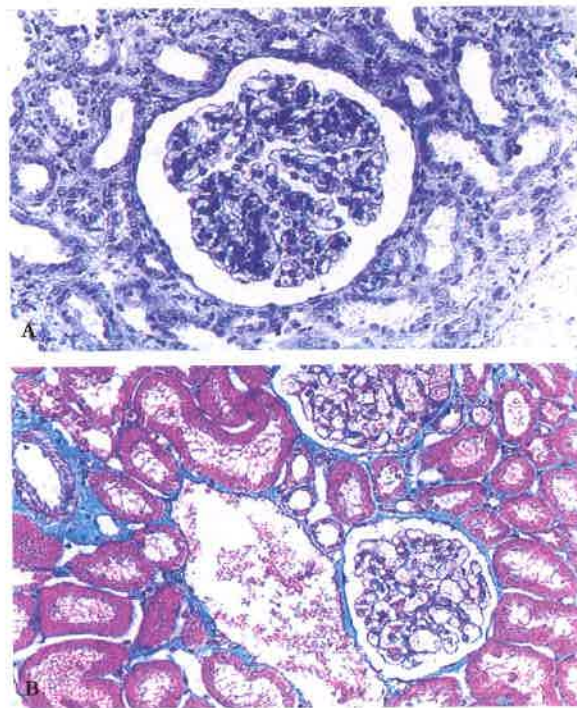
lógica de IRC, superada pela cicatriz pielonefrítica associada ao refluxo vesicoureteral e por outras malformações do trato urinário.

### GESF E PATOLOGIA

O achado histológico característico, porém não específico, é o comprometimento de esclerose focal (afetando alguns e não todos os glomérulos) e segmentar (afetando alguns e não todos os segmentos de um glomérulo)<sup>3</sup>. Classicamente, à microscopia óptica, o processo esclerótico é definido por colapso segmentar dos capilares glomerulares e aumento da matriz mesangial acelular, freqüentemente acompanhada por adesões entre o tufo capilar e a cápsula de Bowman, além de depósitos hialinos. A esclerose segmentar pode ser acompanhada por outros achados, tais como comprometimento tubulointersticial (em geral, focos de atrofia tubular e fibrose intersticial) e hiper celularidade mesangial, cujo significado prognóstico é variável e discutível. Em algumas biópsias, encontramos a presença de *foam cells*, células de citoplasma claro, tumefeito e finamente granuloso, apresentando aspecto xantogranulomatoso devido ao acúmulo de lípides em seu citoplasma. As lesões de esclerose nem sempre estão presentes, o que poderia corresponder, equivocadamente, a um diagnóstico de LHM. O aspecto histórico de síndrome nefrótica corticorresistente, faixa etária de apresentação, presença de hipertensão arterial, hematuria ou evolução clínico-laboratorial desfavorável nos leva à interpretação de um quadro de GESF.

A detecção de um único glomérulo envolvido, apresentando esclerose segmentar, já é suficiente para o diagnóstico de GESF, porém, como o processo é focal, amostras de biópsia renal podem ser insuficientes ou inconclusivas. Alguns autores demonstram que o aumento anormal do volume glomerular parece ser um indicador precoce do processo esclerótico. Assim, uma glomerulomegalia pronunciada em biópsia renal demonstrando achados clássicos de LHM poderia sugerir um estágio incipiente de GESF<sup>3,41</sup> (Fig. 43.2).

Paralelamente aos achados clássicos da esclerose segmentar e focal glomerular, dados morfológicos adicionais, ou mais apropriadamente variantes histológicas, têm sido incluídos na avaliação patológica da GESF primária: variante celular, variante colapsante, esclerose nodular, GESF com glomerulomegalia, diferentes graus de hiper celularidade mesangial (leve, moderada e acentuada) e presença de esclerose segmentar periférica em diferentes localizações dentro do glomérulo (vascular, tubular ou mista)<sup>3,8</sup>. Essas variantes parecem estar associadas e correlacionadas com dife-



**Figura 43.2** – Glomerulomegalia. Observe sob o mesmo aumento (320x) o volume glomerular em criança portadora de GESF. **A)** Tricrômico de Masson, comparado com o glomérulo normal. **B)** Tricrômico de Masson com verde-luz.

rentes processos fisiopatológicos e doenças específicas, o que poderia, de certa forma, demonstrar diferentes prognósticos com respostas terapêuticas diferentes<sup>8,42-44</sup>.

Na variante celular, os podócitos sobre o segmento lesado encontram-se hiperplasiados e edemaciados, simulando uma pseudocrescente que não se adere à cápsula de Bowman. Alguns autores admitem que não corresponderia de fato a uma variedade morfológica, representando, na verdade, um estágio precoce e de grande atividade da lesão clássica<sup>3,8</sup>. A variante colapsante caracteriza-se por redução e retração importante do tufo glomerular, espaço endocapilar e da membrana basal glomerular (MBG), além de edema das células epiteliais viscerais com reabsorção importante de proteínas<sup>3</sup>. Frequentemente é observada na nefropatia associada ao HIV, principalmente na raça negra, caracterizando-se por uma forma de síndrome nefrótica grave e com perda progressiva da função renal<sup>45</sup>. Na GESF primária, estudos clínico-patológicos associam essa variante com elevada corticorresistência e evolução mais rápida para IRC<sup>11</sup>. A variante nodular pode ser encontrada na nefropatia diabética<sup>3</sup>.

Na literatura, vários indicadores prognósticos relacionados aos dados histológicos têm sido sugeridos, tais como presença de proliferação mesangial, porcentagem de esclerose segmentar re-

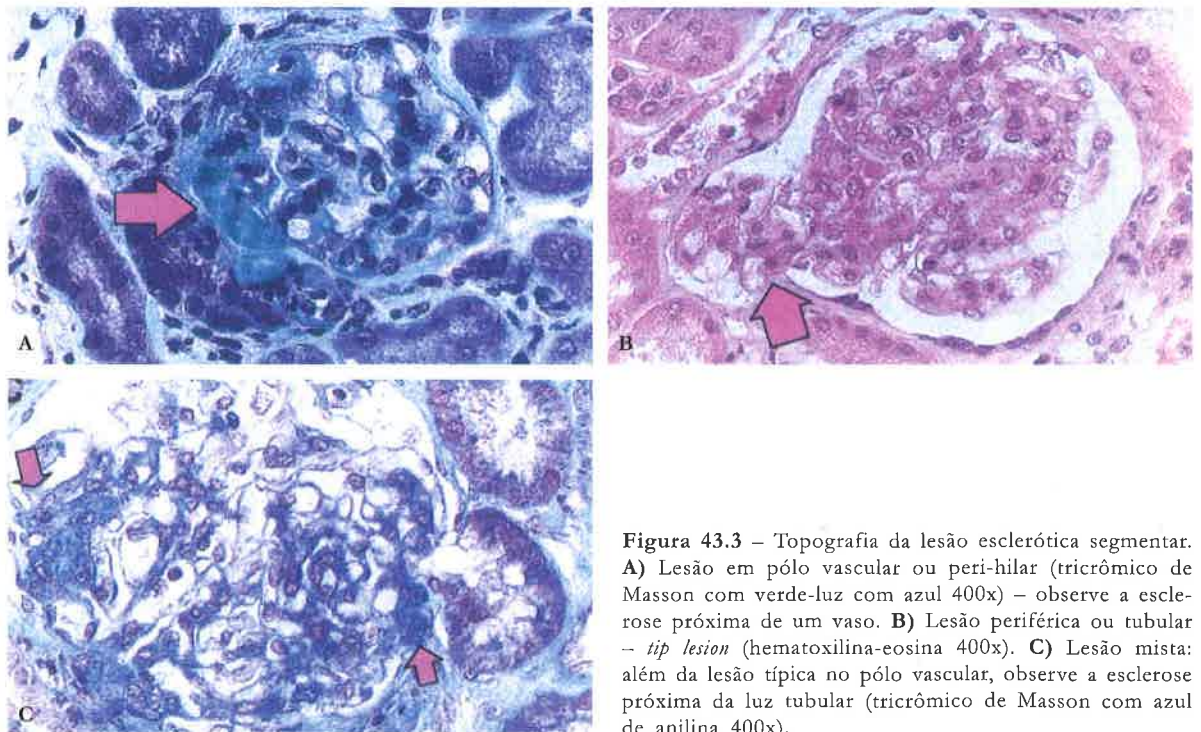
lacionada à esclerose global, presença ou não de hialinose segmentar e sua topografia glomerular, diagnóstico de GESF estabelecido na biópsia inicial ou somente em uma outra seqüencial (diagnóstico mais tardio), grau de comprometimento tubulointersticial ou vascular, entre outros<sup>46-52</sup>.

A hiperplasia mesangial pode ser observada em crianças com GESF em geral no início da doença, podendo apresentar ou não caráter transitório<sup>53</sup>. Schoeneman et al. (1978), analisando, retrospectivamente, 24 crianças portadoras de GESF com e sem proliferação mesangial, verificaram que o grupo de pacientes com proliferação mesangial acentuada apresentou tendência significativa para perda da função renal em um período médio de cinco anos de evolução<sup>50</sup>. Esses resultados poderiam indicar a participação e a importância do mesângio na evolução dessa glomerulopatia.

Em nosso meio, Martini Filho demonstrou que a presença de proliferação mesangial e fibrose intersticial em uma primeira biópsia estabelecida como LHM são aspectos histológicos iniciais sugestivos de GESF, confirmada em biópsia subsequente<sup>54</sup>. Entretanto, esses dados histológicos e particularmente a proliferação mesangial, quando relacionados ao prognóstico, permanecem inconclusivos em vários levantamentos, demonstrando uma grande variação na correlação ou não com a progressão para IRC<sup>36,42</sup>. Na avaliação dos nossos pacientes, não conseguimos correlacionar o grau de proliferação mesangial como fator prognóstico;

entretanto, a presença de proliferação mesangial intensa (classe 3) apresentou correlação direta com a presença de fibrose tubulointersticial no tecido renal.

Em adultos, a esclerose segmentar na GESF primária é mais freqüentemente observada na região peri-hilar ou próximo ao pólo vascular, enquanto em crianças, as lesões próximas ao pólo tubular em geral são mais comuns<sup>44,45</sup>. Esse tipo de lesão caracteriza-se por agregação e vacuolização dos podócitos, adesão da MBG à cápsula de Bowman, edema e células endocapilares espumosas no pólo tubular do glomérulo, também denominada esclerose periférica, tubular ou lesão de ponta – *tip lesion*<sup>45</sup> (Fig. 43.3). A evolução é caracterizada por hialinose e desenvolvimento da esclerose segmentar típica. O papel real dessa lesão, até o momento, é controverso<sup>55</sup>. Entretanto, na análise da topografia das lesões segmentares presentes em nossos pacientes, observamos prevalência de lesão vascular seguida por lesão periférica e mista. A presença da lesão mista na biópsia renal correlacionou-se significativamente com a perda de função renal final e fibrose no tecido renal em comparação com topografia de lesão vascular e tubular<sup>28</sup>. A topografia da lesão pode estar relacionada com o mecanismo fisiopatogênico da GESF, quando os modelos de ablação renal e hiperfiltração glomerular apresentariam predomínio vascular ou hilar, enquanto a presença de lesões periféricas ou tubulares como a *tip lesion*



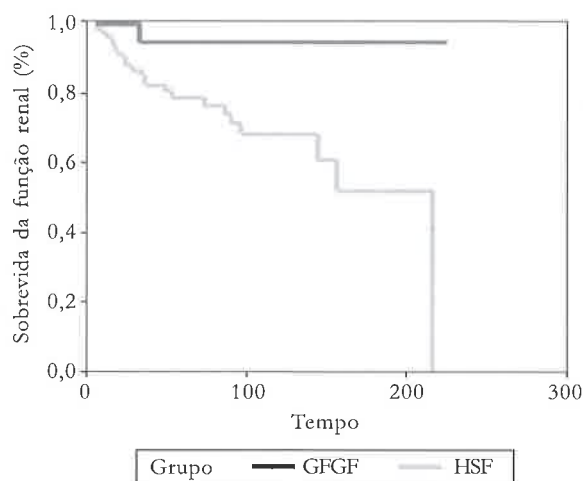
**Figura 43.3** – Topografia da lesão esclerótica segmentar. **A)** Lesão em pólo vascular ou peri-hilar (tricroômico de Masson com verde-luz com azul 400x) – observe a esclerose próxima de um vaso. **B)** Lesão periférica ou tubular – *tip lesion* (hematoxilina-eosina 400x). **C)** Lesão mista: além da lesão típica no pólo vascular, observe a esclerose próxima da luz tubular (tricroômico de Masson com azul de anilina 400x).



estaria relacionada com uma lesão inicial, apresentando potencialmente melhor prognóstico<sup>3,44,56</sup>. Embora existam relatos não confirmatórios, pacientes com *tip lesion* apresentariam bom prognóstico e remissão mais satisfatória com o uso da corticoterapia<sup>57,58</sup>. Considerando a presença da esclerose em ambos os pólos glomerulares na lesão mista, podemos especular um pior prognóstico nesses pacientes quando comparados com aqueles com comprometimento isolado do pólo vascular ou do pólo tubular.

Embora não exista uma uniformidade conceitual atual, alguns autores identificam dois padrões de comprometimento nos glomérulos comprometidos. Na hialinose segmentar e focal (HSF), as alterações são segmentares e limitadas a determinadas porções do tufo capilar. Na glomerulofibrose global e focal (GFGF), os tufos estão completamente fibrosados, encontrando-se glomérulos normais ao lado de outros completamente fibrosados, transformados em esférulas hialinas, não se evidenciando comprometimento glomerular segmentar. Nesse caso, existe comprometimento intersticial, caracterizado por faixas de fibrose envolvendo e atrofiando pequenos grupos de túbulos, em geral, situado na adjacência dos glomérulos esclerosados.

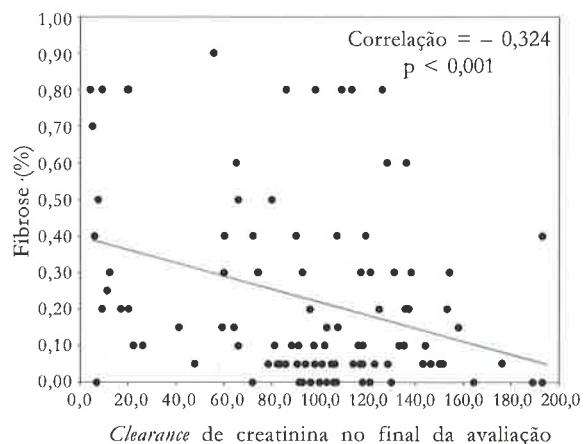
Em um total de 102 biópsias renais analisadas, a HSF detectada em 81 biópsias (79,4%) correlacionou-se com *clearance* médio de creatinina inferior e pior prognóstico quando comparada com 21 biópsias com GFGF (20,6%). A curva de sobrevivência da função renal demonstrou pior evolução estatisticamente significativa nos pacientes com HSF (Fig. 43.4). Aplicando-se uma análise multi-



**Figura 43.4** – Sobrevivência da função renal em 102 pacientes portadoras de GESF, estratificados conforme histologia de hialinose segmentar e focal (HSF) ou glomerulofibrose global e focal (GFGF). HSF = 81; GFGF = 21. Método de Kaplan-Meier. Teste Log-rank:  $p < 0,0001$ .

variada e considerando-se as demais variáveis histológicas, essa variante foi a que apresentou significância estatística. Discute-se o real significado da GFGF em casos de síndrome nefrótica idiopática, isto é, se a obsolescência glomerular de distribuição focal e de comprometimento intersticial seria uma variante da LHM ou um estágio da GESF<sup>6,59</sup>. Habib descreve a GFGF em cerca de 30% dos casos de GESF, observando um curso clínico menos grave nessa variante<sup>22</sup>. Outros autores demonstram melhor prognóstico e maior probabilidade de resposta terapêutica em pacientes portadores de GFGF quando comparados com HSF<sup>49</sup>. Em nossa casuística, a presença de GFGF também demonstrou um melhor prognóstico.

A fibrose intersticial e a atrofia tubular estão freqüentemente presentes na GESF e, aparentemente, são proporcionais ao comprometimento glomerular<sup>22,60</sup>. A intensidade da fibrose tubulointersticial foi um parâmetro prognóstico importante em nossos pacientes. O grau de fibrose tecidual correlacionou-se com pior função renal no final da evolução (Fig. 43.5), e maior intensidade nos pacientes corticorresistentes. Além disso, crianças negras e pardas apresentaram grau de fibrose significativamente elevada<sup>28</sup>. Na literatura, analisando os diferentes aspectos histológicos, a intensidade da fibrose parece ser um dos dados mais valorizados e constantes no prognóstico da doença<sup>3,61,62</sup>.



**Figura 43.5** – Correlação entre a porcentagem de fibrose na biópsia renal e *clearance* de creatinina final (CICr2) de 102 crianças portadoras de glomerulosclerose segmentar e focal.

## FISIOPATOGENIA

A patogênese da GESF não é bem conhecida. Devido à grande variedade de doenças e situações associadas, um grande leque se estabelece, de tal forma que se especula que a interação entre mecanismos e adaptações da hemodinâmica glomeru-

lar, hiperfiltração e modelos de redução do parênquima renal provoca, por meio de mediadores inflamatórios, um complexo mecanismo de progressão da fibrose renal e evolução da GESF<sup>64,65</sup>. Vários fatores etiopatogênicos, facilitadores ou moduladores da lesão e da fibrose, adicionados a uma predisposição genética, são evidenciados (presença de um fator circulante, participação de infecções virais, hipertensão arterial, hiperlipidemia ou dislipidemias, hipercoagulabilidade, proteinúria persistente, entre outros)<sup>66</sup>. Na GESF idiopática e nas nefropatias associadas ao HIV e à heroína, a lesão inicial recai na disfunção do podócito, objeto atual de estudo e pesquisa clínico-experimental intensa.

A GESF é mais comum em familiares do que na população geral, podendo ocorrer em gêmeos e trigêmeos<sup>67</sup>. Relatos demonstram associação com HLA e *loci* cromossômicos específicos, sugerindo padrões de herança autossômica dominante ou recessiva e probabilidade do polimorfismo genético, contribuindo para casos esporádicos de GESF<sup>68,69,70</sup>. A raça negra, e/ou descendentes de africanos, é mais acometida em comparação a outras raças, podendo também representar um risco para as formas malignas de GESF<sup>71-73</sup>.

Diversos autores, atualmente, destacam a importância do podócito no desenvolvimento da glomerulosclerose segmentar e focal<sup>74-78</sup>. O podócito que corresponde à célula epitelial visceral glomerular apresenta as seguintes propriedades relacionadas, sucintamente revisadas para a compreensão desse mecanismo:

- Está envolvido com várias funções glomerulares, tais como papel na manutenção da barreira de filtração glomerular, regulação do coeficiente de ultrafiltração, participação na remodelação, síntese da MBG, participação na biossíntese e na manutenção do suporte e arquitetura do tufo e dos capilares glomerulares. Todas essas funções complexas dependem de uma refinada arquitetura celular, de um elevado grau de diferenciação fenotípica e da íntima relação com o capilar glomerular<sup>74</sup>.
- Sua arquitetura celular pode ser representada estrutural e funcionalmente em três segmentos: corpo celular, processo principal ou primário e processos podais. Constitui-se em uma célula polarizada com um pequeno domínio situado na MBG e um domínio ápico-lateral maior correspondendo a 90% da superfície celular, situado no espaço urinário. Essa superfície ápico-lateral do podócito é coberta por uma espessa camada de glicocálix, contendo uma elevada carga aniônica. Apresenta um citoesqueleto altamente organizado localizado principalmente no corpo celular e no processo principal.

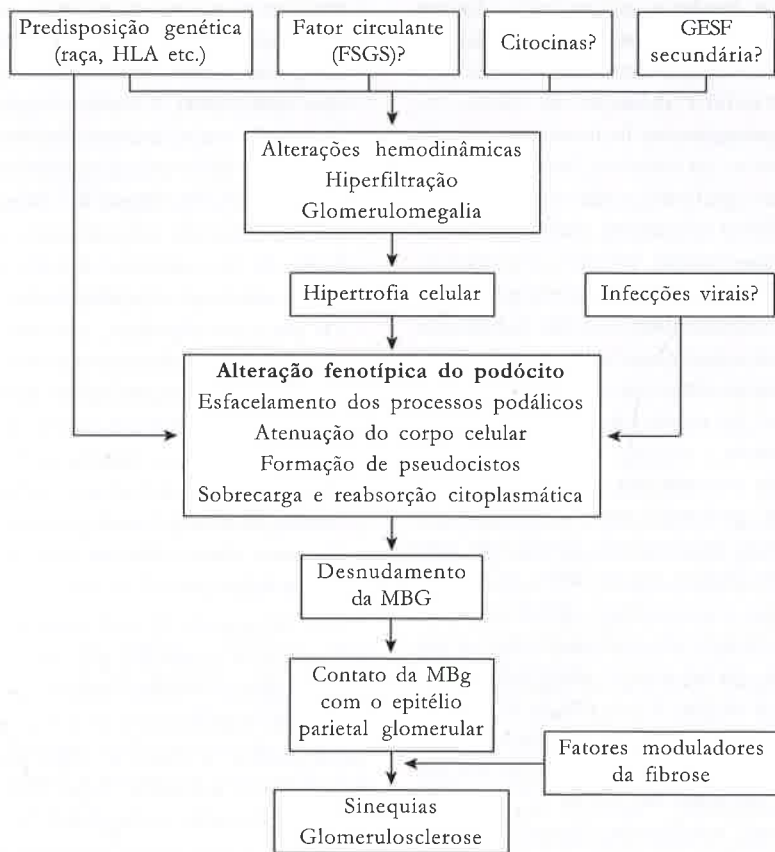
- Produz numerosas enzimas, as quais participam na degradação de vários peptídeos, apresentando atividade biológica celular. Sintetiza autacóides, endotelina e vários fatores de crescimento: fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), fator de crescimento básico do fibroblasto (bFGF), fator de crescimento do fibroblasto, fator de crescimento vascular endotelial, fator de crescimento ligado à heparina e fator de crescimento transformador  $\beta$  (TGF- $\beta$ ).
- Os processos podais, extensões digitiformes do podócito, apresentam um sistema contrátil bem desenvolvido, constituído por microfilamentos, contendo a-actina,  $\alpha$ -actina e miosina. Uma cadeia de proteínas liga-se aos filamentos de actina, através de integrinas (complexo alfa-3-beta-1-integrina) expressas pelo podócito, permitindo uma firme adesão dos processos podais à MBG adjacente.

A formação dessas estruturas celulares especializadas é regulada durante o desenvolvimento embrionário. Assim, existe uma maturação do podócito relacionada com a perda de atividade proliferativa e com a expressão progressiva de marcadores celulares específicos<sup>79</sup>. Esses marcadores presentes, associados à integridade citoesquelética e funcional, corresponderiam a um podócito fenotipicamente normal.

Apesar dessa elevada diferenciação, o podócito, durante o desenvolvimento embrionário, acaba perdendo sua capacidade de regeneração diante de uma agressão. Dessa forma, a célula epitelial visceral, uma vez comprometida por uma enfermidade ou um fator de agressão, não seria prontamente substituída por meio da proliferação de outras células não comprometidas, o que poderia acarretar uma disfunção e conseqüências desastrosas na biologia glomerular e na ultrafiltração<sup>74</sup>.

Em diversas glomerulopatias acompanhadas de proteinúria maciça, demonstram-se alterações ultra-estruturais dos podócitos. Várias evidências e alguns modelos experimentais têm demonstrado a progressão das lesões do podócito no desenvolvimento da GESF<sup>75-78</sup>. Assim, um ou mais fatores primários precipitantes, comentados anteriormente, poderiam representar um gatilho inicial para mudanças progressivas da estrutura do podócito, tornando-o incapaz de manter sua diferenciação fenotípica normal (Fig. 43.6).

Recentemente, vários autores vêm demonstrando a importância de doenças geneticamente determinadas na patogênese da proteinúria. Assim, formas familiares de GESF com evolução inexorável para IRC estão relacionadas com mutações genéticas variáveis e produção de proteínas



**Figura 43.6** – Fisiopatogenia esquemática da glomerulosclerose segmentar e focal idiopática. A alteração fenotípica do podócito promoveria a adesão da MBG ao epitélio parietal glomerular. Os fatores moduladores compreendem a hipertensão arterial, a proteinúria, as dislipidemias e os diversos fatores inflamatórios (AII, TGF- $\beta$ ), entre outros. FSGS = fator circulante da glomerulosclerose segmentar e focal; HLA = antígeno leucocitário humano; GESF = glomerulosclerose segmentar e focal; MBG = membrana basal glomerular.

ou estruturas defeituosas do podócito e/ou dos poros diafragmáticos da barreira de filtração glomerular, tais como nefrina e podocina<sup>80-82</sup>. Em nossos pacientes, caracterizamos antecedentes pessoais de glomerulopatia em 7,8%, sendo que em três crianças foi confirmada a presença de GESF, e em uma, a presença de síndrome nefrótica corticossensível. De outros dois pacientes irmãos, um era portador de LHM, enquanto outro de GESF. Vale a pena descrever que outros dois irmãos de cor negra, também não inclusos no trabalho, apresentaram síndrome nefrótica corticorresistente normocomplementêmica, um deles com perda de função renal, embora a biópsia renal não tenha demonstrado o diagnóstico definitivo de GESF. A frequência de familiares com glomerulopatias e GESF em portadores é mais elevada do que na população normal, podendo esse fato estar correlacionado com HLA ou diversos *loci* cromossômicos<sup>67-69,83-87</sup>.

### FATORES DE RISCO PARA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

Na literatura, diversos fatores estão relacionados com pior prognóstico em portadores de GESF, principalmente em adultos. Fatores genéticos parecem influenciar as manifestações e o curso da GESF. Adultos negros portadores de síndrome nefrótica apresentam maior acometimento de GESF quando comparados com caucasianos<sup>88</sup>. O declínio da função renal também pode ser mais rápido em crianças negras e hispânicas com GESF<sup>89</sup>. A presença entre as manifestações iniciais de síndrome nefrótica e creatinina sérica elevada parece estar relacionada com pior prognóstico<sup>61,62,90</sup>. Pacientes com proteinúria assintomática apresentam melhor prognóstico quando comparados com aqueles com síndrome nefrótica<sup>48</sup>. A resposta inicial ao corticóide relaciona-se geralmente com um melhor prognóstico<sup>22,91</sup>. Classicamente, a nefropatia associada ao HIV implica uma evolução des-

favorável<sup>34</sup>. A possibilidade de IRC parece mais elevada quanto maior o número de glomérulos envolvidos na biópsia renal<sup>49</sup>. A presença de fibrose ou alterações tubulointersticiais apresenta forte correlação com a perda da função renal, de tal forma que quanto maior a intensidade da fibrose maior a possibilidade de IRC<sup>62,63</sup>. Alguns autores demonstram correlação entre hiperplasia mesangial e pior prognóstico<sup>50</sup>. Embora com resultados não uniformes na literatura, vários trabalhos relacionam outros dados histológicos com evolução para IRC. Dessa forma, demonstra-se correlação de pior prognóstico com a localização no pólo vascular da lesão segmentar no tufo capilar<sup>56</sup>, variante colapsante<sup>11</sup> e alterações vasculares como arteriosclerose e hiperplasia muscular<sup>47</sup>.

Esses tópicos previamente relatados, relacionados à evolução desfavorável quanto à perda progressiva da função renal e às dificuldades de uma uniformidade terapêutica imunossupressora, realçam a importância de se estabelecer parâmetros diagnósticos clínicos, histológicos e possíveis fatores de risco para insuficiência renal crônica em pacientes com GESF. Os trabalhos na literatura internacional descrevem alguns aspectos clínicos e histológicos nem sempre consistentes, na maioria em adultos. Esses parâmetros podem ser úteis no direcionamento racional das terapias imunomoduladoras, levando-se em conta o benefício no controle da atividade da doença e os diversos efeitos colaterais potenciais a curto e a longo prazo.

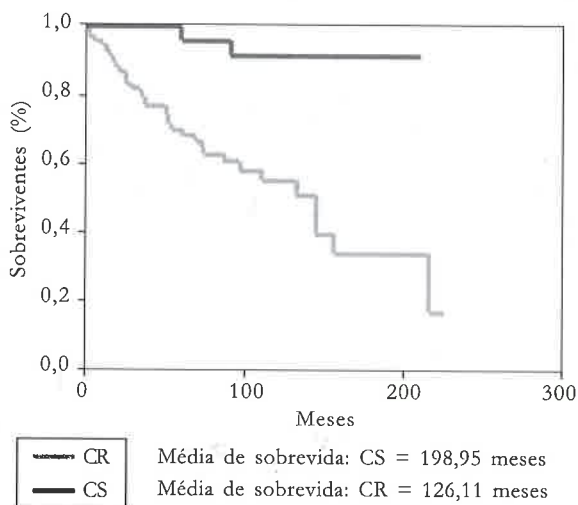
### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS

A grande maioria dos nossos pacientes apresentou manifestação inicial de síndrome nefrótica (90,5%), correspondendo ao encontrado na literatura (ver Tabela 43.2). Em quatro crianças (3,1%), exames de rotina evidenciando proteinúria e hematuria motivaram o diagnóstico, e em outras quatro, a manifestação clínico-laboratorial foi de síndrome nefrítica e nefrótica. Dos quatro pacientes com achado fortuito inicial de alteração urinária, somente um se encontrava em remissão no final da avaliação, enquanto os outros três evoluíram distintamente com proteinúria nefrótica, não-nefrótica e insuficiência renal, respectivamente. Dos pacientes com síndrome mista inicial, três evoluíram para IRC.

Diversos autores correlacionam a presença e a intensidade da proteinúria como um fator de lesão e agressão renal<sup>92-96</sup>. Entretanto, a presença inicial ou não de proteinúria nefrótica não corresponde necessariamente a uma diferença de prognóstico, dependendo talvez de outros fatores clí-

nico-histológicos e da própria manutenção desse perfil de proteinúria em sua evolução. Embora a proteinúria intensa e persistente apresente uma íntima relação etiofisiopatogênica com a produção de fibrose e GESF observada em nossos dados nos pacientes corticorresistentes, como comentado a seguir, não demonstramos diferença de sobrevida da função renal entre pacientes com proteinúria nefrótica e não-nefrótica na apresentação laboratorial inicial<sup>28</sup>. Os dados coletados não permitiram analisar com exatidão o tempo individual da proteinúria e sua relação evolutiva com o passar do tempo<sup>28</sup>. Devemos ressaltar que não necessariamente um paciente sem proteinúria nefrótica no início do quadro tenha apresentado esse padrão de forma uniforme no decorrer de sua evolução e vice-versa.

A resistência à corticoterapia inicial e consequentemente a manutenção da atividade da nefrose foram, indubitavelmente, um fator de prognóstico. Em nossa casuística, 32 (25,3%) pacientes de um total de 127 eram corticossensíveis, dado similar aos de Habib (1973)<sup>22</sup>, embora exista uma grande variabilidade na frequência de pacientes corticossensíveis com GESF<sup>23</sup>. Os pacientes corticossensíveis apresentaram melhor sobrevida da função renal quando comparados com os corticorresistentes (Fig. 43.7). Esse fato reproduz a opinião de muitos autores que estabelecem a resposta à corticoterapia ou à remissão completa como um dos melhores marcadores de bom prognóstico quanto à função renal<sup>38,97</sup>. Nas crianças corticorresistentes, observamos prevalência significativa de negros, fibrose tubulointersticial mais



**Figura 43.7** – Sobrevida da função renal, estratificando 127 portadores de glomeruloesclerose segmentar e focal primária em corticossensíveis e corticorresistentes. CR = corticorresistentes (n = 95); CS = corticossensíveis (n = 32). Método de Kaplan-Meier. Teste Log-rank: p < 0,001.

intensa na biópsia renal, maior proporção de GESF de caráter maligno e evolução notória para IRC. Embora a GESF apresente o estigma tradicional de uma doença resistente à corticoterapia, especialmente em adultos, vários relatos vêm demonstrando melhor prognóstico com cursos mais prolongados de corticóides<sup>98</sup>. Talvez uma condição genética facilitando ou não a sensibilidade da resposta de receptores celulares à ação celular do corticóide possa estabelecer essas diferenças. Entretanto, Tsunoda et al. (1996) não conseguiram estabelecer *downregulation* de receptores de glicocorticóide em crianças nefróticas corticorresistentes<sup>99</sup>.

Em 19 pacientes, caracterizamos “GESF de caráter maligno” (GESF-M), ou seja, pacientes que evoluíram com IRC em menos de 30 meses do diagnóstico<sup>47</sup>. Comparados com os 108 sem evolução maligna, observamos uma idade mais tardia ao início dos sintomas, maior proporção de negros e pardos, maior proporção de colesterolemia acima de 500mg/dL e de corticorresistência (100% dos casos)<sup>28</sup>. Devido ao fato de esses pacientes apresentarem elevada recorrência no pós-transplante renal, a caracterização dessa variedade adquire importância. Registramos somente um caso de recorrência pós-transplante renal em um total de 11 transplantados com GESF primária, o qual apresentava caráter de GESF-M. O maior problema foi a rejeição crônica, caracterizada em cinco pacientes. Além de uma monitorização clínico-laboratorial mais próxima, permanece em discussão o emprego de terapêutica imunossupressora mais agressiva, assim como critérios particulares, quanto ao manuseio do transplante renal nesses pacientes<sup>100</sup>.

Classicamente, os pacientes portadores de GESF, quando comparados com aqueles com LHM, apresentam prevalência de hipertensão arterial, hematúria microscópica e redução da função renal. Além disso, a GESF caracteriza-se pela possibilidade potencial evolutiva para insuficiência renal crônica e recorrência pós-transplante renal<sup>32</sup>.

A presença de hipertensão arterial ao diagnóstico (HAIN) pode ser evidenciada em 30 a 50% das crianças com GESF<sup>36,101,102</sup>. Observamos HAIN em 26,8% dos nossos pacientes, estando presente em 34,6% no final da avaliação, denotando um incremento à medida que a função renal tenha declinado. Dessa forma, esteve presente em 79,4% dos pacientes com insuficiência renal crônica. Assim, notamos uma correlação entre a presença de HAIN e a evolução com perda de função renal, de tal forma que uma criança com HAIN apresenta risco 3,8 vezes maior (*odds ratio*) de perda de função renal final quando comparada com outra criança portadora de GESF normotensa. Esses achados são concordantes com Newman et al.

(1976), em adultos com GESF<sup>103</sup>, porém nem todos os trabalhos demonstram significância prognóstica da HAIN<sup>29,62,91,104</sup>. A hipertensão arterial no final da avaliação também apresentou correlação significativa com a perda de função renal no final da avaliação<sup>28</sup>.

Hematúria esteve presente em 38,6% no início do quadro, estabelecendo-se em 48% dos casos no seguimento. Não conseguimos estabelecer correlação estatística entre a presença de hematuria nos primeiros exames laboratoriais com a progressão da função renal, grau de proliferação mesangial ou fibrose tecidual. Wehrmann et al. (1990) e Rydel et al. (1995) também não estabeleceram essa correlação prognóstica<sup>62,91</sup>.

Quanto à evolução da função renal, o tempo médio de sua sobrevida nos 127 pacientes foi de 151,5 meses (Fig. 43.8). Em nosso estudo, a função renal reduzida ao diagnóstico inicial (considerada *clearance* de Cr  $\leq 70\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ) demonstrou correlação significativa com a evolução para IRC. Dessa forma, crianças portadoras de GESF com *clearance* de Cr  $\leq 70\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  apresentaram 2,1 vezes mais risco de evolução para IRC comparadas com aquelas com função renal inicialmente preservada. Resultados similares foram obtidos por Velosa et al. (1983), Wehrmann et al. (1990) e Chitalia et al. (1999)<sup>61-63</sup>. Na tabela 43.3, podemos analisar os principais aspectos diferenciais entre as crianças que evoluíram ou não para insuficiência renal crônica.

Uma avaliação dos níveis de colesterolemia em 100 adultos nefróticos demonstrou 87% dos pacientes com valores acima de 200mg/dL, 53% acima de 300mg/dL e 25% acima de 400mg/dL<sup>105</sup>. Uma análise mais detalhada dos níveis de colesterolemia no trabalho de Brown et al. (1978)<sup>47</sup>, a

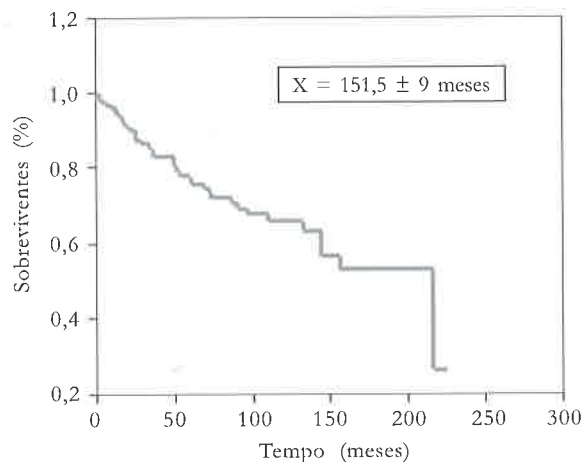


Figura 43.8 – Curva de sobrevida da função renal em 127 crianças portadoras de glomeruloseclerose segmentar e focal primária. Método de Kaplan-Meier.

**Tabela 43.3** – Dados comparativos entre portadores de glomerulosclerose segmentar e focal primária que evoluíram ou não com perda de função renal no final da avaliação (N total = 127).

		Evolução	
		IRC	Sem IRC
N		39 (30,7)	88 (69,3)
Idade inicial (meses)		68,3 ± 38,5	49,9 ± 34,6*
Sexo	Masculino	17 (43,6)	44 (50,0)
	Feminino	22 (56,4)	44 (50,0)
Cor	Branca	17 (43,6)	69 (78,4)*
	Negra	12 (30,8)	5 (5,0)*
	Parda	10 (25,6)	12 (13,6)
	Amarela	0 (0,0)	2 (2,3)
Clearance creatinina ≤ 70mL/min/1,73m <sup>2</sup> a entrada		12 (30,8)	10 (11,4)*
Hipertensão arterial na entrada		18 (46,2)	16 (18,2)*
Proteinúria nefrótica na entrada		33 (84,6)	73 (83,0)
Hipertensão arterial no final da avaliação		31 (79,4)	12 (14,6)*
Corticorresistentes		38 (97,4)	57 (64,8)*
GESF maligna		19 (48,7)	0 (0,0)*
Fibrose tubulointersticial (média em %)		0,378	0,178**
Óbito		7 (17,9)	0 (0,0)*

( ) = porcentagem. \* Diferença ao nível de 0,05. \*\* p < 0,001.

respeito dos pacientes com GESF de evolução maligna, revela uma média de 852mg/dL, apresentando-se 80% dos casos com valores acima de 500mg/dL. Em nossos pacientes, a hipercolesterolemia, quando presente e particularmente quando acima de 500mg/dL no início do diagnóstico (COL1), demonstrou-se mais prevalente naqueles pacientes com GESF-M. Constatamos também correlação prognóstica de COL1 > 500mg/dL com perda da função renal na evolução e com grau de fibrose na biópsia renal<sup>28</sup>. Além da relação com a aterogênese, cada dia mais se valoriza o papel da hiperlipidemia e das dislipidemias na progressão da doença renal. Permanece em aberto a efetividade ou não da manipulação dietética ou da utilização de drogas redutoras ou moduladoras do colesterol e frações na prevenção da perda da função renal nesses pacientes<sup>106</sup>.

### TERAPÊUTICA

Embora descrita na literatura, a remissão espontânea na GESF é um evento raro<sup>38,91,98</sup>. A persistência da atividade da doença, além do corolário de

complicações relacionadas ao paciente nefrótico, sugere uma evolução natural insatisfatória<sup>1,38,48</sup>. Antes do advento dos imunossuppressores e do avanço na aquisição dos antimicrobianos, a morbidade e a mortalidade eram elevadas. Nesse sentido, a abordagem terapêutica deve ser estabelecida, visando a remissão da doença, controle dos eventos relacionados à sua progressão (proteinúria, hipertensão arterial, alterações do metabolismo lipídico, hormonal e eletrolítico) e prevenção das potenciais infecções.

O tratamento da GESF é um dos principais desafios clínicos ao nefrologista pediátrico. Devido à tradicional baixa resposta à corticoterapia, com apenas cerca de 15% de remissão clássica, e ao grande risco de evolução para IRC terminal, é de esperar uma grande heterogeneidade terapêutica<sup>107</sup>. Até o momento, nenhum estudo sistematizado tem mostrado eficácia significativa; entretanto, estudos não-controlados têm demonstrado que terapias prolongadas com metilprednisolona combinada com um agente alquilante ou a utilização isolada de ciclosporina A poderiam levar a resultados satisfatórios<sup>108-110</sup>.

Em nosso estudo retrospectivo, observamos um grande número de pacientes que receberam esquemas terapêuticos isolados ou associados cronologicamente. A análise global desses esquemas, em uma primeira visão, demonstra superioridade na utilização de ciclosporina A e do esquema de Mendoza adaptado<sup>108</sup>, determinando remissão final e específica atribuída à terapêutica em 32% e 29%, respectivamente (Tabela 43.4). Embora a ciclofosfamida tenha contribuído com somente 18% dos casos de remissão final específica, a utilização em nossas crianças determinou remissão sustentada proporcionalmente em maior número de pacientes (30%). Entretanto, várias observações devem ser feitas. A utilização de ciclosporina A e do esquema de Mendoza é relativamente recente, podendo existir, por esse motivo, maior número de pacientes sob remissão final específica atribuída ao tratamento. Nesse sentido, a ciclofosfamida leva desvantagem por estar sendo utilizada há mais tempo. Necessitamos também ponderar os potenciais efeitos colaterais e as dificuldades no emprego das drogas e dos esquemas. Dessa forma, a ciclosporina A, embora de eficácia comprovada<sup>109-111</sup>, apresenta potencial toxicidade, obrigando a monitorização sérica freqüente e biópsias renais seriadas. O esquema de Mendoza é longo e muitas vezes de baixa reprodutividade, sendo que os efeitos tóxicos da corticoterapia também são potenciais<sup>37</sup>. Uma análise retrospectiva de Burgess (1999), aplicando princípios de medicina baseada em evi-

**Tabela 43.4** – Caracterização de diversas modalidades terapêuticas empregadas em 127 portadores de GESF e resposta clínico-laboratorial obtida.

Esquema terapêutico	Número de pacientes	Remissão	Remissão sustentada (> 12 meses)	Tempo médio de remissão (meses)	Remissão final específica da terapêutica	Tempo de seguimento médio (meses)
Captopril	21 (14,2)	3 (14,2)	2 (9,5)	32,0	1 (4,7)	94,5
Ciclofosfamida	96 (75,5)	38 (39,5)	29 (30,2)	41,8	18 (18,7)	92,7
Ciclosporina A	25 (19,6)	13 (52,0)	5 (20,0)	9,3	8 (32,0)	93,4
Clorambucil	20 (15,7)	4 (20,0)	1 (5,0)	11,5	1 (5,0)	84,5
Mendoza adaptado	31 (24,4)	11 (35,5)	5 (16,1)	11,4	9 (29,0)	76,0
Pulsoterapia clássica	67 (52,7)	16 (23,9)	9 (13,4)	23,1	2 (2,9)	94,5

( ) = porcentagem.

Remissão final específica da terapêutica refere-se quando na última avaliação do paciente aquela determinada terapêutica era a responsável pela remissão.

dências em adultos, demonstrou que o tratamento inicial com corticoterapia deve ser considerado em todos os pacientes com GESF, com redução progressiva somente após três meses, visto que a remissão, quando presente, foi relacionada com altas doses de corticóide<sup>112</sup>. Outra consideração foi de que a ciclosporina A pode ser efetiva na redução da proteinúria, embora a recidiva após sua interrupção tenha sido relativamente comum. Nesse mesmo trabalho, recomendou-se que a utilização de agentes alquilantes, tais como ciclofosfamida ou clorambucil, pode ser considerada como terapêutica de segunda linha em adultos, embora sem evidências totalmente conclusivas.

Um dado interessante observado em nossa casuística é que a resposta prévia ao corticóide, ou seja, a condição de corticossensibilidade poderia ser um fator facilitador ou um marcador da remissão por outros esquemas terapêuticos. Dessa forma, observamos valores significativos de corticossensíveis quando comparados com os corticorresistentes naqueles pacientes que entraram em remissão com ciclofosfamida, pulsoterapia clássica e esquema de Mendoza adaptado<sup>28</sup>.

Outros esquemas terapêuticos na GESF, tais como azatioprina, micofenolato mofetil, tacrolimus, perfloxacina e vitamina E continuam indefinidos e de uso restrito<sup>113</sup>.

De forma geral, obtivemos, no final de um longo acompanhamento, 40% de remissão final (Tabela 43.5), sendo que somente 30,6% evoluíram com perda da função renal. Esses dados reforçam a necessidade da importância de estudos de análise multicêntrica, quando a análise de um número consistente de pacientes auxilia na caracterização do perfil evolutivo e da resposta aos diversos esquemas terapêuticos empregados.

**Tabela 43.5** – Evolução e situação geral de 127 crianças portadoras de glomerulosclerose segmentar e focal primária no final da avaliação.

	Pacientes
Remissão final	51 (40,1)
Preteinúria não-nefrótica sem perda da função renal	20 (15,7)
Proteinúria nefrótica sem perda da função renal	17 (13,3)*
Insuficiência renal crônica	14 (11,0)++
Insuficiência renal crônica terminal (IRCT)	25 (19,6)**
Total	127 (100,0)

Obs.: Óbito ocorreu em sete pacientes com IRCT até o final da avaliação e em um dos transplantados, posteriormente. Tempo de seguimento médio: 151,5 meses.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BEAUFILS H, ALPHONSE JC, GUEDON J, et al: Focal glomerulosclerosis: natural history and treatment. A report of 70 cases. *Nephron*, 21:75-85, 1978.
2. INTERNATIONAL STUDY OF KIDNEY DISEASE IN CHILDREN: Primary nephrotic syndrome in children: clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. *Kidney Int* 20:765-771, 1981.
3. ICHIKAWA I, FOGO A: Focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 10:374-391, 1996.
4. HAAS M, SPARGO BH, COVENTRY S: Increasing incidence of focal segmental glomerulosclerosis among adult nephropathies: a 20-year renal biopsy study. *Am J Kidney Dis* 26:740-750, 1995.
5. HAAS M, MEEHAN SM, KARRISON TG, et al: Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis* 30:621-631, 1997.
6. GLASSOCK RJ, ADLER SG, WARD HJ, et al: Primary glomerular diseases, in *Brenner and Rector's. The Kidney* (5<sup>th</sup> ed), edited by Philadelphia, WB Saunders Co, 1996, pp 1182-1179.

7. BARISONI L, D'AGATI V: The changing epidemiology of focal segmental glomerulosclerosis in New York City. *Mod Pathol* 7:156A-158A, 1994.
8. D'AGATI V: The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 46:1223-1241, 1994.
9. CAMERON JS: The enigma of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 50(Suppl 57):S119-S131, 1996.
10. MITWALLI AH, AL WAKEEL JS, AL MOHAYA SS, et al: Pattern of glomerular disease in Saudi Arabia. *Am J Kidney Dis* 27:797-802, 1996.
11. VALERI A, BARISONI L, APPEL G, et al: Idiopathic collapsing focal segmental glomerulosclerosis: a clinicopathologic study. *Kidney Int* 50:1734-1746, 1996.
12. KORBET SM: Primary focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 9:1333-1340, 1998.
13. SRIVASTAVA T: High incidence of focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* 13:13-18, 1999.
14. BONILLA-FELIX M, PARRA CL, FERRIS M, et al: Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) in children with idiopathic nephrotic syndrome (NS): is the incidence increasing? *J Am Soc Nephrol* 8:82A-90A, 1997.
15. BONILLA-FELIX M, PARRA C, DAJANI T, et al: Changing patterns in the histopathology of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 55:1885-1890, 1999.
16. GULATI S, SHARMA AP, SHARMA RK, et al: Changing trends in histopathology in childhood nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 34:646-650, 1999.
17. CHURG J, HABIB R, WHITE RHR: Pathology of the nephrotic syndrome in children. *Lancet* 1:1299-1302, 1970.
18. WHITE RHR, GLASGOW EF, MILLS RJ: Clinicopathological study of nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 1:1353-1359, 1970.
19. BHIMMA R, COOVADIA HM, ADHIKARI M: Nephrotic syndrome in South African children: changing perspectives over 20 years. *Pediatr Nephrol* 11:429-434, 1997.
20. SCHENA FP: Survey of the Italian Registry of Renal Biopsies. Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. *Nephrol Dial Transplant* 12:418-426, 1997.
21. HEAF J, LOKKEGAARD H, LARSEN S: The epidemiology and prognosis of glomerulonephritis in Denmark 1985-1997. *Nephrol Dial Transplant* 14:1889-1897, 1999.
22. HABIB R: Focal glomerular sclerosis. *Kidney Int* 4:355-361, 1973.
23. NIAUDET P: Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology* (4<sup>th</sup> ed), edited by Barratt TM, Avner ED, Harmon WE, Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, pp 749-763.
24. CRUZ HMM, CRUZ J: Prevalence of adult primary glomerular diseases: retrospective analysis of 206 kidney biopsies (1990-1993). In the Nephrology Division, University of São Paulo, Brazil. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo* 51:3-6, 1996.
25. OLIVEIRA MB, ROMÃO Jr JE, SALDANHA LB, et al: Glomerulopatias primárias no HC-FMUSP: 20 anos de biópsias renais, in: *XX Congresso Brasileiro de Nefrologia*, Natal-RN, 2000, pp 49.
26. MALAFRONTE P, ALVES MAR, BARROS RT, et al: Registro Paulista de Glomerulopatias: análise preliminar de um estudo multicêntrico, in: *XX Congresso Brasileiro de Nefrologia*, Natal-RN, 2000, pp 16.
27. FELTRAN LA, CANÇADO MA, MOURA LAR, et al: Incidência de alterações glomerulares em biópsias renais de crianças, in: *X Congresso Brasileiro de Nefrologia Pediátrica*, Guarujá - SP, 1999.
28. ANDRADE OVB: Glomeruloesclerose segmentar e focal idiopática na infância. Aspectos clínicos, histológicos e fatores de risco para insuficiência renal crônica. Tese de Doutorado, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo São Paulo, 2001.
29. KORBET SM: Clinical picture and outcome of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 14(Suppl 3):68-73, 1999.
30. POINTIER PJ, PATEL TG: Racial differences in the prevalence and presentation of glomerular disease in adults. *Clin Nephrol* 42:79-84, 1994.
31. JENNETTE JC, FALK RJ: Diagnosis and management of glomerular diseases. *Med Clin North Am* 81:653-677, 1997.
32. INGULLI E, TEJANI A: Focal segmental glomerulosclerosis in children. *Curr Opin Pediatr* 7:176-181, 1995.
33. PESCE C, SCHMIDT K, FOGO A, et al: Glomerular size and the incidence of renal disease in African Americans and Caucasians. *J Nephrol* 7:355-356, 1994.
34. D'AGATI V, APPEL GB: HIV infection and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 8:138-152, 1997.
35. MELLO VR, BREZOLIN NL, TOPOROVSKI J: Síndrome nefrótica por lesões mínimas, em *Nefrologia Pediátrica*, editado por Toporovski J, Mello Vr, Perrone HC, Martini P<sup>o</sup> D, Sarvier, São Paulo, 1991, pp 112-122.
36. SOUTHWEST PEDIATRIC NEPHROLOGY STUDY GROUP: Focal segmental glomerulosclerosis in children with idiopathic nephrotic syndrome. A report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Kidney Int* 27:442-449, 1985.
37. INGULLI E, TEJANI A: Racial differences in the incidence and renal outcome of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *Pediatr Nephrol* 5:393-397, 1991.
38. CATTRAN DC, RAO P: Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 32:72-79, 1988.
39. WARADY BA, HÉBERT D, SULLIVAN EK, et al: Renal transplantation, chronic dialysis, and chronic renal insufficiency in children and adolescents. The 1995 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 11:49-64, 1997.
40. ESBJÖRNER E, BERG U, HANSSON S: Epidemiology of chronic renal failure in children: a report from Sweden 1986-1994. *Pediatr Nephrol* 11:438-442, 1997.
41. FOGO A, HAWKINS EP, BERRY PL, et al: Glomerular hypertrophy in minimal change disease predicts subsequent progression to focal glomerular sclerosis. *Kidney Int* 38:115-123, 1990.
42. YOSHIKAWA N, ITO H, AKAMATSU R, et al: Focal segmental glomerulosclerosis with and without nephrotic syndrome in children. *J Pediatr* 109:65-70, 1986.
43. SCHWARTZ MM, KORBET SM: Primary focal segmental glomerulosclerosis: pathology, histological variants, and pathogenesis. *Am J Kidney Dis* 38:874-883, 1993.
44. FOGO A, GLICK AD, HORN SL, et al: Is focal segmental glomerulosclerosis really focal? Distribution of lesions in adults and children. *Kidney Int* 47:1690-1696, 1995.
45. NOËL LH: Morphological features of primary focal and segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 14(Suppl 3):53-57, 1999.
46. HYMAN LR, BURKHOLDER PM: Focal sclerosing glomerulonephropathy with segmental hyalinosis. A clinicopathologic analysis. *Lab Invest* 28:533-544, 1973.
47. BROWN CB, CAMERON JS, TURNER DR, et al: Focal segmental glomerulosclerosis with rapid decline in renal function ("malignant FSGS"). *Clin Nephrol* 10:51-61, 1978.
48. CAMERON JS, TURNER DR, OGG CS, et al: The long-term prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 10:213-219, 1978.
49. ELLIS D, KAPUR S, ANTONOVYCH T, et al: Focal glomerulosclerosis in children: correlation of histology with prognosis. *J Pediatr* 93:762-768, 1978.
50. SCHOENEMAN MJ, BENNETT B, GRIFFER I: The natural history of focal segmental glomerulosclerosis with and without mesangial hypercellularity in children. *Clin Nephrol* 9:45-54, 1978.



51. GROUPE WF: Relapsing nephrotic syndrome in childhood. *Kidney Int* 16:75-85, 1979.
52. ARBUS GS, POUCELL S, BACHEYE GS, et al: Focal segmental glomerulosclerosis with idiopathic nephrotic syndrome: three types of clinical responses. *J Pediatr* 101:40-45, 1982.
53. WALDHERR R, GUBLER MC, LEVY M, et al: The significance of pure diffuse mesangial proliferation in idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 10:171-179, 1978.
54. MARTINI FILHO D: Síndrome nefrótica primária em crianças: estudo anátomo-clínico de casos com lesão histológica mínima e lesão esclerosante focal, São Paulo, 1984 (Tese de Mestrado, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).
55. HUPPES W, HENE RJ, KOOIKER C: The glomerular tip lesion: a distinct entity or not. *J Pathol* 154:187-190, 1988.
56. ITO H, YOSHIKAWA N, AOZAI F, et al: Twenty-seven children with focal segmental glomerulosclerosis: correlation between the segmental location of the glomerular lesions and prognosis. *Clin Nephrol* 22:9-16, 1984.
57. HOGAN-MOULTON AE, HOGAN SL, FALK RJ, et al: Glomerular tip lesion (GTL): clinical features, response to corticosteroids and comparison to focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). *J Am Soc Nephrol* 8:87A-91A, 1997.
58. OLSON JL, SCHARTZ MM: The nephrotic syndrome: minimal change disease, focal segmental glomerulosclerosis and miscellaneous causes, in *Heptinstall's Pathology of the Kidney* (5<sup>th</sup> ed), edited by Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1998, pp 187-257.
59. QUERFELD U, WALDHERR R, SCHARER K: The significance of focal global sclerosis in idiopathic nephrotic syndrome. Long-term clinical observations. *Acta Paediatr Scand* 74:913-919, 1985.
60. JENIS EH, TEICHMAN S, BRIGGS WA: Focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Med* 57:695-705, 1974.
61. VELOSA JA, HOLLEY KE, TORRES VE, et al: Significance of proteinuria on the outcome of renal function in patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Mayo Clin Proc* 58:568-577, 1983.
62. WEHRMANN M, BOHLE A, HELD H, et al: Long-term prognosis of focal sclerosing glomerulonephritis. An analysis of 250 cases with particular regard to tubulointerstitial changes. *Clin Nephrol* 33:115-122, 1990.
63. CHITALIA VP, WELLS E, ROBSON RA, et al: Predicting renal survival in primary glomerulosclerosis from the time of presentation. *Kidney Int* 56:2236-2242, 1999.
64. REMUZZI G, BERTANI T: Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int* 38:384-394, 1990.
65. EDDY AA: Molecular basis of renal fibrosis. *Pediatr Nephrol* 15:290-301, 2000.
66. FOGO AB: Progression and potential regression of glomerulosclerosis. *Kidney Int* 59:804-819, 2001.
67. FAUBERT PF, PORUSH JG: Familial focal segmental glomerulosclerosis: nine cases in four families and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 30:265-270, 1997.
68. CONLON PJ, BUTTERLY D, ALBERS F, et al: Clinical and pathologic features of familial focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 26:34-40, 1995.
69. MATHIS BJ, KIM SH, CALABRESE K, et al: A locus for inherited focal segmental glomerulosclerosis maps to chromosome 19q13. *Kidney Int* 53:282-286, 1998.
70. TSUKAGUCHI H, YAGER H, DAWBORN J, et al: A locus for adolescent and adult onset familial focal segmental glomerulosclerosis on chromosome 1q25-31. *J Am Soc Nephrol* 11:1674-1680, 2000.
71. BAKIR AA, BAZILINSKI NG, RHEE HL, et al: Focal segmental glomerulosclerosis. A common entity in nephrotic black adults. *Arch Intern Med* 149:1802-1804, 1989.
72. BAKIR AA, SHARE DS, LEVY PS, et al: Focal segmental glomerulosclerosis in adult Africans Americans. *Clin Nephrol* 46:306-311, 1996.
73. KORBET SM, GENCHI RM, BOROK RZ, et al: The racial prevalence of glomerular lesions in nephrotic adults. *Am J Kidney Dis* 27:647-651, 1996.
74. SCHWARTZ MM: The role of podocyte injury in the pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *Ren Fail* 22:663-684, 2000.
75. RENNKE HG, KLEIN PS: Pathogenesis and significance of nonprimary focal and segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 13:443-456, 1989.
76. RENNKE H: How does glomerular epithelial cell injury contribute to progressive glomerular damage? *Kidney Int* 45(Suppl 45):S58-S63, 1994.
77. KRIZ W: Progressive renal failure-inability fo podocytes to replicate and the consequences for development of glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 11:1738-1742, 1996.
78. KRIZ W, GRETZ N, LEMLEY KV: Progression of glomerular diseases: Is the podocyte the culprit? *Kidney Int* 54:687-697, 1998.
79. BARISONI L, KRIZ W, MUNDEL P, et al: The dysregulated podocyte phenotype: a novel concept in the pathogenesis of collapsing idiopathic focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 10:51-61, 1999.
80. ENDLICH K, KRIZ W, WITZGALL R: Update in podocyte biology. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 10:331-340, 2001.
81. HANNU J, JAAKKO P, TRYGGVASON K, et al: Genetic kidney diseases disclose the pathogenesis of proteinuria. *Ann Med* 33:526-533, 2001.
82. TRYGGVASON K, WARTIOVAARA J: Molecular basis of glomerular permselectivity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 10:543-549, 2001.
83. McCURDY FA, BUTERA PJ, WILSON R: The familial occurrence of focal segmental glomerular sclerosis. *Am J Kidney Dis* 6:467-469, 1987.
84. GLICKLICH D, HASKEJL L, SENITZER D, et al: Possible genetic predisposition to idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1:26-30, 1988.
85. LIMA MG, SANTOS AP, SESSO R, et al: Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis and HLA antigens. *Braz J Med Biol Res* 31:387-389, 1998.
86. WINN MP, CONLON PJ, LYNN KL, et al: Linkage of a gene causing familial focal segmental glomerulosclerosis to chromosome 11 and further evidence of genetic heterogeneity. *Genomics* 58:113-120, 1999.
87. CONLON PJ, KELVIN L, WINN MP, et al for the International Collaborative Group for the Study of Familial Focal and Segmental Goerulosclerosis: Spectrum of disease in familial focal and segmental glomeruloesclerosis. *Kidney Int* 56:1863-1871, 1999.
88. KORBET SM, GENCHI RM, BOROK RZ, et al: The racial prevalence of glomerular lesions in nephrotic adults. *Am J Kidney Dis* 27:647-651, 1996.
89. SCHULMAN SL, VANISKA J, KAPLAN B: Two population of focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) in children (abstract). *J Am Soc Nephrol* 6:432-436, 1995.
90. KORBET SM, SCHWARTZ MM, LEWIS EJ: The prognosis of focal segmental glomerular sclerosis in adulthood. *Medicine (Baltimore)* 65:304-307, 1986.
91. RYDEL JJ, KORBET SM, BOROK RZ, et al: Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment. *Am J Kidney Dis* 25:534-542, 1995.
92. CAMERON JS: Proteinuria and progression in human glomerular diseases. *Am J Nephrol* 10:81-87, 1990.
93. PETERSON JC, ADLER S, BURKART JM, et al: Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. *Ann Intern Med* 123:754-762, 1995.

94. EDDY AA, McCULLOCH L, KIU E, et al: A relationship between proteinuria and acute tubulointerstitial disease in rats with experimental nephrotic syndrome. *Am J Pathol* 138:1111-1123, 1991.
95. REMUZZI G, RUGGENENTI P, BENIGNI A: Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 51:2-15, 1997.
96. MARTINELLI R, OKUMURA AS, PEREIRA LJ, et al: Primary focal segmental glomerulosclerosis in children: prognostic factors. *Pediatr Nephrol* 16:658-661, 2001.
97. TEJANI A, NICASTRI AD, SEN D, et al: Long-term evaluation of children with nephrotic syndrome and focal segmental glomerular sclerosis. *Nephron* 35:225-231, 1983.
98. MATALON A, VALERI A, APPEL GB: Treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Sem Nephrol* 3:309-317, 2000.
99. TSUNODA Y, ITO K, IWAMOT N: The interactions between glucocorticoid receptors and chaperon molecules may determine steroid sensitivity in patients with idiopathic nephrotic syndrome (abstract). *J Am Soc Nephrol* 7:1345-1348, 1996.
100. KIM SJ, HA J, JUNG IM, et al: Focal segmental glomerulosclerosis progression to end-stage renal disease within 48 months is a risk for recurrence after pediatric renal transplantation. *Transplant Proc* 31:1393-1394, 1999.
101. WHITE RHR, GLASGOW EF, MILLS RJ: Clinicopathological study of nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 1:1353-1359, 1970.
102. INTERNATIONAL STUDY OF KIDNEY DISEASE IN CHILDREN: Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int* 13:159-165, 1978.
103. NEWMAN W, TISHER C, McCOY R: Focal glomerular sclerosis: contrasting clinical patterns in children and adults. *Medicine (Baltimore)* 55:67-87, 1976.
104. PEI Y, CATTRAN D, DELMORE T, et al: Evidence suggesting under-treatment in adults with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Med* 82:938-944, 1987.
105. RADHAKRISHNAN J, APPEL AS, VALERI A, et al: The nephrotic syndrome, lipids, and risk factors for cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 22:135-138, 1993.
106. SANJAD AS, AL-ABBAD A, AL-SHORAF S: Management of hyperlipidemia in children with refractory nephrotic syndrome: the effect of statin therapy. *J Pediatr* 3:470-474, 1997.
107. VEHASKARI VM: Treatment practices of FSGS among North American pediatric nephrologists. *Pediatr Nephrol* 13:301-303, 1999.
108. MENDOZA SA, REZNIK VM, GRISWOLD WR, et al: Treatment of steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. *Pediatr Nephrol* 4:303-307, 1990.
109. LIEBERMAN KV, TEJANI A: A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *J Am Soc Nephrol* 7:56-63, 1993.
110. TUNE BM, LIEBERMAN E, MENDOZA S: Steroid-resistant nephrotic focal segmental glomerulosclerosis: a treatable disease. *Pediatr Nephrol* 10:772-778, 1996.
111. HINO S, TAKEMURA T, OKADA M, et al: Follow-up study of children with nephrotic syndrome treated with a long-term moderate dose of cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 31:932-939, 1998.
112. BURGESS E: Management of focal segmental glomerulosclerosis: evidence-based recommendations. *Kidney Int* 55(Suppl 70):S26-S32, 1999.
113. PASSERINI P, PONTICELLI C: Treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 10:189-193, 2001.

# INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA NO PERÍODO NEONATAL

Nilzete Liberato Bresolin  
Norberto Antonio Freddi



## INTRODUÇÃO

A insuficiência renal aguda (IRA) é uma síndrome clínica definida como perda súbita da função glomerular e tubular com conseqüente acúmulo de metabólitos nitrogenados e distúrbios da homeostase hidroeletrolítica e ácido-básica. Esse processo é, potencialmente, recuperável sempre que existir um meio fisiológico favorável, diagnóstico precoce e tratamento pronto e adequado<sup>1</sup>. Seu prognóstico, no entanto, apesar do desenvolvimento de técnicas modernas de tratamento, permanece ruim, principalmente em recém-nascidos (RN) e naquelas crianças com IRA secundária à cardiopatia congênita<sup>2</sup>. A taxa de mortalidade varia nos diferentes estudos de 33 a 78%<sup>2,3</sup>.

Em RN, devido à interação feto-placenta, com a placenta realizando a maioria das funções homeostáticas, mesmo nos casos de malformações renais congênitas e agenesia renal, pode-se demorar até cinco dias após o nascimento para que a creatinina sérica reflita sua função renal real<sup>4</sup>.

## INCIDÊNCIA

A incidência de IRA no período neonatal tem aumentado, provavelmente, devido à melhoria das técnicas de monitorização da função renal e do diagnóstico pré-natal de anomalias renais e urológicas, bem como da melhoria das técnicas de atendimento dos RN. Estudo multicêntrico registrou incidência de 45% em RN anoxiados com idade gestacional < 32 semanas e 20% nos não-asfíxiados<sup>5,6</sup>. Em unidades de cuidados intensivos neonatais, relata-se taxa de incidência variando de 1 a 23%, variação esta, provavelmente, relacionada à heterogeneidade na caracterização da IRA<sup>4</sup>.

## FISIOPATOLOGIA

Um entendimento dos mecanismos fisiopatológicos que desempenham papel no desenvolvimento e na progressão da IRA pode, em algumas instâncias, ajudar a prevenir essa síndrome. Assim, de acordo com o local de agressão primária – circulação, parênquima renal ou fluxo urinário –, as causas de insuficiência renal podem ser classificadas em pré-renal, intrínseca e pós-renal, respectivamente. Enquanto as causas intrínsecas muitas vezes necessitam de tratamento dialítico, e a IRA pós-renal pode requerer remoção cirúrgica da obstrução, a IRA pré-renal é, freqüentemente, reversível se tratada precocemente. Idealmente, as situações que levam à IRA pré-renal devem ser antecipadas, e os fatores precipitantes corrigidos antes do desenvolvimento de vasoconstrição renal intensa e lesão orgânica<sup>7</sup>, que pode resultar, dependendo do grau da lesão hipóxico-isquêmica, desde disfunção tubular leve, até necrose tubular aguda ou infarto renal com necrose cortico-medular<sup>4,8,9</sup>.

Os RN apresentam características fisiológicas que lhes conferem risco especial para o desenvolvimento de nefropatia vasomotora que incluem: pressão sanguínea sistêmica baixa, baixa taxa de filtração glomerular (TFG), aumento da resistência vascular renal (RVR) e baixo fluxo sanguíneo renal (FSR), cerca de 3 a 7% do débito cardíaco (DC), comparado aos cerca de 25% do adulto. Esse baixo FSR apresenta, ainda, distribuição intra-renal heterogênea, sendo os néfrons do córtex interno e justamedulares os mais maduros, mais bem perfundidos, e os néfrons do córtex externo subperfundidos. Após o nascimento, a perda do

fluxo sanguíneo placentário é seguida por um rápido e progressivo aumento do FSR, e da fração do DC atingindo os níveis do adulto, por volta dos 2 anos de idade<sup>10</sup>. Além disso, não é incomum que o RN seja vítima de situações de estresse endógeno que podem resultar em comprometimento da perfusão renal, tais como hipovolemia, hipoxemia, hipotensão, hipercapnia e acidose metabólica<sup>7</sup>.

Embora saibamos que a lesão renal possa ocorrer em qualquer nível (glomérulos, túbulos, vasos, interstício), o local mais suscetível à lesão isquêmica ou tóxica é o túbulo renal, região do néfron de alto consumo energético. Assim, qualquer situação de comprometimento da perfusão renal sistêmica, não corrigido adequadamente, pode progredir para isquemia renal intrínseca e lesão celular tubular<sup>4</sup>. Em situação de hipoxemia intensa, por exemplo, na síndrome do desconforto respiratório, ocorre diminuição do débito urinário, da TFG e do FSR. Em modelos animais com coelhos RN, usados para definir as forças vasoativas ativadas por hipoxemia aguda, observam-se respostas muito similares àquelas observadas em humanos, com aumento da RVR e diminuição da TFG, FSR e da fração de filtração (FF)<sup>7,11</sup>.

Além da ativação das forças vasoativas descritas, muitos agentes vasoativos são liberados, incluindo angiotensina II (AII), adenosina, cálcio citosólico, radicais livres de oxigênio e endotelina. Em RN, há concentrações circulantes aumentadas de AII e, durante hipoxemia aguda, aumento na atividade da renina plasmática sugere liberação aumentada de AII. Para avaliar se essa liberação aumentada era responsável pela vasoconstrição nessa situação, utilizaram-se, em animais, inibidores da enzima de conversão, antes de induzir hipoxemia e, surpreendentemente, a hipoxemia ainda reduzia a TFG e a FF, mas aumentava significativamente o FSR. Essa observação sugere que um outro agente, talvez a adenosina, pudesse ser liberado quando o suprimento de oxigênio estivesse deficiente<sup>7</sup>. A adenosina está presente no rim e induz vasodilatação da arteríola eferente e, atuando sozinha, não parece alterar o tônus da arteríola aferente. No entanto, quando atuando com AII, provoca vasoconstrição dos vasos aferentes e diminuição da TFG e do FSR. Para acesar o efeito da adenosina intra-renal nas alterações hemodinâmicas induzidas por hipoxemia, experimentos em animais, pré-tratados com doses de teofilina que antagonizam o efeito da adenosina nos receptores de superfície celular, demonstraram não apenas prevenção dos efeitos deletérios da hipoxemia na TFG, FSR e RVR, mas também aumento significativo da diurese<sup>7</sup>. A endotelina, o mais potente vasoconstritor conheci-

do, apresenta seus níveis séricos elevados e, provavelmente, atua na nefropatia vasomotora hipóxica, diminuindo a filtração glomerular por mecanismos que envolvem a contração das arteríolas aferentes e eferentes do glomérulo e também da célula mesangial, provocando redução do coeficiente de filtração glomerular ( $K_f$ )<sup>7,12</sup>. A liberação do fator de necrose tumoral (FNT) e a ativação da cascata do ácido araquidônico com liberação de tromboxano  $A_2$  e leucotrienos também estão implicadas no processo de vasoconstrição, ocorrendo ainda ativação de neutrófilos e do fator ativador plaquetário<sup>13,14</sup>. Por outro lado, hormônios vasodilatadores (cininas, prostaciclina, óxido nítrico) também são liberados; mas para ocorrer o balanço entre vasoconstritores e vasodilatadores são necessários microvasculatura íntegra e regulação do fluxo plasmático local, os quais, devido à presença de isquemia, estão muitas vezes comprometidos<sup>15</sup>.

Sabe-se hoje, também, que a lesão causada pela necrose tubular aguda (NTA) ocorre em níveis celular e molecular com desorganização dos mecanismos de sinalização intracelular e consequente desorganização estrutural. Observa-se alteração da permeabilidade das membranas celulares e no funcionamento das bombas de troca iônica, edema de organelas intracelulares, especialmente da mitocôndria. O retorno do fluxo plasmático renal (FPR) não só restabelece de imediato a TFG, mas também a reperfusão pode até mesmo agravar o grau de lesão, por gerar radicais livres e/ou causar alterações intracelulares, tais como influxo transmembrana de cálcio citosólico e mudança do pH intracelular etc. Além disso, com o retorno da perfusão renal, não ocorre reorganização celular imediata e/ou restauração de suas funções, que podem levar dias ou semanas para ser normalizadas<sup>16</sup>.

Além do comprometimento tubular descrito, anomalias congênitas como síndrome nefrótica congênita, infecções por sífilis e toxoplasmose, pielonefrite aguda grave, infecção nosocomial por *Candida* (que pode evoluir com *fungus balls* obstrutivo) ou malformações renais, bilaterais ou solitárias em rim único, também podem resultar em comprometimento da função renal<sup>17</sup>.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da IRA no período neonatal envolve, além de dados de anamnese, como presença de doença renal familiar, oligoidrâmnio, asfixia perinatal, choque, exposição a nefrotoxinas, doença cardíaca, oligúria; dados clínicos e laboratoriais que traduzam perda da função de homeostase renal, bem como aumento do tamanho renal, presença de massas abdominais ou bexiga palpável<sup>4,18</sup>.

O débito urinário pode estar diminuído, normal ou elevado e, quando diminuído, não significa necessariamente IRA. A produção de urina é variável nos dois primeiros dias de vida e, segundo estudos de Sherry e Kramer<sup>19</sup>, até 7% dos RN normais podem não urinar nas primeiras 24 horas de vida. Após 24 horas de vida, considera-se oligúria o débito urinário menor que 1mL/kg/h em período superior a 8 ou 12 horas<sup>4</sup>. Deve-se considerar, no entanto, a quantidade de ingestão hídrica e o ambiente no qual a criança se encontra (por exemplo, berço aquecido). Nos casos oligúricos, realiza-se sondagem vesical objetivando afastar obstrução do trato urinário baixo, coletar urina para análise e monitorizar a taxa de fluxo urinário<sup>4</sup>. Por outro lado, a IRA não-oligúrica é comumente observada em prematuros e nos casos de nefrotoxicidade (aminoglicosídeos, antiinflamatórios não-hormonais, anfotericina B, metoxifluorano e contrastes radiológicos), podendo estar associada à insensibilidade tubular à aldosterona e/ou ao hormônio antidiurético (ADH)<sup>5,20</sup>.

Nos RN de risco para desenvolvimento de IRA, recomendam-se dosagens diárias de creatinina sérica. Deve-se suspeitar de IRA nos casos de aumentos diários de creatinina sérica maiores que 0,3mg/dL, quando não ocorre o declínio esperado abaixo dos níveis maternos em até 72 horas de vida ou se creatinina sérica for superior a 1,5mg/dL<sup>3,4,6</sup>. Os casos não-oligúricos podem não ser diagnosticados se não houver monitorização sistemática dos níveis séricos de creatinina nos RN com risco de IRA. Na tabela 44.1 são apresentadas as variações da creatinina sérica de acordo com a idade gestacional e o grau de perda funcional renal<sup>21</sup>.

Outros exames a ser solicitados incluem dosagens séricas de sódio, potássio, cálcio, fósforo, cloreto, magnésio, uréia, gasometria, hemograma completo com contagem de plaquetas. Se houver urina disponível solicitar, urocultura e dosagem

de sódio, creatinina e osmolalidade em sua amostra. Dentre os índices de insuficiência renal a fração excretora de sódio (FENa) é o mais utilizado e, particularmente, o mais importante para a diferenciação entre IRA pré-renal e IRA intrínseca, embora apresente limitações em RN doentes pré-termo e de termo. Devido à limitação na capacidade de concentração urinária, RN pré-termo podem apresentar valores elevados de FENa, mesmo nos casos de IRA pré-renal<sup>22</sup>. Prematuros com menos de 32 semanas de gestação, com função renal normal, usualmente apresentam FENa superior a 3%<sup>22</sup>.

Na investigação por imagem, a ultra-sonografia é um método simples que fornece informações sobre tamanho, forma, presença ou ausência de obstrução, doença cística ou massas. Por meio do Doppler pode-se acessar o fluxo sanguíneo renal. Cintilografia renal, tomografia, ressonância magnética e arteriografia ficam reservados para casos especiais<sup>1</sup>.

#### MANUSEIO CLÍNICO DA IRA NEONATAL

A abordagem terapêutica da IRA engloba, em primeiro lugar, sua prevenção por meio da identificação dos pacientes de risco e eliminação, sempre que possível, dos fatores predisponentes<sup>17</sup>. O princípio básico a partir daí é evitar complicações que coloquem em risco a vida do RN, tais como hipercalemia, acidose metabólica intratável, sobrecarga hídrica, hipertensão, desnutrição<sup>23</sup>.

#### PREVENÇÃO

A prevenção inicia-se com o reconhecimento dos fatores predisponentes e a correção dos fatores que causam comprometimento da perfusão renal, lesão celular ou obstrução do fluxo urinário. Como a IRA secundária à lesão tubular freqüentemente se associa a agressões perinatais maiores, como

**Tabela 44.1** – Níveis de creatinina plasmática de acordo com a idade do paciente e o grau de perda funcional renal.

	Estatura (cm)	Creatinina plasmática (mg/dL)		Creatinina plasmática (mg/dL) e % funcional renal		
		Média	Média + 2 DP	50%	25%	12,5%
2-26 semanas	60	0,39	0,55	0,78	1,6	3,2
0,5-2 anos	70	0,32	0,46	0,64	1,3	2,6
2-6 anos	114	0,43	0,59	0,86	1,7	3,3
6-12 anos	147	0,59	0,78	1,12	2,2	4,4
Adulto (F)	163	0,77	1,01	1,54	3,1	6,2
Adulto (M)	174	0,97	1,22	1,94	3,9	7,8

DP = desvio-padrão; F = feminino; M = masculino.

asfixia, aspiração de mecônio, sepse, pós-operatório de cirurgia cardíaca e choque (principalmente quando não corrigidos adequadamente por reposição volêmica, uso de drogas vasoativas e/ou suporte ventilatório), que, por manterem isquemia renal prolongada, provocam quebra dos mecanismos auto-reguladores e assim lesão renal de espectro variável<sup>17</sup>. Deve-se fazer monitorização clínica e laboratorial contínua, objetivando a manutenção da euvolemia, normotensão e oxigenação adequada, além de hidratação antes da administração de radiocontrastes intravenosos. Deve-se ter também atenção com o uso de drogas nefrotóxicas e citotóxicas, no sentido de monitorização cuidadosa dos parâmetros clínicos e laboratoriais antes e durante sua administração, não esquecendo do seu ajuste de acordo com o *clearance* de creatinina ou com sua dialisância<sup>22,24</sup>.

Os inibidores de enzima de conversão de angiotensina (iECA), quando administrados em RN doente, podem causar hipotensão não desejável e queda da pressão de perfusão renal abaixo do limite de auto-regulação, levando à hipoperfusão tecidual com agressão hipóxico-isquêmica secundária do epitélio renal. Tolazolina, além de hipotensão, pode induzir grave vasoconstrição renal, com comprometimento secundário da perfusão renal<sup>22,25</sup>.

Os aminoglicosídeos, quando administrados a RN, causam uma das mais comuns condições de lesão nefrotóxica às células do túbulo contornado principal, inibem a fosfolipase lisossômica e levam à necrose da célula tubular e agressões à ultra-estrutura glomerular. Podem causar IRA não-oligúrica, e é importante o controle de creatinina nos casos de administração prolongada<sup>26</sup>.

A anfotericina e a indometacina podem causar lesão isquêmica e nefrotóxica. A anfotericina, por inibir FSR e TFG e afetar a função tubular, pode levar à acidose tubular renal e ao aumento da excreção de potássio. A indometacina, por inibir prostaglandinas, causa vasoconstrição renal e retenção de água e sódio através da ação da AII, noradrenalina e vasopressina. Nesse caso, é comum o aparecimento de oligúria e o aumento de creatinina e hiponatremia. Além disso, pode exercer efeito aldosterona-*like* no túbulo contornado distal<sup>22</sup>.

Hemoglobinúria maciça, resultante de hemólise intravascular e mioglobulinúria secundária à rhabdomiólise em asfixia perinatal grave, pode causar nefrotoxicidade tubular, obstrução mecânica e inibição do fluxo glomerular por inibição de prostaglandinas ou aumento na ativação da renina. Pode ser prevenida com hidratação agressiva e uso de furosemida nos pacientes adequadamente hidratados, visando diminuir a obstrução tubular,

além da alcalinização urinária, com a administração de bicarbonato e inibidores da anidrase carbônica (pH urinário > 6,5), objetivando aumentar a solubilidade e diminuir o efeito tóxico desses pigmentos<sup>17,22,27</sup>.

Para prevenir e tratar a nefropatia do ácido úrico, secundária à síndrome de lise tumoral ou, menos comumente, associada com hipóxia, asfixia perinatal e policitemia, decorrentes da precipitação de ácido úrico e da obstrução dos túbulos renais, que pode ocorrer uma vez que os RN frequentemente excretam quantidades maiores de ácido úrico, tornando-se, assim, mais propensos ao seu desenvolvimento, deve-se proceder à hidratação generosa e à alcalinização urinária (pH urinário > 6,5), além do uso de inibidores da xantina oxidase<sup>22,27</sup>.

Quanto ao manitol, comumente utilizado para prevenir NTA, seu efeito não parece ser mais efetivo que a expansão de volume. É potencialmente deletério para a oxigenação da medula renal<sup>28</sup> e pode, em altas doses, paradoxalmente, induzir IRA<sup>29</sup>, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e edema pulmonar e cerebral, além de predispor hemorragia intraventricular e leucomalacia periventricular devido ao aumento súbito de osmolaridade droga-induzida<sup>17,22</sup>.

## MANUSEIO CONSERVADOR DA IRA

Nos pacientes com IRA, a administração de fluidos de manutenção pode causar sobrecarga hídrica, hipertensão e edema pulmonar, ICC e hiponatremia<sup>4,27</sup>. Em estados poliúricos, a administração de fluidos de manutenção pode levar à desidratação. Assim, deve-se iniciar ajustando a administração de fluidos de acordo com o estado volêmico do paciente e com a necessidade de eletrólitos. Instalação de via intravenosa central é mandatória.

Os pacientes euvolêmicos devem receber o correspondente às perdas insensíveis (PI) adicionando-se a diurese das últimas 24 horas e as perdas anormais (drenagem por sonda, diarreia, vômito etc.)<sup>17</sup>. Os pacientes hipovolêmicos devem ter sua volemia restaurada com colóides ou cristaloídes, além do volume da diurese das últimas 24 horas e das perdas anormais, e os hipervolêmicos devem receber as PI ou menos até que se avalie a necessidade de diálise<sup>17</sup>. Deve-se destacar ainda que em RN há maior taxa de perdas sensíveis e insensíveis pela pele devido tanto à maior relação entre a área de superfície corpórea e a massa corpórea, quanto à maior taxa metabólica, e que em RN de termo essas perdas são da ordem de 30mL/kg ou 300-500mL/m<sup>2</sup>/SC/dia, enquanto em RN pré-termo acima de 28 semanas de gestação variam

entre 50 e 100mL/kg/dia e aumentam muito em menores de 28 semanas de gestação. Essas perdas podem atingir, em RN pré-termo de 25 semanas de gestação em calor radiante, valores tão altos quanto 360mL/kg/dia<sup>30</sup>. Em qualquer circunstância, deve-se realizar balanço hídrico rigoroso a cada 4 ou 6 horas e a pesagem diária é fundamental<sup>4,17,27</sup>. Para evitar hipoglicemia secundária à restrição hídrica, pode-se utilizar acesso venoso central e infundir fluidos com alta concentração de glicose. A solução de manutenção inicial não deve conter potássio e deve ofertar sódio nas dosagens habituais, até que se obtenham as concentrações séricas. A concentração dos eletrólitos nas soluções de reposição, por perdas anormais, deve ser guiada pela sua concentração nos fluidos perdidos (Tabela 44.2)<sup>27</sup>.

Recomenda-se avaliação de eletrólitos a cada 24 horas e glicemia capilar a cada 6 a 8 horas.

**Tabela 44.2** – Composição dos fluidos corpóreos.

Fluido	Eletrólito (mEq/L)		
	Na	K	Cl
Gástrico	20-80	5-20	100-150
Pancreático	120-140	5-15	40-80
Bile	120-140	5-15	80-120
Intestino delgado	100-140	5-15	90-130
Ileostomia	45-135	3-15	20-115

## DISTÚRBIOS METABÓLICOS

### DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DO SÓDIO

Hiponatremia é comum em IRA primariamente devido ao excesso de água livre por sobrecarga de fluidos e, freqüentemente em associação com produção aumentada de ADH<sup>4</sup>, pode, também, ser secundária à desidratação hiponatrêmica por perda de sódio em síndrome diarréica aguda ou perda urinária de sódio, incomum em IRA oligúrica. Os RN toleram melhor a hiponatremia, e a restrição de volume é a terapia de escolha nos casos assintomáticos<sup>1,24</sup>. Nos casos sintomáticos, isto é, que se apresentem com encefalopatia, letargia e convulsões ou se hiponatremia grave com concentração sérica de sódio for menor que 120mEq/L, deve-se fazer a correção com cloreto de sódio hipertônico a 3%, de acordo com a fórmula:

$$Na = (Na \text{ esperado} - Na \text{ encontrado}) \times \text{peso} \times 0,8$$

O tempo de infusão da solução salina hipertônica deve ser superior a 2 horas devido às complicações potenciais que incluem ICC, edema pulmonar, hipertensão e hemorragia intraventricular<sup>4,17,22</sup>. Os casos assintomáticos podem receber reposição por via oral.

A hipernatremia ocorre menos freqüentemente e resulta de administração excessiva de sódio, tal como bicarbonato de sódio ou deficiência de água livre<sup>17</sup>.

### HIPERCALEMIA

A hipercalemia é freqüente e pode levar a colapso circulatório devido à arritmia. Usualmente, há correlação entre as alterações eletrocardiográficas (ECG) e a gravidade da hipercalemia, mas pode haver hipercalemia de risco sem alteração ECG. Seu manuseio inclui restrição total de oferta de potássio e uso de diurético nos pacientes que apresentam diurese. Os casos de onda T em tenda, prolongamento de intervalo PR, achatamento de onda P, alargamento de QRS, alteração do segmento ST representam emergência por poder evoluir para taquicardia ventricular e, finalmente, fibrilação ventricular e parada cardíaca.

Medidas adicionais devem ser iniciadas se o potássio estiver entre 6 e 7 com alteração ECG ou se potássio superior a 7 mesmo que sem alteração ECG. Inicia-se com a administração de gluconato de cálcio a 10%, 0,5 a 1mL/kg por via intravenosa, em infusão lenta, com monitorização ECG contínua, para aumentar o potencial limiar das células miocárdicas e adquirir um efeito de proteção cardíaca imediato. Para diminuir o potássio extracelular, oferta-se bicarbonato de sódio (nos casos de acidose documentada), solução polarizante composta por insulina e glicose ou beta-2-adrenérgico por via intravenosa ou inalatória. Os beta-2-adrenérgicos atuam ativando o AMP cíclico; têm início de ação, por via intravenosa, 20 minutos após sua administração, com duração de 4 a 6 horas, e por via inalatória em 30 minutos, com duração de 2 horas<sup>17</sup>. Para a remoção do potássio, podem ser utilizadas resinas de troca do tipo poliestirenosulfonato de cálcio (Sorcal<sup>®</sup>), que trocam potássio por cálcio, por via oral ou retal; lembrando que podem causar impactação fecal e ter sua eficácia reduzida em RN pré-termo menor de 29 semanas de gestação<sup>22</sup>. A diálise deve ser considerada nos casos de hipercalemia grave, isto é, superior a 7, especialmente na presença de acidose, hipocalcemia ou hiponatremia, se não puder ser controlada com as medidas conservadoras, ou ainda se houver anúria persistente<sup>1,17</sup>.

### DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DO FÓSFORO E CÁLCIO

A hiperfosfatemia é comum devido à diminuição da excreção tubular de fosfatos, podendo predispor hiperparatireoidismo secundário e hipocalcemia<sup>1</sup>. Elevações significativas de fósforo represen-

tam risco de calcificação extra-esquelética do coração, vasos sanguíneos e rins, principalmente se o produto cálcio/fósforo for maior que 70. Hiperfosfatemia leve responde à restrição de fósforo. Nos casos graves, deve-se utilizar, como quelante, carbonato de cálcio, nas doses típicas de 300-400mg/kg/dia, e evitar o uso de gel contendo alumínio devido a sua toxicidade<sup>22,31</sup>. Os casos muito graves são mais bem tratados com diálise peritoneal<sup>22</sup>. A hipofosfatemia pode ocorrer em pacientes com IRA não-oligúrica, recebendo nutrição parenteral com alto teor de carboidrato e, ocasionalmente, naqueles com alcalose respiratória aguda. Níveis menores que 1 a 1,5mg/dL podem causar rabdomiólise, hemólise, diminuição do potencial excitatório neuromuscular e insuficiência respiratória. A hipofosfatemia deve ser tratada com suplementação de fosfato (fosfato monoácido de potássio a 25%, 1 a 2mmol/kg/dia)<sup>32</sup>.

Embora o nível de cálcio seja freqüentemente baixo em RN com IRA intrínseca, resultando de hiperfosfatemia, deficiência de vitamina D ativada, resistência periférica ao paratormônio e hipalbuminemia, o cálcio iônico menos comumente diminui devido à hipalbuminemia e acidose metabólica<sup>22</sup>. Determinar cálcio sérico ionizado é importante por ser uma estimativa acurada da atividade fisiológica do cálcio. Se há hipocalcemia sintomática (tetania, atividade inotrópica cardíaca diminuída), deve-se administrar cálcio por via intravenosa lentamente (10-20mg/kg em 10-20 minutos, repetindo a cada 4 a 8 horas, a dose de manutenção é 50-100mg/kg/dia), monitorizando o ritmo cardíaco. Pobre resposta à administração de cálcio pode sugerir hipomagnesemia concomitante ou correção rápida de acidose (a alcalose aumenta a ligação de cálcio a proteínas e diminui o cálcio iônico). Se o RN estiver recebendo alimentação enteral, pode-se administrar calciferol para aumentar a absorção intestinal de cálcio<sup>22</sup>.

#### ACIDOSE METABÓLICA

Acidose metabólica é praticamente uma constante em pacientes com IRA devido à retenção de ânions ácidos pelo rim. Pode ocorrer com *anion gap* normal ou elevado. Nos casos associados a choque séptico ou hipovolêmico, grandes cirurgias e estados hipercatabólicos, pode ser grave e quando pH < 7,2 pode comprometer a homeostase cardiovascular e do sistema nervoso central (SNC), além de aumentar as perdas calóricas devido à hiperventilação compensatória, e contribuir para piorar a hipercalemia<sup>4,17</sup>. O fator mais importante para melhorar o balanço ácido-básico é oxigenação, ventilação e circulação adequadas, a

partir da manutenção da volemia e do DC. Após esses ajustes, persistindo a acidose, ou nos casos de RN com hipertensão pulmonar persistente ou reatividade vascular pulmonar associada, deve-se fazer a correção com bicarbonato. Lembrar de que o bicarbonato gera CO<sub>2</sub> e é necessário que haja ventilação adequada para excretar o CO<sub>2</sub> gerado. Além disso, o tratamento de acidose pode diminuir o cálcio ionizado e precipitar tetania e convulsão. Inicialmente, pode-se administrar 1 a 3mEq/kg de bicarbonato de sódio, desde que não haja hipernatremia e hipervolemia importantes, situações que indicam diálise devido ao risco de agravar a hipervolemia, provocar hiperosmolaridade e hemorragia intracraniana<sup>4,17</sup>.

#### HIPERTENSÃO ARTERIAL

Podem resultar de sobrecarga de volume e/ou alterações no tônus vascular, ou estado hiper-reninêmico e dor<sup>1,22,24,33</sup>. Quando grave, pode resultar em ICC, encefalopatia hipertensiva, acidente vascular cerebral, ou paralisia de Bell<sup>1</sup>. Nos casos associados à sobrecarga hídrica que não respondem à terapia diurética, deve-se instituir diálise ou hemofiltração (HF)<sup>4,5</sup>. Dependendo da etiologia e do grau de elevação da pressão arterial e da presença de sintomas do SNC, indicar-se-á terapia anti-hipertensiva. Hipertensão leve pode ser manejada com restrição salina. Diurético de alça, como a furosemida, pode ser útil nos casos de RN hipertenso com IRA não-oligúrica. Hipertensão grave ou sintomática necessita de terapia anti-hipertensiva<sup>17</sup>. Para a encefalopatia, a terapia intravenosa é a mais apropriada, apresentando como vantagem a possibilidade de aumentar ou diminuir rapidamente a taxa de infusão para obter o nível de controle de pressão desejado<sup>33</sup>. Pacientes com hipertensão maligna exigem cuidado, para evitar diminuição muito rápida na pressão arterial a fim de prevenir isquemia e hemorragia cerebral, problemas para os quais os prematuros já são particularmente susceptíveis devido imaturidade da circulação periventricular. Aqui, novamente, infusão contínua de anti-hipertensivos intravenosos oferecem uma vantagem distinta<sup>33</sup>. Há poucos dados disponíveis sobre o uso destes agentes em RN, e em muitos casos a escolha vai depender da experiência do clínico. As opções incluem a nifedipina, bloqueador de canal de cálcio, na dose de 1-3mcg/kg/min, além de esmolol, labetalol e nitroprussiato de sódio. O nitroprussiato de sódio, utilizado em muitos serviços como droga de escolha nos casos de encefalopatia hipertensiva, devido ao risco de intoxicação por tiocianato, não deve ser utilizado além de 72 horas e, após 24



horas de uso, sempre que possível, deve-se monitorizar o nível sérico deste metabólito<sup>17</sup>. A nifedipina sublingual, também utilizada no manuseio de emergências hipertensivas na infância, deve ser utilizada com cautela devido ao risco de alterações profundas e inesperadas da pressão arterial, principalmente, nas crianças com injúria aguda do SNC<sup>34</sup>. Os inibidores de enzima de conversão (iECA), como enalapril intravenoso são úteis em hipertensão renovascular, mas devem ser usados com cautela devido ao risco, mesmo em baixas doses, de hipotensão prolongada e agravamento da IRA oligúrica<sup>4,5,33,35</sup>. Qualquer que seja a droga utilizada é fundamental a monitoração contínua da pressão arterial com cateter em artéria ou por leituras freqüentes não invasivas<sup>35</sup>.

Os medicamentos de uso oral ficam reservados para os casos menos graves ou para aqueles que controlaram a hipertensão com terapia intravenosa e estão prontos para a transição para terapia de manutenção. Os iECA de uso oral são muitas vezes a opção, mas neste caso também deve-se evitar doses muito altas, principalmente em RN pré-termo, que podem apresentar queda exagerada da pressão após sua administração. Quando não se consegue controlar a pressão arterial com iECA, a associação com diuréticos pode permitir o controle desejado da pressão arterial<sup>33</sup>. Os betabloqueadores devem ser evitados se houver doença pulmonar crônica, e nesses pacientes o diurético pode ser benéfico tanto para hipertensão quanto para melhorar a função pulmonar<sup>33</sup>. Outras drogas que podem ser úteis são hidralazina, minoxidil e isradipina.

### SUPORTE NUTRICIONAL

O suporte nutricional representa um dos pontos básicos no manuseio conservador da IRA, que deve ser entendida como uma síndrome hipermetabólica que pode, principalmente em RN, levar rapidamente à desnutrição<sup>17</sup>. Esse hipermetabolismo é mediado por alterações endocrinológicas, envolvendo liberação de glucagon, catecolaminas e enzimas proteolíticas, além de mediadores da disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (DMOS), como o fator de necrose tumoral e as interleucinas, e perdas pelos tratamentos dialíticos. Por outro lado, a IRA não afeta o gasto energético do paciente que depende antes da doença de base; mas sepse associada a DMOS pode aumentar esse requerimento em cerca de 20-40% e, assim, esses casos de IRA exigem maior oferta calórica<sup>36</sup>. Quanto aos lípides, existe uma hipertrigliceridemia decorrente da diminuição da lipólise e da redução em cerca de 50% do *clearance* de triglicérides de cadeia média e longa<sup>37</sup>.

O objetivo terapêutico no manuseio dietético engloba especialmente manutenção da oferta calórica adequada, diminuição do catabolismo proteico, redução do acúmulo nitrogenado (menor geração de uréia) e, sempre que possível, minimizar a oferta de potássio, fósforo e sobrecarga hidrossalina.

Na escolha da via de alimentação, sempre que possível, a via enteral é a opção, ficando a parenteral reservada para aqueles casos em que isso não é possível. A oferta proteica deve ser de 1 a 2g/kg/dia de proteína de alto valor biológico. Embora ainda haja controvérsias sobre a melhor composição de aminoácidos a ser utilizada, atualmente há tendência em recomendar-se a mistura de aminoácidos essenciais e não-essenciais, que também apresentam funções fisiológicas e muitas vezes tornam-se condicionalmente essenciais nos pacientes com IRA<sup>38</sup>. Para o requerimento energético, a combinação de carboidratos e lípidos é tão desejada quanto necessária. A oferta excessiva de glicose pode causar lipogênese, infiltração gordurosa do fígado, colestase e aumento de CO<sub>2</sub>, e as soluções de lípidos permitem alto fornecimento energético, baixa osmolaridade e menor produção de CO<sub>2</sub> (o que é vantajoso para pacientes em ventilação). Muitas vezes, é necessário acesso venoso central para prover a quantidade adequada de calorías. Sugere-se iniciar a infusão de lípidos na concentração de 0,5g/kg/dia e aumentar até 1,5g/kg/dia, monitorizando sua concentração sérica<sup>38</sup>. Deve-se suplementar, também, vitaminas hidrossolúveis e oligoelementos. Nos pacientes em oligúria/anúria, nos quais haja dificuldade em manutenção do balanço hídrico, deve-se instituir precocemente a diálise.

Estudos recentes sugerem adicionar fator de crescimento celular tal como fator de crescimento insulina-like (IGF-1), que agiria como "mensageiro secundário", transportando nutrientes para a célula, e poderia mudar o curso da IRA e facilitar sua recuperação<sup>1</sup>.

### DIURÉTICO DE ALÇA E DOPAMINA

A furosemida, diurético de alça, pode melhorar o balanço de oxigênio medular por inibir a reabsorção de cloreto na alça espessa de Henle<sup>28</sup> e, assim, restaurar a diurese em alguns RN com IRA intrínseca incipiente, facilitando seu manuseio no que se refere à hipervolemia à hipercalemia<sup>4,30</sup>. Na prática clínica, no entanto, pode afetar adversamente a função renal devido à depleção de volume<sup>20,39</sup> e à vasoconstrição medular e sistêmica<sup>28,31</sup>. Quanto a esse estímulo vasoconstritor, Francis et al.<sup>40</sup> demonstraram, em pacientes com insu-

fiência cardíaca, que ele é mais proeminente com infusão de furosemida em bolo, e Martin et al.<sup>41</sup>, que a infusão de baixas doses contínuas é preferível. O risco de ototoxicidade, nefrite intersticial, abertura de ducto arterial e distúrbios hidroeletrólíticos também deve ser considerado<sup>3,42</sup>.

Quanto à dopamina em baixas doses, amplamente utilizada nos últimos 20 anos, para reduzir a incidência e a gravidade da IRA, necessidade de diálise, ou mortalidade em pacientes críticos; vários estudos têm questionado seu uso. Embora a dopamina melhore o FSR, por ocasionar vasodilatação e melhorar o débito urinário promovendo natriurese, dados atuais não demonstram vantagens específicas com seu uso, melhora de sobrevida ou redução da necessidade de diálise nos pacientes com IRA<sup>24,43,44</sup>. Recentemente, Kellum e Decker<sup>45</sup> realizaram uma metanálise e concluíram que seu uso para tratamento e prevenção da IRA não se justifica com base nas evidências disponíveis e deve ser eliminado em clínica<sup>45</sup>.

### TERAPIA DE SUBSTITUIÇÃO RENAL AGUDA

O principal objetivo da diálise aguda é corrigir e manter a homeostase hidroeletrólítica e ácido-básica, além de remover toxinas endógenas e exógenas até que a função renal retorne ao normal<sup>1</sup>. A terapia de substituição renal pode ser provida por diálise peritoneal, hemodiálise intermitente e hemofiltração com ou sem componente dialítico<sup>24</sup>. As indicações de diálise não são absolutas e devem considerar uma série de fatores, incluindo a apresentação clínica (rapidez de início e gravidade), dados bioquímicos, etiologia da IRA, idade da criança e ausência de resposta ao tratamento conservador da IRA no que se refere à sobrecarga hídrica com risco potencial de ICC, edema agudo de pulmão, distúrbio hidroeletrólítico grave (hipocalemia, hipernatremia, hiponatremia), acidose de difícil controle, principalmente se acompanhada de hipernatremia, necessidade de administração de fluidos para medicações, suportes hemodinâmico e nutricional, além da presença de sintomas de intoxicação urêmica (encefalopatia, irritabilidade, náuseas, vômitos, sangramento, pericardite)<sup>1,4,5,24,30,46</sup>. A decisão de iniciar diálise, portanto, independe de níveis específicos de uréia, creatinina, bicarbonato ou potássio<sup>1</sup>. RN e lactentes jovens têm menor massa muscular e requerem início da terapia de substituição renal com níveis menores de uréia e creatinina quando comparados com crianças de mais idade<sup>24</sup>.

A escolha do método de diálise no manuseio de um paciente é influenciada pelos objetivos da diálise, as vantagens e desvantagens únicas de cada método, os recursos da instituição e a experiência do médico<sup>47</sup>.

Quanto ao melhor momento de início da diálise, por haver ausência de dados científicos que o definam, sugere-se considerá-lo ao primeiro sinal de que ela seja necessária<sup>47</sup>.

### MODALIDADES DIALÍTICAS

#### Diálise peritoneal

Em RN, muitas vezes, a diálise peritoneal é preferida em relação à hemodiálise, por ser mais segura, tecnicamente mais fácil e similarmente efetiva<sup>4,47-51</sup>. Na maioria dos serviços, pode ser realizada com facilidade e rapidez, mesmo em pacientes instáveis, quando o cateter é instalado à beira do leito, em curto período de tempo. Nos pacientes mais estáveis, pode-se proceder à instalação cirúrgica do cateter<sup>47</sup>. Evitam-se, assim, os problemas com acesso vascular, que podem limitar o início da diálise em RN e lactentes pequenos<sup>52</sup>.

Uma das mais importantes vantagens terapêuticas da diálise peritoneal é que ela pode ser realizada com sucesso mesmo em pacientes hipotensos, necessitando de suporte vasopressor, ou em pacientes com DMOS, e esse é um fator importante a ser considerado na escolha do método dialítico para pacientes instáveis<sup>47,51</sup>. Permite, também, provisão contínua e gradual de ambos, ultrafiltração e *clearance* de solutos, mimetizando a função renal<sup>47</sup>.

Entre as desvantagens, há o risco de vazamento e de peritonite. Além disso, as vantagens da ultrafiltração e do *clearance* de solutos lentos, relatados anteriormente, podem funcionar como desvantagem nos pacientes com sobrecarga hídrica grave, ou hipercalemia que represente risco de vida, situação na qual a hemodiálise intermitente seria a melhor escolha<sup>47</sup>.

Nos casos de utilização de soluções contendo concentrações de glicose maiores, visando aumentar a ultrafiltração, pode ocorrer hiperglicemia, cujo tratamento inclui, quando possível, redução da concentração de glicose do fluido, ou adição de insulina regular ao dialisato (1 a 2 unidades por litro)<sup>4,17,46</sup>.

A quantidade de fluido de diálise a ser utilizada a cada ciclo varia de 30 a 50mL/kg, sugerindo-se iniciar com 10 a 20mL/kg e aumentar gradativamente<sup>4,17</sup>. Em RN de muito baixo peso, devido ao pobre tônus muscular da parede abdominal, infusão de pequenas quantidades de fluido pode evitar o já citado e freqüente extravasamento ao

redor do local de instalação do cateter<sup>17</sup>. Volumes inferiores a 25mL/kg podem comprometer a ultrafiltração<sup>46</sup>.

O ciclo de diálise deve ser de 1 hora, com tempo de infusão de 5 a 10 minutos, tempo de permanência de 35 a 45 minutos e tempo de drenagem de 10 a 15 minutos<sup>53</sup>. O balanço de entrada e saída de líquido deve ser rigoroso devido ao risco de balanço positivo de água. A solução de diálise deve ser mantida à temperatura corpórea, para maximizar a eficiência, prevenir hipotermia e vasoconstrição dos vasos peritoneais<sup>4</sup>.

Durante a realização da diálise peritoneal deve-se monitorizar a concentração sérica de potássio e, sempre que ela se encontrar abaixo de 3,5mEq/L, adicionar potássio à solução na concentração de 4mEq/L.

As contra-indicações são, em sua maioria, relativas e incluem certas condições clínicas como função pulmonar comprometida, não permitindo grandes volumes de dialisato no abdômen, cirurgias abdominais extensas, as quais devem ser acasadas em conjunto com o cirurgião, além de defeitos abdominais, sangramento ou enterocolite necrosante<sup>17,47</sup>. Em alguns casos, principalmente naqueles com disfunção hepática ou RN de muito baixo peso com acidose láctica grave, deve-se contra-indicar a diálise peritoneal com soluções comerciais-padrão, nas quais o tampão utilizado é o lactato, que necessita ser metabolizado no fígado, sendo indicado nesse caso, o preparo de soluções de dialisato com tampão bicarbonato<sup>17,47</sup>.

### Hemodiálise intermitente

Sua maior vantagem é a rapidez de *clearance* de solutos e da ultrafiltração, particularmente importante nos pacientes com sobrecarga hídrica grave, ou hipercalemia com risco de morte, ou hiperamonemia (pacientes com defeito no ciclo da uréia)<sup>47,54</sup>. Outras vantagens incluem a possibilidade de ajustar a concentração do dialisato para tratar anormalidades hidroeletrolíticas, como a hipernatremia<sup>47</sup>.

Embora tecnicamente não haja obstáculos, em alguns casos, como, por exemplo, em RN pequenos, pode ser difícil obter acesso adequado para prover diálise ótima<sup>47,55</sup>. Além disso, os custos são altos e há necessidade de especialização, no que se refere ao *staff*, nem sempre disponível<sup>47</sup>.

Quanto ao manuseio do paciente, sua capacidade de ultrafiltração estará limitada naqueles significativamente hipotensos. Nestes, a diálise peritoneal ou a hemofiltração podem ser as melhores opções. Há, também, o risco de síndrome do desequilíbrio devido às variações rápidas de osmolaridade e, ainda, a possibilidade de que a bioin-

compatibilidade de membranas resulte em ativação do complemento e liberação de citocinas com agravamento do estado geral do paciente<sup>47</sup>. Devido a isso, a recomendação atual é de que se utilize, nas crianças com IRA, apenas membranas biocompatíveis, tais como as de acetato de celulose<sup>47</sup>.

### Hemofiltração contínua

A hemofiltração apresenta várias vantagens no manuseio de crianças com IRA e a principal é prover *clearance* de solutos e ultrafiltração contínuos, mimetizando, de certo modo, a função renal normal<sup>47</sup>. Pode ser utilizada para a remoção de fluidos e solutos em crianças com IRA ou em situações de hipervolemia por outras causas<sup>56</sup>. É, particularmente, útil em RN com hipervolemia e edema pulmonar que necessitam receber continuamente inotrópicos, nutrição parenteral e outras drogas<sup>17,47,52,56</sup>. É mais bem tolerada hemodinamicamente que a hemodiálise, por permitir a remoção contínua de fluidos<sup>56</sup>. As vantagens metabólicas referem-se à possibilidade de ajustar a composição do dialisato, corrigindo distúrbios metabólicos graves, tais como acidose, hipercalemia e hipernatremia, além de melhor controle da uremia em comparação com hemodiálise intermitente. Vários estudos têm abordado, também, a possibilidade de remoção de mediadores inflamatórios envolvidos na patogênese da sepse e, embora não sejam conclusivos, há alguns relatos promissores<sup>47,57</sup>.

Tecnicamente, a necessidade de acessar a circulação central para a obtenção de fluxo sanguíneo adequado pode ser difícil em RN e lactentes pequenos. No entanto, a disponibilidade atual de equipamentos adaptados às necessidades desses pacientes, a produção de cateteres vasculares pequenos e as publicações de experiências bem-sucedidas com essa modalidade têm contribuído para seu uso mais universal<sup>32,47,52,58</sup>. Porém, a necessidade de heparinização sistêmica, a complexidade técnica e o alto custo ainda são fatores negativos<sup>47</sup>.

### PROGNÓSTICO

Apesar do desenvolvimento de técnicas modernas de tratamento, o prognóstico da IRA em pediatria permanece reservado, principalmente em RN e pacientes com IRA secundária à cardiopatia congênita<sup>2</sup>. As taxas de mortalidade, para crianças que requerem diálise, variam entre 35 e 73% nas diversas séries estudadas<sup>1,3,4,6,22,47</sup>. O prognóstico a longo prazo inclui descrições de redução da TFG, hipertensão, diminuição da capacidade de concentração urinária e outros sinais de comprometimento da função tubular, na dependência da do-

ença ou condição que determinou o evento. Assim, na IRA secundária a asfixia, trombose vascular ou hipotensão, os RN apresentam 40% de risco de evoluir para insuficiência renal crônica, enquanto nos pacientes com uropatia obstrutiva essa percentagem pode alcançar 80% dos casos, reforçando a necessidade de acompanhamento contínuo dessas crianças<sup>22,59,60</sup>. Recentemente, Gallego et al.<sup>61</sup> demonstraram que a mortalidade dos pacientes com IRA relacionava-se com a etiologia da doença de base, necessidade de ventilação, necessidade de diálise, hipotensão e valores de uréia<sup>61</sup>.

As perspectivas atuais estão voltadas para estudos experimentais que buscam apressar o retorno da função renal ao normal após lesão aguda por meio do uso de hormônios, antioxidantes, nucleotídeos e fatores do crescimento; no entanto, seus benefícios, ainda não definidos clinicamente, parecem estar relacionados ao tempo decorrido entre o evento isquêmico e sua administração, reforçando a necessidade de identificação dos pacientes de risco e do diagnóstico precoce da IRA.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WORONIECKI R, STEWART CI, KATZ SP, et al: Acute renal failure, in *Pediatric Nephrology*, edited by Trachtman H, Gautier B, Australia, Harwood Academic Publisher, 1998, pp 305-324.
2. GALLEGO N, GALLEGO A, PASCUAL J, et al: Prognosis of children with acute renal failure: a study of 138 cases. *Nephron* 64:399-404, 1993.
3. CHEVALIER RL, CAMPBELL F, BRENDBRIGDE ANAG: Prognostic factors in neonatal acute renal failure. *Pediatrics* 74:265-272, 1984.
4. KARLOWICZ MG, ADELMAN RD: Acute renal failure in neonate. *Clin Perinatol* 19:139-158, 1992.
5. JONES LV, ARIZPE RM: Insuficiência renal aguda. *Biol Med Hosp Infant Mex* 50:678-690, 1993.
6. STAPLETON FB, JONES DP, GREEN RS: Acute renal failure in neonates: incidence, etiology and outcome. *Pediatr Nephrol* 1:314-320, 1987.
7. GUIGNARD JP, SEMAMA D, JOHN E, et al: Acute renal failure. *Crit Care Med* 21:349-351, 1993.
8. DAUBER IM, KRAUSS AN, SYMCHYCH PS: Renal failure following perinatal anoxia. *J Pediatr* 88:851-855, 1976.
9. JAYASHREE G, DUTTA AK, SARNA MS, et al: Acute renal failure in asphyxiated newborns. *Indian Pediatr* 28:19-23, 1991.
10. SEIKALY MG, ARANT BS: Development of renal hemodynamics: glomerular filtration and renal blood flow, in *Renal Function and Disease. Clinics in Perinatology*, edited by Bailie MD, Philadelphia, WB Saunders, 1992, 19(1), pp 1-13.
11. GOUYON JB, VALLOTTON M, GUIGNARD JP: The newborn rabbit: a model for studying hypoxemia-induced renal changes. *Biol Neonate* 52:115-120, 1987.
12. KING AJ, BRENNER BM, ANDERSON S: Endothelin: a potent renal and systemic vasoconstrictor peptide. *Am J Physiol* 256:F1051-F1058, 1989.
13. BADR KF: Sepsis-associated renal vasoconstriction: potential targets for future therapy. *Am J Kidney Dis* 20:207-213, 1992.
14. BADR KF, KELLEVE VE, RENNKE HG, et al: Roles for tromboxane A<sub>2</sub> and leukotrienes in endotoxin-induced acute renal failure. *Kidney Int* 30:474-480, 1986.
15. BADR KF, DEBOER DK, TAKAHASHI K, et al: Glomerular responses to platelet activating factor in the rat: Role of tromboxane A<sub>2</sub>. *Am J Physiol* 256:35-43, 1989.
16. LARANJA SMR, BOIM MA, SCHOR N: IRA isquêmica: necrose tubular aguda, em *Insuficiência Renal Aguda, Fisiopatologia, Clínica, Tratamento*, editado por Schor N, Boim MA, Santos OFP, São Paulo, Sarvier, 1997, pp 143-162.
17. BRESOLIN NL, PERRONE HC, SCHOR N: IRA no período neonatal, em *Insuficiência Renal Aguda, Fisiopatologia, Clínica, Tratamento*, editado por Schor N, Boim MA, Santos OFP, São Paulo, Sarvier, 1997, pp 235-244.
18. GUIGNARD JP: Renal function in the newborn infant. *Pediatr Clin North Am* 29:777-787, 1982.
19. SHERRY SN, KRAMER I: The time of passage of the first stool and first urine by the newborn infant. *J Pediatr* 46:158-159, 1955.
20. ANAND SK: Acute renal failure in the neonate. *Pediatr Clin North Am* 29:791-815, 1982.
21. GUIGNARD JP: Neonatal nephrology, in *Pediatric Nephrology*, edited by Holliday MA, Barrat TM, Vernier RL, Baltimore, Williams & Wilkins, 1987, pp 921-944.
22. SERI I, EVANS J, TULASSAY T: Renal insufficiency and acute renal failure, in *Avery's Diseases of The Newborn* (7<sup>th</sup> ed), edited by Taeusch HW, Ballard RA, Philadelphia, WB Saunders Company, 1998, pp 1158-1164.
23. FLYNN JT: Causes, management approaches, and outcome of acute renal failure. *Curr Opin Pediatr* 10:184-189, 1998.
24. SHARON PA: Management of acute renal failure, in *Pediatric Nephrology* (4<sup>th</sup> ed), edited by Barrat MT, Avner ED, Harmon WE, Baltimore, Williams & Wilkins, 1998, pp 1119-1133.
25. GUIGNARD JP, GOUYON JB: Adverse effects of drugs on the immature kidney. *Biol Neonate* 53:243-255, 1988.
26. GIULIANO RA, PAULUS GJ, VERPUTEN GA, et al: Recovery of cortical phospholipidosis and necrosis after acute gentamicin loading in rats. *Kidney Int* 26:838-845, 1984.
27. HAND MM, ALEXANDER SR, HARMON WE: Intensive Care, in: *Pediatric Nephrology* (4<sup>th</sup> ed), edited by Barrat MT, Avner ED, Harmon WE, Baltimore, Williams & Wilkins, 1998, pp 1135-1150.
28. BREZIS M, AGMON Y, EPSTEIN FH: Determinants of intrarenal oxygenation I. Effects of diuretics. *Am J Physiol* 267:F1059-F1062, 1994.
29. WHELAN TV, BACON ME, MADDEN M, et al: Acute renal failure associated with mannitol intoxication. *Arch Intern Med* 144:277-280, 1984.
30. STEWART CL, BARNETT R: Acute renal failure in infants, children and adults. *Crit Care Clin* 13:575-589, 1997.
31. SALUSKY IB, FOLEY J, NELSON P, et al: Aluminium accumulation during treatment with aluminium hydroxide and dialysis in children and young adults with chronic renal disease. *N Engl J Med* 324:527-531, 1991.
32. MENSTER M, BUNCHMAN T: Nephrology in the pediatric intensive care unit. *Semin Nephrol* 18:330-340, 1998.
33. FLYNN JT: Neonatal hypertension: diagnosis and management. *Pediatr Nephrol* 14:322-341, 2000.
34. EGGER DW, DEMING DD, HAMADA N, et al: Evaluation of the safety of short-acting nifedipine in children with hypertension. *Pediatr Nephrol* 17:35-40, 2002.
35. WELLS TG, BUNCHMAN TE, KEARNS TL: Treatment of neonatal hypertension with enalaprilat. *J Pediatr* 117:664-667, 1990.
36. SOOP M, FORSBERG E, THÖRNE A, et al: Energy expenditure in postoperative multiple organ failure with acute renal failure. *Clin Nephrol* 31:139-143, 1989.

37. DRUML W, FISCHER M, SERTL S, et al: Fat elimination in acute renal failure: long chain versus medium chain triglycerides. *Am J Clin Nutr* 55:468-472, 1992.
38. KIERDORF HP: The nutritional management of acute renal failure in the intensive care unit. *New Horizons* 3:699-707, 1995.
39. ANDERSON RJ, LINAS SL, DERUS AS, et al: Nonoliguric acute renal failure. *N Engl J Med* 296:1134-1137, 1977.
40. FRANCIS GS, SIEGEL RM, GOLDSMITH SR, et al: Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure. Activation of the neurohumoral axis. *Ann Intern Med* 103:1-6, 1985.
41. MARTIN SJ, DANZIGER LH: Continuous infusion of loop diuretics in the critically ill: a review of the literature. *Crit Care Med* 22:1323-1329, 1994.
42. GREEN TP, THOMPSON TR, JOHNSON DE, et al: Furosemide promotes patent ductus arteriosus in premature infants with the respiratory-distress syndrome. *N Engl J Med* 308:743-748, 1983.
43. CHERTOW GM, JAYEGH MH, ALLGREN RL, et al: Is the administration of dopamine associated with adverse or favorable outcome in acute renal failure? *Am J Med* 101:49-53, 1996.
44. DENTON MD, CHERTOW GM, BRADY HR: "Renal-dose" dopamine for treatment of acute renal failure: scientific rationale, experimental studies and clinical trials. *Kidney Int* 49:4-14, 1996.
45. KELLUM JA, DECKER JM: Use of dopamine in acute renal failure: A meta-analysis. *Crit Care Med* 29:1526-1531, 2001.
46. MATOO TK: Acute peritoneal dialysis in newborn babies. *Indian Pediatr* 29:1591-1596, 1992.
47. FLYNN JT: Choice of dialysis modality for management of pediatric acute renal failure. *Pediatr Nephrol* 17:61-69, 2002.
48. ARORA P, KHER V, RAI PK, et al: Prognosis of acute renal failure in children: a multivariate analysis. *Pediatr Nephrol* 11:153-155, 1997.
49. WONG W, MCCALL E, ANDERSON B, et al: Acute renal failure in paediatric intensive care unit. *N Z Med J* 109:459-461, 1996.
50. GONG WK, TAN TH, FOONG PP, et al: Eighteen years experience in pediatric acute renal dialysis: analysis of predictors of outcome. *Pediatr Nephrol* 16:212-215, 2001.
51. FLYNN JT, KERSHAW DB, SMOYER WE, et al: Peritoneal dialysis for management of pediatric acute renal failure. *Perit Dial Int* 21:390-394, 2001.
52. WARADY BA, BUNCHMAN T: Dialysis therapy for children with acute renal failure: survey results. *Pediatr Nephrol* 15:11-13, 2000.
53. MATTHEWS DE, WEST KW, RESCORLA FJ, et al: Peritoneal dialysis in the first 60 days of life. *J Pediatr Surg* 25:110-116, 1990.
54. MATHIAS RS, KOSTINER D, PACKMAN S: Hyperammonemia in urea cycle disorders: role of the nephrologist. *Am J Kidney Dis* 37:1069-1080, 2001.
55. COULTHARD MG, SHARP J: Haemodialysing infants: theoretical limitations, and single versus double lumen lines. *Pediatr Nephrol* 16:332-334, 2001.
56. EVANS ED, GREENBAUM LA, ETTENGER RB: Principles of renal replacement therapy in children. *Pediatr Clin North Am* 42:1579-1602, 1995.
57. SILVESTER W: Mediator removal with CRRT: complement and cytokines. *Am J Kidney Dis* 30(Suppl 4):S38-S43, 1997.
58. ELLIS EN, PEARSON D, ROBINSON L, et al: Pump-assisted hemofiltration in infants with acute renal failure. *Pediatr Nephrol* 7:434-437, 1993.
59. RICCA M, FEDE C: Medium and long term follow up of newborn with renal insufficiency. *J Perinat Med* 22:151-154, 1994.
60. POLITO C, PAPALE MR, LA MANNA A: Long term prognosis of acute renal failure in the full-term neonate. *Clin Pediatr (Phila)* 37:381-386, 1998.
61. GALLEGON, PÉREZ-CABALLERO C, ESTEPA R, et al: Prognosis of patients with acute renal failure without cardiopathy. *Arch Dis Child* 84:258-260, 2001.

## DIÁLISE PERITONEAL EM CRIANÇAS

Rejane de Paula Meneses  
Lucimary de Castro Sylvestre



### INTRODUÇÃO

A diálise peritoneal é uma opção de terapia de substituição renal de fácil técnica mesmo em lactentes, e sua principal vantagem é a realização em domicílio. Enquanto a criança espera um transplante renal, é importante zelar pela sobrevida da técnica e pela qualidade de vida. Em adultos, o índice de sobrevida da técnica gira em torno de 75% em dois anos<sup>1</sup>.

A melhor prescrição de diálise peritoneal é aquela que permite adaptação social, familiar, psicológica e escolar, que é eficiente em relação ao *clearance* de solutos e ultrafiltração, que preserva um bom estado nutricional, um bom controle da pressão arterial e do estado cardiovascular, um desenvolvimento pondo-estatural e cognitivo satisfatório, que apresenta menor índice de peritonites, de infecções de cateter e de hérnias, que necessita de menor tempo de imobilização, de assistência familiar e que proporciona maior conforto. Para a obtenção de melhores resultados, é fundamental valorizar todas as etapas do tratamento, desde o preparo do paciente, implante do cateter, prescrição da diálise, até, principalmente, o acompanhamento, visando à adequação e à prevenção de complicações.

Com o objetivo de conscientizar a equipe, pacientes e familiares sobre a importância de todas as etapas do tratamento e padronizar os procedimentos e terminologia aplicada, implantamos no Centro de Nefrologia Pediátrica do Paraná um protocolo que denominamos Programa de Incentivo à Qualidade em Diálise Peritoneal (PIQ-DP).

### EQUIPE MULTIDISCIPLINAR

O papel da equipe é melhorar a qualidade do tratamento por meio dos resultados, respeitando a individualidade de cada um.

O médico informa sobre as opções de tratamento, sugerindo uma modalidade que melhor se adapte à situação do paciente; apresenta a equipe, informa sobre a doença, suas conseqüências e sobre o compromisso com o tratamento. Realiza avaliações periódicas, permitindo adequação constante da diálise, observando o calendário de vacinação, o estado cardiovascular, nutricional, psicossocial, o controle da anemia, da osteodistrofia e outros parâmetros que possam interferir no desenvolvimento e na qualidade de vida do paciente, e decide sobre internações, realização de exames e modificações de prescrição.

A enfermeira participa das avaliações do paciente, das visitas domiciliares aos pacientes e acompanha o implante do cateter, permeabilização, abertura do sistema e troca do equipo. É responsável pelo treinamento técnico, teórico e prático, identificando habilidades e limitações da família, e também faz a reciclagem da equipe de enfermagem hospitalar que manuseia a diálise peritoneal durante as internações. É indispensável a boa organização da agenda de avaliações periódicas, o calendário de exames, a troca de equipo e a realização dos testes. É importante zelar pelos materiais em estoque, pelo material solicitado mensalmente para cada paciente e pela higiene e organização do local de trabalho. Durante a internação do paciente, supervisiona as trocas de bolsas e revisa os procedimentos. É importante que esteja disponível para contatos nos períodos entre consultas, discutindo com o médico eventual mudança de procedimento.

A assistente social, após a primeira avaliação da situação socioeconômica, mantém acompanhamento familiar, realiza visitas domiciliares, observando o número de cômodos, tipo de construção, rede elétrica e facilidade de acesso para

comunicação telefônica, saneamento básico e pavimentação, condições de iluminação e ventilação da casa, avaliação do local de trocas e armazenamento de bolsas, número de pessoas que vivem na casa e relacionamento interpessoal dos moradores. Mantém contato com as prefeituras, comunidades ou agentes de saúde e identifica as necessidades de suporte (transporte, medicamentos, cesta básica, organização familiar etc.), realiza encaminhamentos, agenda exames subsidiários fora da unidade, orienta a obtenção de medicamentos e controla a regularidade de comparecimento às consultas mensais e exames periódicos.

A psicóloga identifica o perfil do paciente e da família em relação à modalidade de diálise, dá suporte psicológico durante o tratamento e intercorrências, promove reuniões de grupo e detecta necessidades emocionais que possam ser amenizadas ou resolvidas por outros membros da equipe. A busca da aderência ao tratamento é o ponto de maior interesse, identificando os motivos da não-aderência como baixa da auto-estima, condições socioculturais ou falta de informações e conscientização.

A nutricionista realiza uma avaliação inicial do estado nutricional e depois, periodicamente, por meio de inquérito nutricional, auxiliando na adequação da diálise. Também realiza aconselhamento dietético geral e específico, sugere terapia nutricional agressiva, como dieta via sonda enteral/nasogástrica ou gastrostomia, e acompanha o implante da modalidade no hospital, a fim de orientar familiares e enfermagem. Promove reuniões com grupos de pacientes a fim de desfazer mitos, tabus e conscientizar sobre a importância da dieta no tratamento. Acompanha a curva de crescimento e orienta sobre os alimentos que possuem alto teor líquido, meios de dissimular a sede e medição do sal adicionado.

A farmacêutica auxilia no controle de medicamentos, materiais, na busca de medicamentos para pacientes carentes e na aderência ao tratamento por meio da conscientização dos pacientes e familiares sobre a importância do tratamento correto, informando a função de cada prescrição e conseqüências da não-utilização. Auxilia nas orientações gerais como cuidados de higiene pessoal, domiciliares e local de trocas de bolsas, no cálculo das doses, forma de armazenamento e administração dos diversos medicamentos. Trabalha junto aos médicos na pesquisa de novas formulações a serem implantadas, sugere novos produtos e comunica a equipe sobre qualquer irregularidade observada.

## PREPARO DO PACIENTE

A avaliação das condições sociais e familiares é primordial para o desempenho da técnica. É fundamental estabelecer um compromisso com a família em relação ao protocolo de acompanhamento: consultas médicas, exames, avaliação nutricional e psicológica.

Se possível, programa-se o implante do cateter duas a seis semanas antes do início previsto da diálise. Antes do implante, inicia-se a prevenção de infecções, com a pesquisa de *Staphylococcus aureus* em cultura nasal, podendo-se indicar o uso de mupirocina nasal. O exame do períneo e da cavidade oral permite detectar a presença de *Candida albicans* em lactentes e deve-se descartar infecção urinária em pacientes urológicos.

É necessário transmitir aos pacientes e familiares informações gerais e conceitos básicos sobre o treinamento, o papel da equipe multidisciplinar, o papel do paciente, a função renal, a doença básica, os sinais e os sintomas da insuficiência renal crônica (IRC), as diversas opções de tratamento de substituição renal, as modalidades de diálise peritoneal, a cavidade e a membrana peritoneal, os processos de osmose, difusão e ultrafiltração, o significado dos exames laboratoriais, a importância da monitorização da diálise, do peso, da ingestão líquida e drenagem.

Transmitir noções sobre os componentes do sistema, materiais utilizados nas diversas modalidades de diálise, implante e tipo do cateter, anestesia, localização do túnel e local de saída, eventuais complicações no decorrer do tratamento e cuidados para preveni-las.

## IMPLANTE DO CATETER

Os cateteres mais utilizados são o Tenckhoff e o Swan Neck com dois cuffs. É interessante prever o local do implante, evitando cicatrizes, linha da cintura, dobras de pele, tecido adiposo, pontos de pressão da roupa, e verificar presença de hérnia. O implante é mais indicado no lado direito, no sentido do peristaltismo intestinal. Programar preparo intestinal, esvaziamento vesical, higiene, tricotomia, escovação da parede abdominal e uso de antibiótico profilático (cefazolina 1 hora antes e doses adicionais 12 e 24 horas após). Em lactentes, pode-se indicar profilaxia para *Candida albicans*.

Alguns detalhes na técnica cirúrgica, como expelir todo o ar do cuff após imersão em solução salina para evitar o crescimento de tecido de granulação, fixar o cuff na parte profunda do músculo, realizar o túnel com diâmetro igual ao cateter para evitar hérnias e extravasamentos, posicionar o cuff externo no tecido subcutâneo se

possível 2cm antes do local de saída para evitar extrusão e manter o cateter voltado para baixo mantendo a linha radiopaca para evitar torção.

Logo após o implante, verifica-se a permeabilidade do cateter e adiciona-se heparina na bolsa caso haja coágulo ou fibrina, conecta-se o sistema, mantém-se um curativo compressivo e fixa-se o cateter em vários locais do abdômen. Recomenda-se decúbito dorsal, permeabilização a cada 2 horas (20mL/kg de solução a 1,5%), sem deixar líquido na cavidade, registrando-se o fluxo de entrada e saída (mL/min). Se o líquido drenado permanecer límpido após 6 horas, pode-se fechar o sistema com repouso de 72 horas. Indica-se o uso de antiinflamatório (diclofenaco) e eventual laxante (lactulona) se houver constipação nesse período.

Conservar curativo oclusivo com técnica asséptica e uso de máscara. Evitar banho de chuveiro ou imersão até que a ferida esteja completamente cicatrizada, assim como atividades físicas com esforço abdominal, tosse e constipação intestinal, durante duas a seis semanas. Inspeccionar o local de saída do túnel em 72 horas e na alta, a fim de detectar eventual sangramento, cicatrização, crostas, hiperemia, dor, endurecimento ou tecido de granulação. Recomenda-se limpeza do local com solução salina e, se houver secreção, coletar material para cultura e iniciar mupirocina. Manter curativo seco e limpo por sete dias.

### **TREINAMENTO DO PACIENTE E FAMILIARES**

Além do treinamento estritamente técnico, bem definido para cada fabricante, o programa deverá englobar uma seqüência de informações que deverão ser transmitidas de forma simples, mas mantendo os termos técnicos em relação à diálise e aos materiais. No final de cada etapa, é fundamental perceber e testar se todas as questões abordadas foram bem compreendidas.

#### **APRESENTAÇÃO GERAL E CONCEITOS BÁSICOS**

Etapa descrita anteriormente no tópico Preparo do paciente.

#### **APRESENTAÇÃO DO CATETER E DOS MATERIAIS**

O principal interesse dessa etapa é alertar quanto aos riscos de infecção. Descrever o cateter, a localização do túnel e local de saída, o uso de antibióticos, os cuidados com o curativo, a rotina de limpeza do local de saída e banho, a fixação e cuidados com o equipo. Mostrar as bolsas e seu con-

teúdo, os locais para conexão do equipo e de medicamentos, o aquecimento das bolsas, o local de troca e seus cuidados e explicar por que o sistema é fechado, como armazenar e descartar os materiais.

### **CONCEITOS DE ASSEPSIA**

Transmitir noções sobre flora bacteriana normal e patológica, conceitos de sujo, limpo e estéril, relação entre assepsia e contaminação, conseqüências das infecções, importância e técnica da lavagem das mãos, cuidados especiais no momento das trocas (local fechado, uso de máscara, limpeza de superfícies, identificação das partes estéreis do sistema ou locais que não podem ser tocados no sistema), sobre os pontos frágeis do sistema, diferentes maneiras de contaminar o sistema, como evitar e como proceder em caso de contaminação.

As trocas devem ser realizadas com o simulador, sob a observação da enfermeira. Indicar as técnicas assépticas antes de cada troca, limpeza da área de trabalho, área de troca bem iluminada e privativa, sem janelas ou portas abertas, com ventiladores e ar condicionado desligados e ausência de animais domésticos. Lavar as mãos com sabão, água e secar com papel-toalha. Paciente, familiar ou enfermeiro devem usar uma máscara facial quando estiverem realizando os cuidados no local de saída e durante os procedimentos de troca de bolsas. Evitar as áreas estéreis do sistema, incentivar os bons hábitos de higiene pessoal e realizar as conexões do sistema com técnica asséptica.

### **CONSCIENTIZAÇÃO SOBRE A IMPORTÂNCIA DO BALANÇO HÍDRICO**

A compreensão sobre a importância do equilíbrio hídrico é fundamental para um bom desempenho da técnica. Devem ser transmitidas informações sobre ingestão e perdas, diferença entre ganhar peso e inchar, sobre as conseqüências cardiovasculares e complicações decorrentes da sobrecarga hídrica, sobre o controle do peso e pressão arterial como indicadores de volemia, sobre o papel da dieta, mecanismos de perda de água do organismo, sobre as diversas concentrações de glicose nas bolsas, indicação para maior retirada de água, seus efeitos indesejáveis e a importância dos horários de troca e tempo de contato da solução de diálise na cavidade.

Simular a troca pelo paciente ou acompanhante, ensinar a verificar o pulso, temperatura, a pressão arterial, a observar o volume ultrafiltrado, a diurese residual e o gerenciamento da quantidade de ingestão líquida permitida.



## ORIENTAÇÕES SOBRE A DIETA E A MEDICAÇÃO

Orientar sobre as necessidades de ingestão de proteínas, calorias e fibras, sobre a perda de proteínas na solução drenada, o controle do sódio, potássio e fósforo, a importância do balanço fósforo/cálcio, a absorção de glicose da solução e sensação de saciedade. Transmitir noções sobre peso ideal, massa muscular e reserva adiposa, papel das fibras e a importância do bom trânsito intestinal, peso seco e oscilações permitidas.

Orientar sobre o uso dos medicamentos (carbonato de cálcio, calcitriol, sulfato ferroso, eritropoetina, ácido fólico, complementos vitamínicos, hipotensores, bicarbonato de sódio e outros), os cuidados com automedicação, a administração de medicamentos em relação às refeições e a importância de horários fixos.

Nessa etapa, o paciente ou acompanhante devem demonstrar a técnica sob supervisão da enfermeira, verbalizando os conceitos já passados anteriormente, revisando-se as dúvidas.

## INFORMAÇÃO SOBRE POSSÍVEIS OCORRÊNCIAS

Esclarecer sobre possíveis ocorrências, tais como dor em omoplatas devido à presença de ar na cavidade ou distensão de diafragma, falta de apetite devido à absorção de glicose, cefaléia e tonturas se hipertensão arterial, efluente hemático em período menstrual ou lise de pequenas bridas, desconforto se a temperatura da solução não estiver adequada, cansaço e dispnéia se hipervolemia, constipação intestinal por falta de atividade física, medicamentos e falta de ingestão de fibras, demora na infusão por perfuração incompleta da bolsa (*spike*) ou translocação do cateter, drenagem insuficiente ou ausente se obstrução por fibrina ou omento.

Alertar sobre as ocorrências que devem ser tratadas na unidade, como retenção de volume por mais de duas trocas, com drenagem inferior a 85% da infusão, hiperemia e/ou secreção em local de saída, quebra da integridade do sistema, como furos, rasgos, desconexão ou contaminação acidental, sendo necessário interromper o sistema antes do ponto onde ocorreu o problema, com um nó ou uso de *clamp*, e em caso de suspeita de peritonite ou extravasamento pelo local de saída. Após revisão da técnica, simular situações de quebra da integridade do sistema e como conduzir a situação.

Apresentar ao paciente como será sua rotina de acompanhamento em relação às consultas com

a equipe e exames periódicos. Orientá-lo em como entrar em contato ou dirigir-se em qualquer horário à unidade em situações de emergência.

## INFORMAÇÕES SOBRE INFECÇÃO DE LOCAL DE SAÍDA OU DE TÚNEL

É importante aprender a reconhecer o que é infecção de local de saída e de túnel, que problemas podem causar (peritonite ou perda de cateter) e sempre avisar o médico.

A peritonite é a mais séria das complicações e é importante reconhecer os sintomas (líquido turvo, febre, dor abdominal) e orientar os primeiros procedimentos. Se houver dor abdominal, drenar a solução e, se estiver turva, trazer a bolsa para a realização de cultura, podendo-se proceder duas trocas rápidas para aliviar a dor. Se a solução estiver límpida, reinfundir nova solução. O tratamento pode ser iniciado ambulatorialmente.

Nessa etapa, é importante revisar os principais conceitos e simular as trocas descrevendo todos os passos, reforçando os conceitos para identificação de infecção de local de saída, túnel e peritonite, demonstrar e ensinar a técnica de colocação de medicação na bolsa.

## ORIENTAÇÕES ESPECIAIS

Orientações sobre atividade física, viagens, praia, piscina, rotina diária, horários das trocas de bolsas ou da diálise automática, definir os horários de bolsas hipertônicas e lembrar da importância da realização das trocas sempre em horário fixo.

Na simulação o processo deve estar praticamente automatizado, fazendo-se revisão geral de todos os conceitos, com enfoque especial na lavagem de mãos, na higiene do local de troca e pessoal, nos cuidados com o cateter, na importância do balanço hídrico e da dieta, evitando excessos em sal e água, com fibras para garantir bom funcionamento intestinal. Orientar sobre as urgências e como proceder diante de peritonite e infecções relacionadas ao cateter. É necessário dar apoio para que, em caso de dúvidas, possa entrar em contato a qualquer hora.

## AVALIAÇÃO DO TREINAMENTO

Por meio de um questionário completo envolvendo todas as questões abordadas durante o treinamento, avalia-se o grau de aprendizado e a necessidade de reforço ou possibilidade de iniciar o procedimento em domicílio. Essa avaliação se refere não somente às questões técnicas, mas também aos cuidados diários, cuidados com os materiais, identificação de intercorrências e condutas a serem tomadas, assim como compreensão sobre a necessidade de dieta e medicamentos.

## MANUSEIO DAS COMPLICAÇÕES

### EXTRAVASAMENTOS

Podem ocorrer principalmente em pacientes desnutridos, com uso de corticóide, crianças pequenas com pouca musculatura abdominal, cirurgia abdominal prévia, hérnias e pacientes obesos. Os principais sinais são a presença de líquido na ferida ou local de saída, edema de parede abdominal, edema escrotal, peniano ou vulvar, derrame pleural unilateral, redução do volume drenado.

Em caso de extravasamentos externos, verificar se o líquido é claro, se contém glicose (fita reativa), como está o local de saída, *cuff* e túnel. Pode ocorrer extravasamento para a cavidade pleural ou subcutâneo com modificação no diâmetro abdominal e edema de genitais.

O diagnóstico, nas formas subcutâneas, pode ser clínico ou por meio de radiografia simples, tomografia contrastada do peritônio para localização de coleção retroperitoneal ou em outras localizações pela peritoneografia, fluoroscopia abdominal com contraste e cintilografia abdominal.

O tratamento consiste em manter a diálise, que deverá ser realizada em posição supina, evitar trocas diurnas, reduzir o volume intraperitoneal (VIP) guiado pela medida da pressão intraperitoneal (PIP). Se possível, interromper a diálise ou transferir para hemodiálise por uma a duas semanas e, havendo persistência, encaminhar para reparação cirúrgica ou recolocação de cateter. Observar sinais de infecção de saída ou peritonite e manter o curativo seco.

A ocorrência de vazamento diminui bastante quando é possível aguardar um período (duas a quatro semanas) para iniciar a diálise após o implante do cateter<sup>2</sup>.

### OBSTRUÇÃO DE CATETER

Pode ocorrer obstrução do fluxo de entrada da solução por bloqueio mecânico (pinças, dobras), coágulo ou fibrina, logo após o implante ou durante uma peritonite. Obstrução do fluxo de saída pode ocorrer por bloqueio mecânico no equipo de transferência ou cateter, por coágulo sanguíneo ou fibrina, constipação, migração da ponta do cateter, presença de omento ou aderências peritoneais envolvendo o cateter.

Condutas não-invasivas consistem em eliminar torções no trajeto do equipo de transferência, segmento de drenagem ou cateter, mudanças de posição do paciente, tentar desalojar o bloqueio infundindo solução com seringa de 50mL exercendo pressão, corrigir a constipação e verificar a posição do cateter por meio de radiografia de

abdômen. Quando houver obstrução por fibrina, pode-se administrar heparina 500 a 2.000U/L nas bolsas ou soluções fibrinolíticas no cateter<sup>2</sup>.

Condutas invasivas consistem na realização de laparoscopia, uso de guia rígido por fluoroscopia ou manipulação com estilete e com cateter de Fogarty, reposicionamento ou recolocação do cateter com cirurgia aberta e omentectomia parcial. A radiografia contrastada de cateter pode ser útil para definir os pontos de obstrução<sup>2</sup>.

### HÉRNIA UMBILICAL, INGUINAL OU INCISIONAL

As hérnias abdominais são mais freqüentes na criança que no adulto, chegando a uma freqüência de 40%<sup>3</sup>. De acordo com o tamanho e a redutibilidade da hérnia, decidir por reparação cirúrgica e recolocação do cateter. Sendo necessário prosseguir a diálise peritoneal, utilizar baixo VIP, sendo útil a avaliação da PIP, manter a posição supina, preferir a diálise peritoneal automática (APD) com ciclos noturnos, evitar esforço, tosse, constipação, exercícios como subir escadas e levantar objetos pesados. Pode ser necessária a transferência temporária para hemodiálise. Recomenda-se vir à unidade se houver aumento de volume ou dor.

### OUTRAS OCORRÊNCIAS

Sintomas digestivos como dor abdominal e vômitos podem ocorrer por esofagites e refluxo gastroesofágico, dores lombares pelo volume abdominal, dor à infusão pelo pH ou temperatura da solução de diálise ou sensação de cólicas durante a drenagem. Dores abdominais e eventuais sangramentos podem ocorrer em crianças portadoras de oxalose, devido às calcificações na membrana peritoneal.

Em caso de dores na infusão ou drenagem, tentar realizar os procedimentos de forma mais lenta, utilizar laxante para melhor posição do cateter ou diálise com fluxo flutuante ou *tidal*, permanecendo um volume residual na cavidade para evitar movimentos mais intensos na cavidade.

Sangramentos podem ocorrer no pós-implante, em períodos menstruais, por rotura de cistos ovarianos, endometriose, traumatismo ou peritonite esclerosante. Realizar trocas sem aquecimento até clareamento do efluente, adicionar heparina (500U/L), eventual uso de Premarin<sup>®</sup> (0,625mg/dia, por via oral, durante cinco dias) ou indicar exploração cirúrgica se houver queda importante de hematócrito.

Derrames pleurais podem ocorrer por insuficiência cardíaca, processos inflamatórios pleurais, hipoalbuminemia ou comunicações na superfície

diafragmática. Ocorrência de drenagem de material fecalóide e diarreia após infusão sugerem perfuração ou fístula intestinal.

## INFEÇÕES DO LOCAL DE SAÍDA E TÚNEL

Identificadas por meio da presença de secreção purulenta na saída ou a partir do túnel, *cuff* ou sinos, presença de eritema persistente, dor ou edema local. É preciso manter vigilância se o paciente for portador de *Staphylococcus aureus*. Solicitar cultura e teste de coloração pelo método de Gram, iniciar terapia local com mupirocina três vezes ao dia e cefalosporina de primeira geração ou sulfametoxazol/trimetoprima por via oral. Monitorizar a condição do local de saída, do sino e do túnel. A ultra-sonografia do trajeto subcutâneo pode confirmar infecção de túnel.

O tratamento pode ser ambulatorial com retorno tão logo o resultado da cultura esteja pronto (48 a 72 horas). Orientar limpeza local com soro uma a duas vezes por dia, amolecimento de crostas com solução salina ou água e sabão, curativo estéril que deve ser mantido limpo, seco e protegido.

Ajustar o antibiótico de acordo com o resultado da cultura. Indica-se vancomicina se *S. aureus* MRSA, rifampicina por via oral para gram-positivo e ceftazidima para *Pseudomonas aeruginosa*. A terapia deve ser mantida até completa normalização da saída. Se em duas semanas a infecção estiver resolvida suspende-se a terapia, se houver melhora, manter mais duas semanas e se não houver melhora considerar revisão do cateter com limpeza do *cuff* ou retirada. Se houver tecido de granulação, pode-se aplicar nitrato de prata uma ou mais vezes.

Apesar de muitas melhorias técnicas, as infecções relacionadas ao cateter ainda são importante causa de morbidade, podendo levar à perda do cateter e à peritonite. Em pacientes pediátricos, a prevenção e o tratamento das infecções de saída e de túnel são chaves para o sucesso da técnica. O mais importante é o aspecto local. O diagnóstico não pode ser excluído se cultura negativa e alterações locais, e não pode ser afirmado se cultura positiva sem alterações locais, podendo representar apenas colonização de saída de cateter<sup>4</sup>.

Parece haver menor risco de infecção com o uso de cateter com dois *cuffs* e sistema descartável e não existir diferença entre o uso do cateter Tenckhoff ou o Swan Neck. A prevenção começa no planejamento do implante, posição, antibióticos profiláticos, cuidados pós-implante, cuidado com traumatismos, redução da PIP evitando vazamentos, manipulação asséptica, uso de agentes de limpeza não irritantes e imobilização. A erradi-

ção do *Staphylococcus aureus* nasal parece eficiente com mupirocina (três vezes ao dia por cinco dias, depois uma vez por semana, até controle negativo) ou rifampicina por via oral (20mg/kg/dia por cinco dias), mas a recolonização é rápida e freqüente, superior a 50% em até três meses<sup>5</sup>.

## PERITONITES

Chamamos de novo episódio de peritonite quando se trata de primeira ocorrência ou após 14 dias do término do tratamento anterior com germe diferente, recidivante até 28 dias após o término do tratamento anterior com o mesmo agente, recorrente quando ocorre 24 a 72 horas após o término do tratamento e quando o líquido se torna turvo novamente e o agente é o mesmo, e refratária quando, apesar de terapia apropriada, não há resolução do quadro, indicando-se retirada do cateter.

O diagnóstico de peritonite é clínico por meio da presença de solução turva, dor abdominal e/ou febre. Pacientes em DPA com cicladora têm menos sintomas e recomenda-se prolongar o último ciclo. Na citologia, encontram-se leucócitos  $> 100/\text{mm}^3$  com pelo menos 50% de polimorfonucleares. Por meio da bacterioscopia com coloração pelo método de Gram e cultura identifica-se o germe, e o antibiograma mostra a sensibilidade.

A peritonite eosinofílica ocorre por irritação química (vancomicina e estreptoquinase intraperitoneal), reação alérgica ou certos tipos de fungos. O efluente é turvo, com contagem celular elevada e predomínio de eosinófilos ( $> 15\%$ ), e as manifestações clínicas são semelhantes a qualquer peritonite.

O sucesso do tratamento depende também da coleta e do processamento da amostra. Os pontos essenciais para se processar uma amostra são a coleta precoce, sendo a primeira bolsa turva a mais indicada, realizando-se a cultura com o maior volume possível de amostra (20-100mL) para maximizar a recuperação de bactérias, evitar contaminação e notificar o laboratório sobre o uso de antibióticos, necessitando de manuseio especial. As peritonites estéreis ou cultura negativa deverão ter incidência aceitável (2 a 20%). Outros fatores que interferem nos resultados são um volume insuficiente de solução, cultura do organismo causador de difícil realização, necessitando de meios especiais, e uso de antibiótico prévio.

Os métodos atuais utilizam técnicas de concentração, filtração, centrifugação ou utilizam técnicas de cultura sanguínea, e pode-se recomendar a desintegração de leucócitos no líquido peritoneal para melhorar os resultados da cultura, assim como a remoção dos antibióticos presentes

nas amostras pode melhorar o nível de isolamento. A centrifugação de 50mL de efluente peritoneal a 3.000g durante 15 minutos, seguida de res-suspensão do sedimento em 3 a 5mL de solução salina estéril, e a inoculação desse material no meio de cultura sangüíneo padrão são adequadas para o isolamento primário do organismo causal. O uso de meios de inoculações na cultura de anaeróbios é opcional. A rapidez do diagnóstico bacteriológico é importante. A maioria das culturas torna-se positiva após 24 horas e mais de 75% pode ter diagnóstico em menos de três dias.

Se a solução se encontra turva com grumos, adiciona-se heparina até que haja clareamento (48-72 horas), se houver dor e/ou febre, realiza-se duas a três trocas rápidas para aliviar o desconforto e inicia-se tratamento empírico com antibiótico (cefazolina ou cefalotina associada à gentamicina/netilmicina/tobramicina ou ampicacina). Deve-se evitar solução a 4,25%, aumentar a ingestão protéica devido a maiores perdas e procura-se detectar falhas na técnica. Se o paciente apresenta boa função renal residual, evitar aminoglicosídeos ou seu uso prolongado, acima de 15 dias, ou sua repetição em menos de seis semanas do último tratamento.

Após 48 horas, com o resultado da cultura, a escolha do antibiótico é guiada pelos padrões de sensibilidade. Sugere-se o uso de ampicilina se *Enterococcus*, manter a cefalosporina se *S. Aureus* ou outros organismos gram-positivos, por um período de 14-21 dias, descontinuando-se o aminoglicosídeo.

Em 96 horas, se não houver melhora, refazer a cultura e reavaliar. Se o germe for resistente à metilicina e a cultura mostrar *S. aureus*, sem resposta clínica, utilizar clindamicina ou vancomicina, avaliar se não há infecção de túnel e, se houver, considerar a retirada do cateter. Na presença de organismos gram-negativos (não-xantomonas), a opção é guiada pela sensibilidade, completando um tratamento de 14 dias e, no caso de *Pseudomonas/xantomonas*, manter terapia contínua com aminoglicosídeo, descontinuar cefalosporina e adicionar agente com atividade para o germe (como ceftazidima) durante 21 dias. Havendo múltiplos germes e/ou anaeróbios, considerar intervenção cirúrgica e adicionar metronidazol por via intravenosa ou oral por 21 dias. Se a cultura persistir positiva ou se não houver melhora clínica e ainda infecção de local de saída, remover o cateter.

Se o resultado da cultura for negativa, manter a prescrição inicial e, em 96 horas, se houver melhora clínica, descontinuar o aminoglicosídeo; caso contrário repetir contagem de células, coloração

Gram e cultura. Em 120 horas, se a cultura for positiva, ajustar a terapia, se negativa, considerar patógenos incomuns e/ou remoção do cateter.

As peritonites fúngicas são identificadas pela presença de levedura na coloração pelo método de Gram ou cultura (sensibilidade fúngica), indicando-se o uso de fluocitosina por via oral e flucanazol intraperitoneal. Representam pequena porcentagem das peritonites na população pediátrica (em torno de 3%), sendo a *Candida albicans* detectada em 78,6% dos casos. Mais de 50% dos pacientes permanecem em diálise peritoneal seis meses após episódio de peritonite fúngica<sup>6</sup>. Se houver melhora, continuar a terapia por quatro a seis semanas, se não, considerar a retirada do cateter.

Nas peritonites recorrentes, inicia-se terapia empírica, depois se segue um protocolo de quatro semanas de tratamento no caso do estafilococo coagulase positivo/negativo. No caso de *Staphylococcus aureus* ou *epidermidis* usar metilicina se resistente, indica-se clindamicina ou vancomicina, e lembrar da possibilidade de abscesso intra-abdominal em infecção por *Enterococcus* e remoção do cateter nas peritonites a *Pseudomonas/xantomonas*. Se não houver resposta em 96 horas, sempre considerar a remoção do cateter e a recolocação que deve ser feita pelo menos 21 dias após, do lado oposto. Havendo nova recorrência, considerar a retirada do cateter e a recolocação não é recomendada.

## CONSEQÜÊNCIAS DAS PERITONITES

Aderências intraperitoneais, fibrose peritoneal difusa, esclerose peritoneal encapsulante, perda da capacidade de depuração e ultrafiltração, desnutrição e sepse podem ser conseqüências de peritonites. Sempre descartar uma queda da função renal residual (3% ao mês) ou uma baixa aderência do paciente.

A perda de ultrafiltração pode estar associada a um aumento de transporte de solutos por peritonite recente com maior absorção de glicose, aumento do *clearance* peritoneal ou por falência de membrana tipo I secundária a peritonites ou idiopática. A constatação de menor ultrafiltração pode ocorrer também em situações como má posição de cateter, extravasamento de solução, aumento da absorção linfática ou da PIP. O transporte pode encontrar-se diminuído devido a uma peritonite esclerosante ou falência de membrana do tipo II secundária a peritonites recorrentes, tratamento prolongado por diálise peritoneal, solução de diálise contendo acetato, pelo uso de clorexidina, agentes betabloqueadores, endotoxinas, soluções hiperosmolares, formaldeído ou reação

de corpo estranho ao cateter. Ocorre diminuição da ultrafiltração devido à redução da permeabilidade hidráulica do peritônio e da superfície da membrana.

As perdas peritoneais em proteínas, imunoglobulinas, aminoácidos, carnitina, zinco, selênio e vitaminas são maiores na ocasião de peritonites, podendo trazer repercussões nutricionais importantes, em especial no lactente.

Uma redução no índice de seletividade peritoneal, que ocorre quanto maior o tempo de diálise, indica lesão nos grandes poros e pode conduzir às modificações escleróticas do peritônio<sup>7</sup>.

A esclerose de peritônio com a encapsulação das alças intestinais aparece após um tempo prolongado de diálise peritoneal complicada com episódios graves e/ou recorrentes de peritonite e apresenta-se precocemente com redução progressiva da ultrafiltração peritoneal ou tardiamente com obstrução intestinal. É uma complicação rara, mas de alta morbidade e mortalidade. Na fase inicial ocorre descamação do mesotélio, responsável em parte pela hiperpermeabilidade peritoneal à glicose e a todos os solutos, principalmente moléculas maiores, e pela conseqüente perda da capacidade de ultrafiltração. A rotura das junções intercelulares e a descamação das células mesoteliais seriam comuns a qualquer agressão química ou biológica do peritônio. Pode-se admitir que existe um equilíbrio entre a superfície de tecido lesado e em regeneração que, quando rompido, propiciaria a adesão dos tecidos lesados à superfície oposta. Essa lesão poderia ser reversível com a interrupção temporária da diálise peritoneal, entretanto, na dependência da extensão comprometida, o processo torna-se irreversível. A velocidade de adesão parece depender de fatores adjuvantes como a presença de fibrina, podendo a retirada do cateter e o desuso acelerar o processo. Na fase tardia, ocorre perda da capacidade de ultrafiltração com hipopermeabilidade grave devido às múltiplas adesões e ao processo de encapsulação com conseqüente perda de superfície de difusão<sup>8</sup>.

É importante poupar o peritônio evitando as peritonites, o uso de solução hipertônica e indicando-se o uso de soluções mais biocompatíveis e eventual descanso peritoneal. A ultra-sonografia é um método simples e não-invasivo que tem condições de medir as modificações peritoneais que podem ocorrer em crianças<sup>9</sup>.

### **PRESCRIÇÃO E ADEQUAÇÃO DA DIÁLISE PERITONEAL**

Após o implante do cateter, programar treinamento e definir a prescrição para o início da diálise. Se houver indicação imediata de diálise, o treinamento deverá ser realizado durante o período de in-

ternação, iniciando-se com VIP a partir de 20mL/kg, guiando a progressão diária do volume pela PIP que detecta precocemente intolerância<sup>10</sup>.

A prescrição da diálise peritoneal em crianças deve ser individual, levando em consideração tamanho do paciente, tipo de transporte peritoneal, oferta nutricional, função renal residual, custo e qualidade de vida. Na ausência de dados precisos para calcular a dose ideal para garantir um bom prognóstico clínico, recomendam-se metas de remoção de água e solutos. Existem *softwares* como o *PD Adequest 2,0* que auxiliam na determinação do *clearance* obtido por meio de diversas prescrições<sup>11</sup>.

A diálise peritoneal pode ser manual ou automática com cicladora, de regime contínuo quando a cavidade permanece cheia durante todo o dia: CAPD (diálise peritoneal ambulatorial contínua) e CCPD (diálise peritoneal cíclica contínua); ou intermitente, quando a cavidade permanece vazia durante períodos variáveis: NIPD (diálise peritoneal intermitente noturna), IPD (diálise peritoneal intermitente) ou DIPD (diálise peritoneal intermitente diurna).

Na modalidade CAPD, são realizadas quatro a seis trocas por dia, os ciclos são mais longos, favorecendo a depuração de moléculas à difusão lenta. Havendo diurese preservada, é possível realizar quatro trocas, todas com concentração de glicose a 1,5%, ou uma troca curta da manhã com 4,25%. Não havendo diurese, colocar na troca noturna, de maior tempo de contato, solução a 4,25%, a fim de evitar retrofiltração e permitir melhor depuração. Havendo necessidade de aumentar a ultrafiltração, pode-se realizar uma troca curta diurna suplementar.

A prescrição da APD baseia-se na análise da função peritoneal e na condição do paciente, especialmente na função renal residual e oferta nutricional, procurando-se atingir um *clearance* e KT/V recomendados. Para crianças com peso inferior a 30kg, pode-se prescrever a diálise em função da oferta protéica: 225mL/kg/dia por grama/kg de oferta protéica superior a 0,5g/kg/dia (equivalente a 88 litros de *clearance* de creatinina/1,73m<sup>2</sup>/semana)<sup>12</sup>.

A APD é a modalidade mais indicada em crianças pequenas, principalmente em recém-nascidos e lactentes que apresentam peritônio do tipo hiperpermeável, necessitando de ciclos curtos. Essa hiperpermeabilidade favorece a difusão da uréia do sangue para a solução de diálise e da glicose para o sangue, promovendo uma perda osmótica responsável pela retrofiltração, ou seja, uma reabsorção progressiva da solução de diálise tornando a diálise ineficaz e com risco de sobrecarga hídrica.

A diálise peritoneal intermitente (IPD) em sessões de 12 a 18 horas três vezes por semana tem atualmente pouca indicação em crianças devido à dificuldade de se obter *clearance* e ultrafiltração desejados, a não ser que o paciente apresente peritônio hiperpermeável e função renal residual razoável e que o uso de cicladora em domicílio seja inviável<sup>3</sup>.

A CCPD convencional consiste em 5 a 10 ciclos noturnos e um longo período de contato diurno (*last bag*), favorecendo a difusão de moléculas de difusão lenta tipo fósforo. Pode ser modulada, sendo de alta dose, com mais de cinco trocas noturnas ou mais de uma diurna.

A CAPD tem pouca indicação em crianças e a NIPD tem sido indicada em pacientes que apresentam peritônio hiperpermeável. Consiste na realização de ciclos curtos durante um período noturno de 10 a 12 horas, mantendo-se a cavidade vazia nos períodos subseqüentes. A NIPD tem as vantagens de permitir atividades diurnas e diálise noturna em decúbito reduzindo a PIP e evitando hérnias e vômitos, de facilitar a administração de suplemento nutricional (nutrição enteral contínua noturna), de permitir o repouso do peritônio durante o dia, a redução de perdas protéicas e um melhor controle da sobrecarga hídrica e desnutrição. Em crianças anúricas ou em hipercatabolismo, a diálise peritoneal tem seu limite de eficácia e pode ser necessária a realização de uma a três trocas diurnas suplementares iso ou hipertônicas, com tempo de contato e concentração de acordo com a necessidade de depuração e de ultrafiltração.

É importante evitar a perda da diurese residual que pode ocorrer de acordo com a modalidade de diálise, uso de drogas nefrotóxicas, processos inflamatórios e uso de inibidores da enzima de conversão.

Também, com o objetivo de melhorar o *clearance* e encurtar o tempo de diálise (8 a 10 horas) nas modalidades CAPD, NIPD e IPD, pode-se realizar a diálise peritoneal com fluxo tipo flutuante ou *tidal* (TPD)<sup>13</sup>. É uma variação da APD, na qual um volume residual, de pelo menos 30% do VIP, é constantemente mantido no abdômen com constante difusão, sem interrupção durante a infusão e drenagem, e simultaneamente um volume corrente com ciclos curtos mantém a ultrafiltração. Também, tem a vantagem de reduzir a ocorrência de alarmes noturnos, melhorar a tolerância do cateter, minimizar vômitos que ocorrem pelos grandes movimentos de líquido intraperitoneal e melhorar a tolerância em situações de dor à infusão, como nos casos de calcificações peritoneais em crianças portadoras de oxalose<sup>14</sup>. No entanto, o custo elevado pelo uso de grande quantidade de

solução de diálise, as dificuldades técnicas e as incertezas sobre as reais vantagens tornam essa modalidade praticamente inviável<sup>15</sup>.

A ultrafiltração ocorre a partir do gradiente osmótico entre a solução de diálise e o plasma, cujo agente osmótico é a glicose da solução. O gradiente modifica-se em função do tempo de contato, havendo difusão progressiva da glicose da solução para o plasma. Essa perda de carga osmótica explica a perda do poder de ultrafiltração quando o tempo de contato é longo. A utilização de fortes concentrações de glicose deve ser evitada, pois expõe a ultrafiltração osmótica com hipernatremia, a intoxicação glicídica com dislipidemia e a toxicidade da membrana com envelhecimento do peritônio<sup>10</sup>. O ideal é maximizar a ultrafiltração, minimizando a absorção de glicose, e evitar mais de um terço de trocas com solução a 4,25%.

A solução a 1,5% com 2 horas ou mais de contato reduz o fósforo e o potássio, e a solução a 4,25%, com menor tempo de contato, aumenta a ultrafiltração. Indicam-se trocas com tempo de contato curto em pacientes que apresentam peritônio hiperpermeável ou alto-transportador e longo para hipopermeáveis ou baixo-transportadores. A fim de se evitar a absorção da solução de diálise no período das longas trocas diurnas na CCPD ou noturnas na CAPD, indica-se concentração a 4,25% icodextrina, até o momento utilizada em adultos e que tem boa indicação em pacientes portadores de falência de ultrafiltração tipo I. A icodextrina produz ultrafiltração mais suave a partir de 4 horas e até 14 horas de contato. É uma solução isosmolar que preserva a ultrafiltração durante as peritonites, reduz os níveis de colesterol e triglicérides e não causa agressão peritoneal<sup>16</sup>.

O teste de equilíbrio peritoneal (PET) *standard* proposto por Twardowski<sup>17</sup> para pacientes adultos em CAPD tem sido utilizado para caracterizar o tipo de transporte dos solutos e de fluidos por meio da membrana peritoneal, a fim de auxiliar na seleção da melhor modalidade de diálise peritoneal, guiar as modificações da prescrição, determinar o melhor *clearance* e a melhor ultrafiltração em relação ao tempo de contato e investigar eventual falência de membrana<sup>18</sup>. No PET, determina-se a relação dos solutos entre a solução de diálise e o plasma (D/P) em diferentes tempos de contato, permitindo o estudo do volume ultrafiltrado, da variação de concentração do sódio, da velocidade de declínio da glicose e da saturação em uréia, creatinina e fósforo na solução drenada.

O PET *standard*, além de ter sido desenvolvido para adultos, não se adapta a crianças, pela falta de padronização do VIP a ser infundido, sen-

do no adulto sempre 2 litros, pelas características do peritônio na criança e aplicabilidade limitada em pacientes que realizam APD com ciclos curtos. Por isso, o PET tem sido adaptado para crianças na tentativa de padronizar o procedimento, as interpretações e a aplicação na prescrição da diálise. No PET modificado, realizam-se determinações da relação D/P dos solutos nos primeiros 90 minutos, já que a rápida dissipação da uréia, creatinina e glicose não seria detectada pelo PET *standard*, cujas determinações são feitas após 2 e 4 horas de contato. Ocorre diferença significativa nos resultados da relação D/P, a qual causa grande impacto na prescrição do tempo de contato se o resultado do PET for usado para calcular o *clearance*. O tempo de contato da solução deve ser individualizado na prescrição da diálise<sup>19</sup>.

A diferença principal entre as diversas propostas de PET em crianças é na padronização do VIP<sup>20-24</sup> em mL/kg ou em mL/m<sup>2</sup>. Não havendo nenhum protocolo específico, o PET não tem sido utilizado de rotina em crianças em APD. O relato da mais rápida absorção de glicose em crianças pequenas talvez fosse um artefato devido ao pequeno volume de solução por superfície corpórea causando melhora na "geometria da difusão"<sup>25</sup>; no entanto, estudos utilizando volume de infusão por superfície corpórea também têm demonstrado um transporte de solutos mais rápido na população pediátrica comparada com adultos<sup>26</sup>.

A sigla APEX é formada pelas iniciais do termo inglês "Accelerated Peritoneal Equilibration eXamination" e é o ponto de cruzamento entre a curva de saturação de solutos e declínio da glicose na solução de diálise drenada. Esse ponto foi criado para servir de meio rápido de avaliar a qualidade de transferência peritoneal<sup>18,19,27</sup>.

A rapidez das trocas entre o setor plasmático e a cavidade peritoneal depende principalmente do tamanho dos poros peritoneais, da superfície de troca (peritônio visceral e mesentérico) e de um grau variável do fluxo plasmático peritoneal. A hiperpermeabilidade é habitualmente ligada à rotura das junções das células mesoteliais ou à hipervascularização, podendo ser adquirida ou constitucional. A hipopermeabilidade moderada pode ser fisiológica e sem valor patológico, altera a qualidade da depuração e, sendo acentuada, pode sugerir aumento de resistência por esclerose peritoneal ou perda de superfície de troca ligada a aderências.

A ultrafiltração real é a diferença entre a ultrafiltração transcápsular e a reabsorção linfática. A ultrafiltração transcápsular é metade constituída por água livre, produzindo diminuição no sódio intraperitoneal, sendo mantida quanto maior a re-

sistência à reabsorção da glicose intraperitoneal. Em presença de hiperpermeabilidade, a qualidade de depuração é mantida, mas a ultra-sonografia é baixa, com tempo de contato prolongado por reabsorção de glicose e queda da pressão osmótica intraperitoneal.

Se a hiperpermeabilidade é moderada ou fisiológica, observa-se uma boa ultrafiltração transcápsular, mas a lentidão da difusão, apesar de um tempo de contato prolongado, não permite atingir o equilíbrio peritônio-plasmático. Na presença de esclerose ou perda de superfície suficiente, a queda da ultrafiltração transcápsular, apesar da concentração de glicose normal ou elevada, é testemunha de uma barreira quase intransponível entre o setor plasmático e o peritoneal. Nesse caso, a depuração é cada vez pior e os valores de uréia e creatinina aumentam.

Assim, se a permeabilidade é normal (referência para adultos: APEX entre 49 e 89min), a ultrafiltração é normal e o sódio intraperitoneal reduz de pelo menos 5mEq/L durante as duas primeiras horas de contato e qualquer tipo de diálise é indicada. Se a permeabilidade é aumentada (APEX < 49min), a ultrafiltração transcápsular diminui, havendo ausência de variação importante do sódio intraperitoneal, e a prescrição de DPA com ciclos curtos melhora a depuração e a ultrafiltração. Se a permeabilidade se encontra ligeiramente reduzida (APEX entre 89 e 120min), a manutenção prolongada de um forte gradiente osmótico permite boa ultrafiltração transcápsular, com queda importante da concentração de sódio, podendo chegar a 15 a 20mEq/L e, nesse caso, indica-se a prescrição de CAPD com três trocas por dia, com volume máximo.

Se o ponto APEX for muito elevado ou normal mas associado a uma ultrafiltração baixa, sem variação de sódio, suspeita-se de uma causa hemodinâmica ou perda de superfície peritoneal. Se o ponto APEX é normal ou moderadamente elevado, com sódio intraperitoneal reduzido de pelo menos 5mEq/L e ultrafiltração baixa, suspeita-se de escape de solução de diálise pela parede, má posição do cateter ou reabsorção linfática aumentada. Nesse caso, indica-se uma APD para melhorar a ultrafiltração<sup>27</sup>.

A monitorização periódica das condições peritoneais é importante na preservação da condição fisiológica, antes que as lesões se tornem irreversíveis. Numerosos artefatos devem ser considerados, como obstrução, deslocamento de cateter, franjas de epíplon, erro no registro dos tempos nas coletas, falta de lavagem adequada do sistema entre duas coletas e tantas outras causas de erro.

O ponto APEX é útil para auxiliar na prescrição do tempo de contato ideal para assegurar ultrafiltração e depuração de solutos. Na criança, o tempo de depuração do fósforo, de saturação do dialisado a 60%, é próximo de quatro vezes o tempo APEX, por isso um tempo longo de contato favorece a depuração de toxinas urêmicas de difusão lenta, tipo fosfato. A relação D/P fósforo 0,6 é o tempo de purificação do fósforo (TPP) ou tempo de depuração.

Na criança, o tempo APEX médio tem sido de  $39 \pm 11$  min (18-71 min) e nas crianças com idade inferior a 3 anos esse tempo é significativamente mais curto que no adulto<sup>3</sup>. O tempo APEX é significativamente diferente quando se compara o ponto de cruzamento entre a curva de solutos e glicose a partir do PET *standard* e do PET modificado<sup>19</sup>.

De acordo com a necessidade individual de ultrafiltração ou depuração, prescreve-se um tempo de contato mais curto pelo APEX ou mais longo pelo TPP, interagindo com a oferta nutricional e a presença de diurese residual. Pode-se também individualizar o VIP, a concentração de dextrose, o número de trocas diurnas e noturnas ou o tempo total de diálise. Todos esses parâmetros são ajustados para se obter o melhor *clearance* da creatinina e KT/V da uréia.

Com baixo VIP, há redução na carga de glicose, redução na PIP com maior ultrafiltração e menor depuração. Com alto VIP, há maior carga de glicose, PIP mais elevada com menor UF e maior depuração.

As trocas são regidas pelos princípios de difusão e de convecção, e a drenagem linfática está mais correlacionada com a PIP. A permeabilidade peritoneal é analisada pelo balanço hídrico (ultrafiltração e/ou reabsorção de água) e molecular (difusão e/ou convecção, movimentos bidirecionais entre solução de diálise e plasma). A solução de diálise em função do tempo de contato apresenta redução progressiva do cálcio e lactato, e de modo oposto aumenta a concentração em uréia e potássio por meio de movimentos transmembranosos influenciados pelo gradiente de concentração (difusão). A osmolalidade da solução regulada pela concentração de glicose condiciona os movimentos hídricos (convecção). Esse gradiente de pressão osmótica se atenua quanto maior o tempo de contato, em razão da redução progressiva da glicose na solução. A velocidade desses acontecimentos depende do coeficiente de permeabilidade da membrana, do gradiente de concentração, do volume de difusão/convecção, do tipo de molécula e talvez da idade<sup>3</sup>.

O peritônio é uma membrana semipermeável que permite trocas entre a cavidade peritoneal e capilares intestinais e linfáticos. A superfície peritoneal na criança varia de 380 a 450 cm<sup>2</sup>/kg, perto do dobro do adulto (180 a 280 cm<sup>2</sup>/kg). Portanto, o uso da superfície corpórea na prescrição do volume a ser infundido parece mais adequado. De acordo com a tolerância individual (PIP < 15 cmH<sub>2</sub>O), recomenda-se pelo menos 1.100 mL/m<sup>2</sup> (600 a 1.400 mL/m<sup>2</sup>). Em crianças, o volume infundido, a postura e o tempo de contato afetam a área peritoneal disponível para trocas. Obtém-se área máxima com volume de 1.400 mL/m<sup>2</sup>, em posição supina, já que ocorre maior recrutamento de capilares peritoneais<sup>28</sup>.

A redução do VIP tem sido recomendada em recém-nascidos para evitar intolerância pela hiperpressão abdominal, podendo acarretar deslocamento diafragmático, compressão do estômago ou da veia cava inferior, hérnias ou drenagem linfática excessiva com perda de ultrafiltração.

A medida da PIP é útil na determinação da tolerância ao volume prescrito, no início da diálise e a cada modificação de prescrição, sendo um bom meio de adequação, já que se correlaciona com a ultrafiltração<sup>18</sup>. Os valores variam de acordo com o VIP, sendo de 5 a 15 cmH<sub>2</sub>O para 600 a 1.400 mL/m<sup>2</sup>. A medida da PIP é uma forma objetiva de apreciar a tolerância ao VIP. O aumento do VIP deve ser efetuado progressivamente, acompanhado pela medida da PIP, que não deve exceder 25% do valor anterior, sabendo-se que a tolerância se modifica em função do tempo.

Na prática, a prescrição de volume por ciclo continua sendo individual, influenciada pela idade, tipo de diálise peritoneal e grau de tolerância a determinado volume. A eficiência da diálise relaciona-se ao VIP e ao tempo de contato<sup>10</sup>.

Medidas realizadas em população pediátrica mostraram PIP média de  $5,2 \pm 3,6$  cm para  $600 \pm 50$  mL/m<sup>2</sup> de VIP, de  $14,1 \pm 3,6$  cm para  $1.400 \pm 50$  mL/m<sup>2</sup> de VIP. Estes valores são próximos aos encontrados em adultos com volumes semelhantes. No entanto, muitas crianças, especialmente as pequenas, não foram testadas para VIP maior que 1.200 mL/m<sup>2</sup> devido à intolerância. Comparando-se a PIP com o mesmo VIP em diferentes idades, observou-se que as pressões médias são mais baixas nos lactentes ( $4,9 \pm 2,6$  cm de PIP para um VIP de  $890 \pm 120$  mL/m<sup>2</sup>) em relação a crianças maiores ( $9,6 \pm 2,6$  cm de PIP para um VIP de  $910 \pm 140$  mL/m<sup>2</sup>). Por outro lado, o perfil da curva mostra elevação significativa da PIP a partir de 800 mL/m<sup>2</sup> para o recém-nascido, de 1.000 mL/m<sup>2</sup> para o lactente e de 1.200 mL/m<sup>2</sup> para a criança de mais idade, levando a especular sobre o VIP máximo recomendado em função da idade<sup>10</sup>.



De acordo com vários estudos utilizando análise estatística multivariável em adultos, recomenda-se obter no mínimo um KT/V da uréia total semanal de 2 para CAPD, 2,1 para CCPD e 2,2 para NIPD, e um *clearance* da creatinina total semanal de 60 (alto e alto-médio-transportadores) ou 50mL/1,73m<sup>2</sup> (baixo e baixo-médio-transportadores) para CAPD, 63 para CCPD e 66 para NIPD. Considerando que um *clearance* de creatinina da diálise de 100L/semana/1,73m<sup>2</sup> equivale a um *clearance* renal de 10mL/min/1,73m<sup>2</sup>, valor mínimo tolerado sem diálise, as crianças anúricas necessitariam desse *clearance*, sendo na verdade muito difícil de se obter com as modalidades de diálise propostas.

Em adultos, estudos correlacionam a sobrevida do paciente com o KT/V e o *clearance*. Encontrou-se sobrevida de 78% em dois anos para um KT/V de 2,1, 66% para um KT/V de 1,5, 86% para um *clearance* de 95 e 65% para um *clearance* de 40. Parece haver maior mortalidade e menor sobrevida da técnica entre os pacientes alto-transportadores ou hiperpermeáveis<sup>1</sup>. O acréscimo de cada 10L/semana/1,73m<sup>2</sup> correlacionou-se com redução de 40% da mortalidade. A função renal residual parece ser importante fator preditor de mortalidade<sup>29,30</sup>.

O KT/V da uréia parece ser o melhor determinante de adequação, pois reflete o metabolismo protéico e é menos afetado por variações na função renal residual. Para crianças, não há definição dos valores a serem alcançados, que seriam iguais ou maiores que no adulto. Mas, considerando-se a dificuldade na obtenção desses níveis, principalmente em crianças anúricas, são necessários mais estudos que possam provar o real benefício em termos de bem-estar, morbidade e mortalidade. Um estudo recente mostrou que apenas 45% das crianças alcançaram um KT/V superior a 2,1 e apenas 10% um *clearance* de creatinina superior a 63<sup>31</sup>.

As discrepâncias observadas entre os resultados do KT/V da uréia e do *clearance* de creatinina ocorrem em função do *clearance* renal residual pela secreção tubular da creatinina (*clearance* de creatinina > KT/V) e do transporte peritoneal pelo transporte mais rápido da uréia em relação à creatinina, havendo diferença principalmente em baixo-transportadores (KT/V > *clearance* de creatinina).

O KT/V parece não sofrer variação de acordo com o tipo de membrana peritoneal, ao passo que afeta o *clearance* de creatinina, o qual torna-se mais elevado em pacientes com membrana peritoneal hiperpermeável. Por isso, se o paciente está clinicamente bem e o alvo para KT/V foi atingido,

não parece necessário modificar a prescrição. As discussões sobre a meta ideal permanecem e talvez seja necessário considerar, sempre que possível, a necessidade de pelo menos um ciclo longo no dia, a fim de assegurar o *clearance* das moléculas médias<sup>32</sup>.

O *clearance* de creatinina e o KT/V obtido nas modalidades CAPD e CCPD são semelhantes. A preservação da diurese residual contribui de forma significativa para a eficiência da terapia, pois no paciente anúrico com peritônio hiperpermeável o ciclo diurno não é muito eficiente, pois pode ocorrer reabsorção quase total da solução nesse período. As variáveis fixas do *clearance* de solutos são a doença básica, o estilo de vida, a composição corpórea, a função renal residual e o tipo de membrana peritoneal, e as ajustáveis são o volume infundido, o número de trocas, o tempo de contato, o uso eficiente das 24 horas e a concentração de glicose. A situação nutricional e o *clearance* total de solutos são os principais fatores prognósticos.

A depuração é função da saturação em toxinas urêmicas da solução de diálise e sua relação D/P. A velocidade de saturação da solução é variável de acordo com a molécula considerada, mais rápida para a uréia que para os fosfatos, em função do gradiente de concentração (difusão) e da permeabilidade da membrana. O VIP diário e o tipo de prescrição, ciclos curtos ou longos condicionam os clearances peritoneais (uréia, creatinina, fosfatos) e a ultrafiltração<sup>10</sup>.

O peritônio utilizado como membrana de diálise tem tendência a perder sua função com o tempo, principalmente devido às peritonites repetidas, causando alteração na membrana com hiperpermeabilidade, seguida de reação inflamatória inespecífica e hipopermeabilidade por fibrose. Por isso, é interessante uma avaliação periódica do PET, que mostrará variações sugestivas de alterações evolutivas, prevendo-se confecção de acesso vascular e transferência para hemodiálise antes que ocorram complicações mais graves.

A monitorização dos diversos fatores e as modificações na prescrição da diálise peritoneal, a fim de obter um *clearance* e remoção de fluidos adequados, podem aumentar a sobrevida da técnica e do paciente alto-transportador<sup>33</sup>. O maior desafio é manter a diálise peritoneal, conservando-se bom estado nutricional, evitando peritonite e controle da volemia<sup>34</sup>. A APD em conjunto com terapia de suporte agressiva, em centro especializado, pode proporcionar um crescimento e desenvolvimento adequados e permitir ao médico e familiares otimizar o momento e o prognóstico do transplante renal<sup>35</sup>.

A fisiopatologia da deficiência de crescimento na IRC em crianças é multifatorial (nutricional, endócrino e metabólico), correlacionando-se com a função renal residual, e crianças em diálise podem ser parcialmente resistentes ao hormônio de crescimento devido à remoção insuficiente de toxinas urêmicas e também apresentar maior resistência à insulina pela maior exposição à glicose da solução de diálise<sup>36</sup>.

As crianças que apresentam peritônio hiperpermeável parecem apresentar maior risco de falta de crescimento apesar do aumento de massa corpórea, independente da idade, do tempo de diálise e da oferta nutricional. Também, apresentam menor tempo de sobrevida da técnica<sup>36</sup>. O papel do *clearance* para o desenvolvimento físico é menos evidente. Embora a análise multivariável sugira melhor resultado antropométrico com maiores doses de diálise, independente do tipo de membrana peritoneal, não é possível ainda definir o limite ideal. Terapia com hormônio de crescimento, nutrição e controle de outros fatores como acidose, osteodistrofia renal e volemia são necessários para garantir melhor crescimento.

Sabe-se que a oferta energética espontânea é inadequada na criança portadora de IRC, e sem intervenção nutricional o crescimento ficará comprometido<sup>37</sup>. A nutrição suplementar através de sonda nasogástrica, enteral ou gastrostomia tem sido indicada principalmente em lactentes, mas também em crianças maiores, havendo sempre melhora no peso e elevação nos níveis de proteínas totais e albumina<sup>38,39</sup>. Em relação à velocidade de crescimento, pode-se obter melhora ou até mesmo prevenir um atraso de crescimento desde que se inicie terapia nutricional agressiva antes dos 2 anos de idade e de preferência antes mesmo de iniciar diálise. Não se conhece bem o efeito da nutrição parenteral intradiálítica e do uso de soluções de diálise com aminoácidos<sup>40</sup>. O *clearance* dialítico de pequenas moléculas tem um efeito positivo sobre o crescimento estatural, independente do tipo de transporte, mas não afeta a massa corpórea<sup>36</sup>.

Não se sabe a real necessidade de oferta protéica em crianças que realizam diálise peritoneal, mas provavelmente é mais elevada devido à perda de proteínas na solução de diálise. Recomenda-se, de acordo com a idade, oferta de 2,9-3g/kg/dia entre 0 e 0,5 anos; 2,3-2,4g/kg/dia entre 0,6 e 1 ano; 1,9-2g/kg/dia entre 1 e 6 anos; 1,7-1,8g/kg/dia entre 7 e 14 anos; 1,4-1,5g/kg/dia entre 15 e 18 anos; e 1,3g/kg/dia entre 19 e 21 anos. A prescrição pode ser individualizada de acordo com a perda protéica na solução drenada em 24 horas, somada à quantidade recomendada para a idade em crianças normais.

Recomenda-se uma oferta protéica no lactente de 2,5 a 3g/kg/dia e na criança maior de 1,5g/kg/dia.

A dosagem de albumina fica prejudicada como parâmetro nutricional em paciente hipervolêmico e, por isso, apesar de maior perda peritoneal de proteínas em pacientes que recebem maior VIP total, os níveis de albumina aumentam, resultante de melhor ultrafiltração. Assim sendo, os níveis de albumina sérica, os quais têm sido utilizados como indicadores de nutrição, têm um forte valor preditor de morbidade e mortalidade devido a risco cardiovascular por controle inadequado de fluidos. A sobrecarga de fluidos é um problema frequente na população pediátrica, e a dosagem da albumina sérica bem como a realização de ecocardiograma têm sido bons meios de controle cardiovascular em crianças.

### PROTOCOLO DE ACOMPANHAMENTO E AVALIAÇÃO DA EFICIÊNCIA DA DIÁLISE

O acompanhamento é realizado por meio de consultas mensais. Os pais aprendem a observar o peso, volume ultrafiltrado, estado do orifício de saída, característica da solução drenada e pressão arterial. Os pais e as crianças tornam-se parceiros de cuidados, assegurando a realização de diálise, os cuidados com o cateter, a regularidade dos medicamentos e a dieta. Em caso de dificuldades, devem procurar a equipe assistencial, que poderá orientar a distância.

O acompanhamento é efetuado por equipe multidisciplinar, e os cuidados, pela mãe em presença da enfermeira.

#### MENSAL

**Avaliação clínica** – peso, pressão arterial, presença de edema, estado nutricional, identificação de qualquer foco de infecção, constipação e volume drenado. A troca de bolsa é realizada, permitindo o controle do débito de entrada, de saída, da tolerância ao enchimento peritoneal, o aspecto da solução e revisão de procedimentos.

**Avaliação laboratorial** – hemograma, uréia, creatinina, sódio, potássio, cálcio sérico, fósforo, transaminases, gasometria, glicemia.

**Medida da PIP** – é uma ferramenta objetiva de análise individual da tolerância ao VIP prescrito, cujos valores de referência sofrem variação individual. A relação entre PIP e VIP é idade-dependente, mantendo-se estável em recém-nascidos para volumes entre 600 e 800mL/m<sup>2</sup> (3,5 ± 1,6cm) e em lactentes e crianças entre 600 e 1.200mL/m<sup>2</sup>

(4,8 ± 2,6cm e 9,6 ± 2,1 cm). Um aumento significativo da PIP ocorre a partir de 1.000mL/m<sup>2</sup> em recém-nascidos e de 1.200 e sobretudo 1.400mL/m<sup>2</sup> em lactentes e crianças. A PIP medida logo após o aumento de volume é superior à medida efetuada algum tempo depois, demonstrando que ocorre tolerância progressiva ao aumento do VIP. Utilizamos a técnica descrita por Fischbach<sup>18</sup>, calculando-se a PIP média = PIP expiração + PIP inspiração/2. Trabalhos realizados mostram PIP entre 5 e 15, cuja distribuição por idade é: 10 ± 2cm > 12-13 anos; 8 ± 2cm > 2 anos; 5 ± 2cm < 2 anos; e para um volume de 990 ± 160mL/m<sup>2</sup> por via subcutânea um valor médio de 8,2 ± 3,8cmH<sub>2</sub>O. A medida da pressão é realizada no momento da troca de bolsa habitual, evitando-se manipulação suplementar e risco de peritonite, só devendo ser realizada por enfermeira treinada. A medida da PIP tem interesse no início da diálise para a adaptação do volume ou para verificar a tolerância na ocasião das modificações de prescrição de volume, considerando que há uma relação inversa entre a PIP e a ultrafiltração: quanto maior a PIP, menor a ultrafiltração.

**Medida do fluxo de saída e de entrada** – verifica-se a permeabilidade do cateter por meio da medida do fluxo de entrada e saída do líquido (em torno de 200mL/min e drenagem de 150-200mL/min). Dificuldade na entrada e saída da solução sugere presença de fibrina, e somente na saída, presença de epíloon.

**Verificação da saída de cateter e de túnel** – observa-se a limpeza e a integridade do cateter. Se houver umidade ou secreção local, coletar material para cultura, prescrevendo-se mupirocina nasal e em local de saída nos portadores. Classifica-se o local de saída (LSC) e túnel (TSC), com lente de aumento, em perfeito, bom, duvidoso, infecção aguda ou infecção crônica. Analisa-se o aspecto externo verificando-se cor, presença de crosta, incrustação, exsudato, tecido de granulação ou edema, e o sino, verificando-se presença de exsudato, tecido de granulação e condições do epitélio. Pode-se utilizar os escores de 0 a 2 (total até 10), de acordo com a presença ou não de crosta, eritema, edema, secreção e dor. A prevenção de infecção de LSC e TSC é importante, pois reduz o risco de peritonite, internamentos, evitando a morbidade e o fracasso da técnica<sup>41</sup>. Revisar os cuidados diários com os familiares: inspeção do cateter, local de saída e túnel, evitar banhos de imersão, lavar o local com água e sabão, amolecer crostas com solução salina sem forçar a remoção, manter sempre o cateter imobilizado com a fita adesiva, se necessário manter curativo limpo

e seco. Se o local de saída estiver úmido ou com aspecto contaminado, dobrar os cuidados de limpeza, utilizar mupirocina e evitar traumatismo.

**Avaliação da prescrição de medicamentos e da diálise.**

**Avaliação nutricional, verificando-se o teor da dieta em proteínas e calorias.**

**Avaliação psicológica e social.**

TRIMESTRAL.

**Avaliação laboratorial** – sorologias, paratormônio, metabolismo do ferro, proteínas totais e frações, colesterol.

**Avaliação da diurese residual.**

**Cálculo do KT/V da uréia e do clearance de creatinina (Ccr) renal semanal e da diálise** – essas medidas são úteis para demonstrar se mudanças de prescrições atingiram seus objetivos e devem ser realizadas pelo menos um mês após peritonite, após modificações na prescrição ou se houver modificação clínica (aderência, ganho ou perda de peso, redução da função renal residual, complicações mecânicas ou infecciosas)<sup>42</sup>. Recomendam-se três medidas nos primeiros seis meses de diálise, sendo a primeira duas a quatro semanas após o início.

**Etapas de realização:**

1. Coleta e análise de urina e solução de diálise drenada em 24 horas. Coletar urina de 48 horas se o número de micções for inferior a três por dia<sup>42</sup>. Na solução, solicitar dosagem de proteínas. Deve-se corrigir a creatinina na solução pela presença de glicose. Um KT/V semanal renal inferior a 0,1 dispensa a coleta da urina.
2. Coleta da solução de diálise de 24 horas: trazer todas as bolsas drenadas do dia anterior ou misturar todo o volume em galão limpo e trazer uma amostra, registrando-se o volume total drenado (CAPD: volume das quatro ou cinco trocas; e NIPD/CCPD: volume drenado antes de iniciar os ciclos noturnos e todo o volume drenado durante a noite).
3. Coleta da urina de 24 horas: a primeira amostra da manhã é desprezada, considerando esse horário como início da coleta até o mesmo horário no dia seguinte, quando a amostra deverá ser incluída.
4. Coleta e análise de sangue: em qualquer hora do dia para pacientes em CAPD e na metade do período diurno ou pelo menos 4 horas após o término da sessão para NIPD ou CCPD. Coleta do sangue no dia em que estão sendo coletadas a urina e dialisado:

$$KT/V \text{ semanal} = \frac{(D \text{ uréia}) (D \text{ volume})}{P \text{ uréia} \times V} \times 7$$

$$KT/V \text{ total} = \text{diálise} + \text{renal}$$

V = água corpórea total pelo método de Watson ou Hume para adultos e pelo método de Mellits-Cheek para crianças<sup>43</sup>. A presença de edema no momento da realização do estudo altera o resultado de V, modificando a proporção KT/V. Havendo melhora no peso real, o KT/V diminui, necessitando de maior dose de diálise, o que é falso se o aumento de peso for à custa de edema.

$$\text{Ccr semanal} = \frac{(D \text{ creatinina}) (D \text{ volume})}{P \text{ creatinina}} \times 7 \text{ em litros}$$

Ccr total inclui o *clearance* renal e da diálise.

$$\text{GFR (mL/min)} = \text{clearance renal da uréia (mL/min)} + \text{clearance renal da creatinina (mL/min)}/2.$$

$$\text{Ccr semanal total} = \text{GRF} + \text{Ccr peritoneal para } 1,73\text{m}^2 \text{ de superfície corpórea.}$$

Outra alternativa de medir a função renal residual é o *clearance* renal da uréia corrigido para a água corpórea total Krt/Vuréia. Essa medida pode ser diretamente somada ao *clearance* peritoneal da uréia kpt/Vuréia, para criar o *clearance* total da uréia corrigido pela água corpórea total Kprt/Vuréia.

Uma excreção de creatinina superior a 15% dos níveis basais anteriores, na urina e na solução, sugere não-aderência ao tratamento, aumento de massa muscular, alteração na função da membrana peritoneal, coleta inadequada ou erro do laboratório.

**Cultura nasal** – colhe-se material bacteriológico do local de saída do cateter e nasal para pesquisa de *Staphylococcus aureus*.

## SEMESTRAL

**Avaliação laboratorial** – ácido úrico, magnésio.

**Teste de equilíbrio peritoneal (PET)** – avalia-se a permeabilidade peritoneal, hidráulica e molecular, sendo recomendado logo após o treinamento, após um mês e depois pelo menos a cada seis meses. O TEP pode ser *standard*, com determinações de uréia, creatinina e glicose na solução e no plasma nos tempos 0,120 e 240, ou modificado, com determinações na solução nos tempos 0, 15, 30, 60, 90, 120, 180 e 240 e no plasma nos tempos 0, 120 e 240. A dosagem de fósforo permite a determinação do tempo de depuração do fosfato.

Se possível, a troca noturna anterior é realizada com volume habitual a 2,5%, com drenagem cuidadosa pela manhã, registrando-se a ultrafiltração. A primeira infusão deve ser feita em decúbito dorsal com o mesmo volume a 2,5%, movi-

mentando-se o paciente para homogeneizar a solução na cavidade abdominal. Considera-se tempo 0 (T0) o final da infusão.

Procedimento de coleta da solução de diálise nos tempos 0, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240: drenar todo o volume, misturar bem a bolsa, desinfecção do tubo de medicação da bolsa e coletar 5mL de solução, devolvendo o restante ao paciente. Solicita-se glicose, uréia, creatinina e fósforo na solução e no sangue.

Classificação da membrana peritoneal de acordo com o resultado do TEP:

Transporte	D/Do glicose	D/P creatinina
Alto	0,26	> 0,81
Médio alto	0,26-0,38	0,81-0,65
Médio baixo	0,38-0,49	0,65-0,50
Baixo	> 0,49	< 0,50

**Determinação do ponto APEX** – o cruzamento da curva de glicose e de solutos (creatinina) auxilia na definição do tempo de contato ideal para a obtenção de ultrafiltração e *clearance* de solutos.

**Troca do equipo de transferência de 6 polegadas ou *twist clamp*** – a cada seis meses ou após episódio de peritonite.

**Exames semestrais do protocolo** – ecocardiograma, eletrocardiograma, radiografia de ossos (quadril e tíbias, mãos e punhos, para avaliação de idade óssea, tórax, crânio). Uma das maiores causas de morbidade e mortalidade é a hipertrofia de ventrículo esquerdo por sobrecarga de volume, comumente encontrada em pacientes em CAPD<sup>44</sup>.

## ANUAL

Eletrocardiograma e ecocardiograma (nos pacientes que estão estáveis e não necessitam realizá-los semestralmente), eletroencefalograma, avaliação oftalmológica, PPD, uretrocistografia miccional e urodinâmica (nos pacientes urológicos).

## CONCLUSÃO

A qualidade da terapia depende do suporte nutricional (albumina > 3,5g/dL), do controle da volêmia, pressão arterial e condição cardiovascular, do controle da anemia (hematócrito > 30%), da osteodistrofia renal (produto cálcio x fósforo < 55), dos cuidados na preservação do acesso (saída e túnel) e prevenção de infecção, da avaliação da capacidade de transporte peritoneal, da remoção de solutos e fluidos (KT/V da uréia, Ccr e índice de ultrafiltração), permitindo melhor adequação da preservação da função renal residual, do preparo para transplante renal e do suporte psicológico e social oferecido<sup>9</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CHURCHILL DN, THORPE KE, NOLPH KD, et al: Increased peritoneal membrane transport is associated with decreased patient and technique survival for continuous peritoneal dialysis patients. The Canadá - USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am Soc Nephrol* 9:1285-1292, 1998.
2. MIORIN LA: Atualização em diálise: complicações não infecciosas em diálise peritoneal ambulatorial contínua. *J Bras Nefrol* 23:234-237, 2001.
3. FISCHBACH M: La dialyse péritonéale chez l'enfant. *Arch Pédiatr* 4:81-89, 1997.
4. SOJO ET: Prevention and treatment of exit-site and tunnel infections in pediatric continuous peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 19:S458-S461, 1999.
5. Mupirocin Study Group. Nasal mupirocin prevents *Staph aureus* exit-site infection during peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 7:2403-2408, 1996.
6. WARADY BA, BASHIR M, DONALDSON LA: Fungal peritonitis in children receiving peritoneal dialysis: a report of the NAPRTCS. *Kidney Int* 58:384-389, 2000.
7. SAITO O, KUSANO E, HONMA S, et al: Time dependent permeability change of high molecular weight substances may represent peritoneal sclerotic damage in CAPD patients (abstract). *J Am Soc Nephrol* 10:321A, 1999.
8. MACHADO DJB, ROMÃO Jr JE, SABBAGA E, et al: Peritonite esclerosante e encapsulante secundária à diálise peritoneal ambulatorial contínua. *J Bras Nefrol* 21:112-123, 1999.
9. FALLER U, STEGEM P, KLAUS G, et al: Sonographic determination of the thickness of the peritoneum in healthy children and paediatric patients on CAPD. *Nephrol Dial Transplant* 13:3172-3177, 1998.
10. FISCHBACH M, TERZIC J, GEISERT J: Dialyse péritonéale chez l'enfant à travers le monde: prescription empirique ou mathématique? *Journées Parisiennes de Pédiatrie*, edited by Fischbach, Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1996, pp 213-218.
11. WARADY BA, WATKINS SL, FIVUSH BA, et al: Validation of PD adequacy 2,0 for pediatric dialysis patients. *Pediatr Nephrol* 16:205-211, 2001.
12. FISCHBACH M, DESPREZ PH, LAHLOU A, et al: Prescription de la dialyse péritonéale automatisée chez l'enfant. *Le BDP* 4:277-280, 1995.
13. FISCHBACH M, DESPREZ P, HAMEL G, et al: Management of fluid overload in infants by tidal peritoneal dialysis: is there a benefit compared with continuous cycling peritoneal dialysis? *Pediatr Nephrol* 8:598-600, 1994.
14. WARADY BA, BOHL V, ALON U, et al: Symptomatic peritoneal calcification in a child: treatment with tidal peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 14:26-29, 1994.
15. JUERGENSEN PH, MURPHY AL, PHERSON ASK, et al: Tidal peritoneal dialysis: comparison of different tidal regimens and automated peritoneal dialysis. *Kidney Int* 57: 2603-2607, 2000.
16. RIPPE B, LEVIN L: Computer simulations of ultrafiltration profiles for an icodextrin-based peritoneal fluid in CAPD. *Kidney Int* 57:2546-2556, 2000.
17. TWARDOWSKI ZJ, NOLPH KD, KHANNA R, et al: Peritoneal equilibration test. *Perit Dial Bull* 7:138-147, 1987.
18. FISCHBACH M, DESPREZ P, TERZIC J, et al: Use of intraperitoneal pressure, ultrafiltration and purification dwell times for individual peritoneal dialysis prescription in children. *Clin Nephrol* 46:14-16, 1996.
19. FITZWATER DS, JONES DP: Use of a modified peritoneal equilibration test to optimize solute and water clearance. *Pediatr Nephrol* 9:341-345, 1995.
20. MENDLEY SR, MAJKOWSKI NL: Peritoneal equilibration test results are different in infants, children and adults. *J Am Soc Nephrol* 6:1309-1312, 1995.
21. HANNA JD, FOREMAN JW, GEHR TWB, et al: The peritoneal equilibration test in children. *Pediatr Nephrol* 7:731-734, 1993.
22. WARADY BA, ALEXANDER SR, HOSSLI S, et al: Peritoneal membrane transport function in children receiving long-term dialysis. *J Am Soc Nephrol* 7:2385-2391, 1996.
23. SCHRÖDER CH, DREUMEL MJV, REDDINGIUS R, et al: Peritoneal transport kinetics of glucose, urea and creatinine during infancy and childhood. *Perit Dial Int* 11:322-325, 1991.
24. ELLIS EN, WATTS K, WELLS TG, et al: Use of peritoneal equilibration test in pediatric dialysis patients. *Perit Dial Bull* 7:259-261, 1991.
25. MORGENSTERN BZ: Equilibration testing: close, but not quite right. *Pediatr Nephrol* 7:290-291, 1993.
26. SLJMAN GA, KLEE KM, GALL-HOLDEN B, et al: Peritoneal equilibration test curves and adequacy of dialysis in children on automated peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 24:813-818, 1994.
27. VERGER C, L'ARPEL L, VENIEZ G, et al: L'APEX... description et utilisation. *Le BDP* 1:36-40, 1991.
28. FISCHBACH M, HARALDSSON B: Dynamic changes in the total pore area available for peritoneal exchange in children (abstract). *J Am Soc Nephrol* 10:329A, 1999.
29. ROCCO M, SOUCIE JM, PASTAN S, et al: Peritoneal dialysis adequacy and risk of death. *Kidney Int* 58:446-457, 2000.
30. DIAZ-BUXO JA, LOWRIE EG, LEW NL, et al: Associates of mortality among peritoneal dialysis patients with special reference to peritoneal transport rates and solute clearance. *Am J Kidney Dis* 33:523-534, 1999.
31. van der VOORT JH, HARVEY EA, BRAJ B, et al: Can the DOQI guidelines be met by peritoneal dialysis alone in pediatric patients? *Pediatr Nephrol* 14:717-719, 2000.
32. BURKART JM: Adequacy of peritoneal dialysis. *Adv Ren Replace Ther* 7:310-323, 2000.
33. WILLIAMS PF, OTTUN F, SPROSEN T: Improved survival of high transporter peritoneal dialysis patients with individualized dialysis prescription. *J Am Soc Nephrol* 10:231A, 1999.
34. HOLTTA TM, RONNHOLM KA, JALANKO H, et al: Peritoneal dialysis in children under 5 years of age. *Perit Dial Int* 17:573-580, 1997.
35. BECKER N, BRANDT JR, SUTHERLAND TA, et al: Improved outcome of young children on nightly automated peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol* 11:676-679, 1997.
36. SCHAEFER F, KLAUS G, MEHLS O, et al: Peritoneal transport properties and dialysis dose affect growth and nutritional status in children on chronic peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 10:1046-1066, 1999.
37. LEDERMANN SE, SHAW V, TROMPFETER RS: Long term enteral nutrition in infants and young children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 13:870-875, 1999.
38. COLEMAN JE, WATSON AR: Gastrostomy buttons for nutrition support in children with cystinosis. *Pediatr Nephrol* 14:833-836, 2000.
39. RAMAGE IJ, GEARY DE, HARVEY E, SECKER DJ, BALFE JÁ, BALFE JW: Efficacy of gastrostomy feeding in infants and older children receiving chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 19:231-236, 1999.
40. BREWER ED: Pediatric experience with intradialytic parenteral nutrition and supplemental tube feeding. *Am J Kidney Dis* 33:205-207, 1999.
41. FURTH SL, DONALDSON LA, SULLIVAN EK, et al: Peritoneal dialysis catheter infections and peritonitis in children: a report of a North American Pediatric Renal Transplantation Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 15:179-182, 2000.
42. GOLPER TA, CHURCHILL DN, BURKAT J, et al: NKF-DOQI clinical practice guideline for peritoneal dialysis adequacy. *Am J Kidney Dis* 30(Suppl):S67-S136, 1997.
43. MELLITS ED, CHEEK DB: The assessment of body water and fatness from infancy to adulthood. *Monogr Soc Res Child Dev* 35:12-26, 1970.
44. ENIA G, MALLAMACI F, BENEDETTO FA, et al: Long-term CAPD patients are volume expanded and display more severe left ventricular hypertrophy than haemodialysis patients. *Nephron Dial Transplant* 16:1459-1464, 2001.

# IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE RENAL PEDIÁTRICO

Clotilde Druck Garcia  
Viviane Rocha de Barros  
Valter Duro Garcia



## INTRODUÇÃO

O transplante renal na criança, quando comparado com o transplante no adulto, apresenta algumas peculiaridades em relação à etiologia da insuficiência renal (elevada incidência de uropatia obstrutiva e de glomerulosclerose segmentar e focal), aspectos técnicos (desproporção entre tamanho do paciente e do rim, maior risco de trombose vascular), resposta imunológica (maior incidência de rejeição) e farmacocinética da medicação (metabolização mais rápida). Paralelamente, a criança é um ser humano em fase de crescimento e desenvolvimento, o que a diferencia do adulto.

Embora cause um impacto maior que o transplante em adultos, o transplante renal pediátrico representa uma pequena fração, ao redor de 5% do número total de transplantes. Esse pequeno número, combinado com a tendência natural de avaliar inicialmente os novos agentes imunossuppressores em adultos, tem atrasado a introdução de novas drogas em crianças. Portanto, a utilização de novos agentes em receptores pediátricos baseia-se, geralmente, em poucos e pequenos estudos, em sua maioria não-randomizados<sup>1</sup>.

Atualmente, existem muitas medicações imunossupressoras disponíveis, permitindo cada vez mais que os centros de transplante pediátrico individualizem a imunossupressão. Todos os esforços devem ser empregados para se desenvolver protocolos que minimizem tanto a rejeição aguda quanto a morbidade<sup>2</sup>. Nosso objetivo é revisar as principais medicações imunossupressoras e sugerir alguns esquemas de utilização em crianças transplantadas renais.

## IMUNOSSUPRESSÃO DE INDUÇÃO

O período inicial após o transplante requer imunossupressão intensa, pois a resposta imune é muito ativa e o enxerto, nessa fase, muito imunogênico, com elevado risco de rejeição<sup>3</sup>. A terapia de indução tem como objetivo prevenir a rejeição aguda, evitando a ativação das células T, com anticorpos antilinfocitários como globulina antitimocítica (ATG) ou OKT3, ou com inibidores da secreção de interleucina-2 (IL-2), como os anticorpos monoclonais CD25 (AcMo anti-CD25).

A terapêutica convencional de indução consistia de um curso de 7 a 14 dias de anticorpos antilinfocitários policlonais (ATG ou ALG) ou anticorpos monoclonais anti-CD3 (OKT3). Recentemente, tem sido substituída na maioria dos centros por AcMo anti-CD25.

No quadro 46.1 estão apresentadas as preparações atualmente utilizadas na terapia de indução.

## ANTICORPOS ANTILINFOCITÁRIOS POLICLONAIS

As globulinas antilinfocítica (ALG) e ATG são preparadas pela injeção de células linfóides humanas em animais (cavalo ou coelho), os quais produzem, então, anticorpos contra as proteínas do sistema imune humano. As preparações globulínicas resultantes são purificadas por absorção, para reduzir a toxicidade.

### *Mecanismos de ação*

Os efeitos imunossuppressores dos anticorpos policlonais resultam da depleção de linfócitos, que pode resultar de opsonização e lise dependente

Quadro 46.1 – Drogas utilizadas na terapêutica de indução.

Agente	Mecanismo de ação		Paraeifeitos específicos	Comentários
	Alvo molecular	Efeito molecular		
ATG/ALG	Liga-se a múltiplos antígenos nas células linfóides	Lise mediada por complemento Opsonização e clearance Modificação do receptor de superfície celular	Doença do soro Trombocitopenia Granulocitopenia	Variabilidade das preparações 7 a 14 doses (diárias) Dose depende do tipo de preparado
OKT3	Liga-se ao CD3 das células T	Lise mediada por complemento Opsonização e clearance Modificação do receptor CD3	Síndrome da liberação de citocinas (febre, calafrios, sintomas gastrintestinais, cefaléia e edema pulmonar)	Taquifilaxia devido a anticorpos antiidiotípicos 2,5-5mg 7 a 14 doses (diárias)
Daclizumab	Liga-se à subunidade $\alpha$ do receptor de IL-2	Sub-regulação do receptor Depleção de células T CD4?	Sem relatos de paraeifeitos maiores	Anticorpo humanizado T $\frac{1}{2}$ longo (20 dias) 2-5 doses (2/2 semanas), 1mg/kg/dose
Basiliximab	Liga-se a subunidade $\alpha$ do receptor de IL-2	Sub-regulação do receptor Depleção de células T CD4?	Relatos de anafilaxia (re-uso)	Anticorpo quimérico T $\frac{1}{2}$ longo (10-14 dias) 2 doses (dias 0 e 4) de 20mg > 30/40kg ou 16mg/m <sup>2</sup> (máximo 20mg)

de complemento, opsonização Fc-dependente, ou apoptose mediada por Fas. Ao contrário de outros imunossuppressores, cuja atividade depende da ativação das células T (por meio de ligação com imunofilinas, corticosteróides, antimetabólicos e AcMo anti-CD25), os anticorpos policlonais podem eliminar linfócitos com memória pré-ativada, podendo ser críticos no tratamento profilático de receptores pré-sensibilizados e para o tratamento de rejeição aguda corticorresistente<sup>4</sup>.

### Efeitos adversos

Febre e calafrios, secundários à síndrome de liberação de citocinas, embora comuns, são menos frequentes e geralmente menos graves do que os observados com o OKT3. Pode também ocorrer leucopenia e trombocitopenia leves. Um dos efeitos mais indesejáveis é a própria imunossupressão, que predispõe a infecções e risco posterior de desenvolvimento de doenças linfoproliferativas.

## ANTICORPOS MONOCLONAIS

### Anti-CD3 (OKT3)

A produção de anticorpos monoclonais (AcMo) foi viabilizada em 1975, quando foi desenvolvido um método de fundir células de mieloma murino com linfócitos de camundongos imunizados para um antígeno específico. O hibridoma resultante expressava ambos, a propriedade dos linfócitos de produzir anticorpos específicos ao antígeno (anticorpo monoclonal) e o caráter imor-

tal da célula do mieloma. Usando essa técnica, foi possível produzir grandes quantidades de anticorpos monoclonais específicos a antígenos individuais, os quais são altamente purificados após separação apropriada<sup>5</sup>.

O desenvolvimento dos anticorpos monoclonais murinos permitiu a introdução do anti-CD3 muromonab, o primeiro anticorpo monoclonal disponível para a terapêutica em humanos. Ele atua bloqueando a função de todas as células T citotóxicas<sup>4</sup>.

### Mecanismos de ação

O anti-CD3 liga-se ao componente e do complexo CD3 associado com o receptor de células T (TCR), bloqueando ou destruindo o complexo CD3-TCR. A imunossupressão parece ser devida à combinação da lise e seqüestro das células T e à função alterada devido à perda do complexo CD3-TCR. Portanto, minutos após a administração de OKT3, há rápido desaparecimento das células CD3 da circulação, o que se completa em 1 hora. É muito eficaz em reduzir a contagem de CD3 e ocasiona potente supressão de células T<sup>4</sup>.

### Efeitos adversos

O primeiro efeito do anti-CD3 ao atingir o complexo CD3-TCR é liberar o fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interferon (IFN- $\gamma$ ) e outros mediadores. Essa ação produz o efeito da primeira dose ou síndrome da liberação de citocinas, que se manifesta por febre, calafrios, dores musculares, sintomas gas-

trintestinais, e ocasionalmente edema agudo de pulmão e encefalopatia. Também, aumenta a suscetibilidade às infecções e predispõe ao desenvolvimento de doenças linfoproliferativas<sup>6</sup>.

### **Dose e monitorização**

A dose utilizada em crianças é de 2,5mg/dose. A monitorização é realizada por meio dos níveis séricos de CD3. O anti-CD3 induz a produção de anticorpos antiimunoglobulina pelo receptor, os quais neutralizam o anticorpo. Portanto, um novo tratamento com essa medicação, em um segundo transplante, fica prejudicado<sup>7</sup>.

### **Experiência pediátrica**

Em estudo multicêntrico americano não foi comprovado benefício com essa medicação na prevenção de rejeição aguda, tanto em pacientes com doador vivo quanto nos que receberam micofenolato mofetil (MMF)<sup>1</sup>. Portanto, o uso rotineiro desses anticorpos, na profilaxia da rejeição aguda, não está indicado, pois provavelmente os riscos superam os benefícios.

### **AcMo anti-CD25S**

Um anticorpo monoclonal humanizado anti-CD25 (daclizumab) e um anticorpo monoclonal quimérico anti-CD25 (basiliximab) estão em uso clínico. Os anti-CD25 são similares em seu efeito e têm meia-vida longa, em torno de 21 dias, uma vez que o CD25 está saturado. Eles fornecem uma imunossupressão leve e são úteis na profilaxia da rejeição, em doses intercaladas, para saturar o CD2 por 4 a 16 semanas.

São eficazes em reduzir a incidência de rejeição aguda em pacientes com pequeno a moderado risco imunológico<sup>8</sup>, mas não há, ainda, estudos conclusivos em pacientes com alto risco imunológico.

### **Mecanismos de ação**

Eles se ligam ao CD25 (IL-2R $\alpha$ ) no complexo IL-2R de alta afinidade, o qual é expresso nas células T ativadas. Podem ter vários efeitos, como bloqueio do IL-2R nas células T ativadas, redução da proliferação das células T e depleção de algumas células T ativadas<sup>9</sup>.

### **Efeitos adversos**

Uma das vantagens dos anti-CD25 é que eles não desencadeiam a síndrome de liberação de citocinas. Entretanto, alguns raros casos de reação anafilática têm sido descritos<sup>10</sup>, e o seu re-uso está provavelmente contra-indicado. Portanto, recomenda-se que sejam utilizados em ambientes que tenham recursos para um tratamento de emergência.

### **Dose**

O basiliximab é utilizado nos dia zero e quatro pós-transplante. Ainda não existe um consenso sobre a dose adequada nas crianças, sendo preconizados 12mg/m<sup>2</sup> (máximo 20mg) ou, então, 10mg em crianças com peso inferior a 30 ou 40kg<sup>11</sup> e 20mg nas crianças de mais idade.

O daclizumab é utilizado em 5 doses de 1mg/kg, no máximo 50mg, iniciando no momento do ato cirúrgico do transplante e repetido a cada duas semanas. Há estudos recentes sugerindo que um menor número de doses é também eficaz<sup>12</sup>.

### **Experiência pediátrica**

Tanto o basiliximab quanto o daclizumab têm sido utilizados na terapia de indução em crianças, com redução significativa na incidência de episódios de rejeição aguda e boa tolerância<sup>13-18</sup>, sendo, portanto, uma opção terapêutica aceitável. O custo dessas medicações é elevado, entretanto, uma análise de custo/benefício demonstrou ser vantajoso seu uso<sup>19</sup>.

## **IMUNOSSUPRESSÃO DE MANUTENÇÃO**

Entre três a seis meses após o transplante, ocorre uma adaptação entre o receptor imunossuprimido e o enxerto, diminuindo o risco de rejeição. A imunossupressão a longo prazo ou de manutenção pode, portanto, ser menos intensa, preservando as funções vitais de defesa do receptor que controlam a infecção oportunista e a neoplasia. Essa supressão da resposta imune pode ser mais bem obtida com o emprego de combinações de agentes imunossupressores. Essa conduta objetiva minimizar os efeitos adversos de uma única droga, mantendo um nível adequado de imunossupressão, atuando em diversas fases da ativação das células T. Isso geralmente é obtido combinando corticosteróide com um inibidor da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus), e com um agente antiproliferativo, como a azatioprina, o MMF ou a rapamicina.

Atualmente, o nível de imunossupressão de manutenção é determinado, principalmente, pelo risco de rejeição. Fatores como a "qualidade" do órgão transplantado, o grau de incompatibilidade HLA, a doença de base, a raça do receptor e a história de episódios prévios de rejeição aguda influenciam na escolha e na dosagem de cada agente imunossupressor na fase de manutenção.

As principais drogas utilizadas na terapêutica de manutenção estão apresentadas no quadro 46.2.



**Quadro 46.2** – Drogas utilizadas na terapêutica de manutenção.

Agente	Mecanismo de ação		Paraefeitos
	Alvo molecular	Efeito molecular	
Corticosteróides	Receptores citosólicos Proteínas <i>heat shock</i>	Bloqueia transcrição de genes de citocinas (IL-1, 2, 3, e 5, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ )	Hipertensão Intolerância à glicose Dislipidemia Osteoporose Aspecto cushingóide
Ciclosporina	Liga-se à ciclofilina Inibe a calcineurina	Inibe a produção de IL-2 Estimula a produção de TGF- $\beta$ (fator de crescimento transformador- $\beta$ )	Efeitos nefrotóxicos Neurotoxicidade Hirsutismo Hiperplasia gengival Hipertensão Intolerância à glicose Dislipidemia
Tacrolimus	Liga-se a FKBP-12 Inibe a calcineurina	Inibe a produção de IL-2 Antagoniza TGF- $\beta$	Similares aos da ciclosporina: ↓ hirsutismo e hiperplasia gengival ↑ diabetes
Azatioprina	Metabólitos ligam-se ao DNA	Inibe a síntese de purinas Bloqueia a síntese de DNA e RNA	Supressão medular
Micofenolato mofetil	Inibe inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH)	Bloqueia a via “de novo” da síntese de purinas (seletiva para linfócitos)	Sintomas gastrintestinais Supressão medular ↑ citomegalovírus
Rapamicina	Liga-se ao FKBP-12 Bloqueia a cinase p70 S6	Bloqueia a progressão do ciclo celular induzida por IL-2	Hiperlipidemia Trombocitopenia

## CORTICOSTERÓIDES

Os corticosteróides têm sido utilizados desde o início dos transplantes, na indução, na manutenção e no tratamento dos episódios de rejeição aguda<sup>20</sup>.

### Mecanismos de ação

Os corticosteróides são agentes antiinflamatórios inespecíficos. Os mecanismos exatos de ação não são conhecidos, mas incluem supressão da função dos macrófagos, redução da produção de citocinas e da expressão de moléculas de adesão, indução de apoptose dos linfócitos, inibição da transmigração de leucócitos através dos vasos sanguíneos e via alterada de leucócitos. Além disso, eles inibem a atividade da enzima fosfolipase A2, o que resulta na diminuição da produção de eicosanóides, reduzindo a resposta inflamatória na rejeição aguda<sup>4,21</sup>.

### Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais importantes dos corticosteróides estão apresentados no quadro 46.3. Alguns destes, como hipertensão, dislipidemia e diabetes, são compartilhados com os efeitos colaterais dos inibidores da calcineurina, potencializando-os.

**Quadro 46.3** – Principais efeitos colaterais dos corticosteróides.

Efeitos cosméticos	Efeitos metabólicos
Aparência cushingóide Obesidade Hirsutismo Acne Pele atrófica Fragilidade capilar	Dislipidemia Diabetes Retenção de água/sal Atraso de crescimento Osteoporose Osteopenia
Outros efeitos	
Catarata subcapsular Hipertensão arterial Risco maior de infecções Miopatia proximal Atraso da cicatrização Labilidade emocional Úlcera gástrica	

Existem efeitos adversos especialmente prejudiciais à criança e ao adolescente, como aparência cushingóide, acne, deficiência de crescimento e alterações psicológicas. O efeito negativo dos corticosteróides na aparência contribui para a não-adesão do paciente ao tratamento, especialmente naqueles que têm consciência da imagem corpórea.

Um dos efeitos indesejáveis de maior impacto nas crianças é a inibição do crescimento. Todos os receptores de órgãos sólidos são afetados, entretanto, essa situação é mais marcada no paciente renal porque a maioria das crianças com insuficiência renal crônica já apresentam deficiência de crescimento significativa. O atraso no crescimento pré-transplante é multifatorial, envolvendo desnutrição calórica pela uremia, desmineralização óssea, acidose metabólica e hipocalcemia. A normalização da função renal após o transplante deveria recuperar o desenvolvimento normal, mas, devido ao uso de corticosteróides, isso não ocorre<sup>22</sup>.

### **Situação atual do uso**

Devido aos efeitos adversos, principalmente relacionados ao crescimento, muitos centros pediátricos iniciaram protocolos de retirada do corticosteróide em pacientes estáveis, porém essa conduta foi associada a uma incidência maior de rejeição. A introdução de novos imunossuppressores, como o tacrolimus, o MMF e a rapamicina, poderia permitir uma retirada do corticosteróide com menor risco de rejeição, ou, o que parece mais apropriado, o emprego de protocolos sem corticosteróide desde o transplante<sup>23</sup>.

A não-utilização de corticosteróides é controversa; de acordo com Ettenger, a situação atual do uso de prednisona no transplante renal pediátrico é a seguinte<sup>24</sup>:

- com os protocolos atuais é possível utilizar doses menores de prednisona;
- a suspensão de prednisona é possível em 50 a 75% das crianças com o uso dos imunossuppressores atuais;
- não é possível prever quais os pacientes que, ao retirarem a prednisona, diminuirão a função renal por rejeição aguda ou disfunção crônica do enxerto;
- a retirada tardia da prednisona deve ser lenta e associada a um aumento dos outros imunossuppressores;
- o uso da prednisona em dias alternados pode reduzir os efeitos adversos sem aumentar o risco de rejeição aguda ou perda de função renal;
- nem todos os pacientes são candidatos ao uso de prednisona em dias alternados, a instabilidade clínica ou não-adesão podem prejudicar;
- evitar o uso de esteróides é promissor, mas ainda existem dados insuficientes para sua recomendação como protocolo no transplante renal pediátrico.

### **Dose**

As doses de corticosteróide utilizadas variam entre os diversos centros de transplante pediátrico.

Em um dos protocolos, a dose empregada é 10mg/kg (ou 300mg/m<sup>2</sup>) de metilprednisolona por via intravenosa nos dias zero e 1. No segundo dia pós-transplante, inicia-se com 2mg/kg (máximo de 60mg) de prednisona oral. Após o quarto dia, a dose é reduzida a cada três dias, até alcançar 0,5mg/kg/dia. A redução recomendada é de 0,25mg/kg em crianças com peso inferior a 20kg e 0,5mg/kg em crianças com peso superior a 20kg. Quando a dose de 0,5mg/kg é alcançada, ela é mantida até o final do primeiro mês de transplante. A partir de então, a redução é de 0,125mg/kg a cada duas semanas, até atingir 0,25mg/kg no final do segundo mês. Então, reduz-se 0,05mg/kg a cada duas semanas, até alcançar 0,15mg/kg no final do terceiro mês. Essa dose é mantida até o sexto mês<sup>7</sup>, e após reduzida, até atingir 0,1-0,15mg/kg/dia. Naqueles pacientes livres de rejeição, com função renal normal, e se a adesão é assegurada<sup>7</sup>, pode-se passar para dias alternados.

Na Santa Casa de Porto Alegre utilizamos uma dose de 300mg/m<sup>2</sup> de metilprednisolona por via intravenosa no transoperatório, seguida por uma dose fixa de 20mg/dia. Ao fim do primeiro mês, são feitas reduções mensais, até atingir a dose de 0,1 a 0,15mg/kg/dia ao fim do sexto mês. Pacientes com boa aderência, sem rejeição e com função normal, recebem a medicação em dias alternados, a partir do sexto mês.

Os corticosteróides utilizam enzimas do citocromo P450 em seu metabolismo, o qual é alterado por drogas que interferem nesse sistema. O fenobarbital, a carbamazepina, a fenitoína e a rifampicina aumentam o metabolismo, enquanto o cetoconazol e a eritromicina o inibem.

### **AGENTES ANTIPROLIFERATIVOS**

Os agentes antiproliferativos previnem a expansão dos clones ativados das células T e B. O protótipo desse grupo é a azatioprina, utilizada como imunossupressor desde os anos 60. Nos últimos anos, surgiu o micofenolato mofetil e mais recentemente a rapamicina<sup>20</sup>.

### **Azatioprina**

A azatioprina, um imidazol derivado da 6-mercaptopurina (6-MP), é utilizada como agente imunossupressor, exclusivamente na profilaxia da rejeição.

### **Mecanismo de ação**

É um antimetabólito que age como análogo das purinas, sendo incorporado como uma "falsa" base no DNA celular, bloqueando assim a síntese de purinas. Entretanto, é provável que a princi-

pal ação da azatioprina seja na síntese do DNA e não na de purinas. Ocasionalmente diminuição da proliferação de células T citotóxicas, auxiliares e de linfócitos B formadores de anticorpos, sendo efetiva nos estágios precoces da expansão clonal de células já ativadas porque atua na fase proliferativa do ciclo celular<sup>5,20</sup>.

### **Efeitos adversos**

Seu principal efeito colateral é a mielossupressão, que é agravada pelo uso de alopurinol ou outros inibidores da xantina oxidase, por envolvimento na degradação da 6-MP, acumulando esse composto e seus metabólitos ativos. Há também um amplo espectro de doenças hepáticas associadas ao uso da azatioprina. Essa droga imunossupressora também está associada com pancreatite aguda e incidência aumentada de câncer de pele.

### **Dose e monitorização**

A dose dessa medicação em crianças é similar à empregada em adultos, 2mg/kg em dose única diária. A longo prazo, é reduzida a 1-1,5mg/kg/dia e necessita ser ajustada no caso de perda de função renal moderada a grave. Seu uso tem sido evitado nos portadores de hepatopatia.

### **Experiência pediátrica**

É uma droga utilizada há muitos anos e não apresenta nenhuma peculiaridade na população pediátrica. Embora seja uma medicação de baixo custo, em muitos centros está sendo substituída no esquema imunossupressor, pelo micofenolato mofetil ou pela rapamicina, que são drogas mais específicas e com melhor atividade imunossupressora.

### **Micofenolato mofetil**

O micofenolato mofetil (MMF), descoberto em 1986, é um derivado semi-sintético do ácido micofenólico, produzido pelo fungo *Penicillium*<sup>25</sup>.

### **Mecanismo de ação**

O ácido micofenólico atua em estágio tardio da proliferação dos linfócitos, inibindo de forma não competitiva, seletiva e reversível a enzima inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH). Essa enzima catalisa a conversão da inosina para guanina monofosfato, a qual é necessária para a síntese das purinas durante a divisão celular. Interferindo com a síntese de novo das purinas, o MMF inibe a síntese de DNA, a expansão clonal de células T e B, a produção de anticorpos, a geração de linfócitos citotóxicos e o desenvolvimento da reação de hipersensibilidade do tipo atrasado.

Por ser um inibidor seletivo da via "de novo" da síntese das purinas, o MMF fornece uma inibição mais específica e potente da proliferação das células T e B que a azatioprina, a qual inibe muitas enzimas.

Em modelos animais, o MMF previne o desenvolvimento de rejeição crônica, e observações iniciais sugerem que possa ter o mesmo efeito em humanos<sup>26-28</sup>. Em consequência, há alguns protocolos utilizando o MMF nos casos de nefrotoxicidade crônica da ciclosporina. Nesses casos, a ciclosporina é suspensa ou utilizada em menor dose<sup>29</sup>.

Estudos multicêntricos, comparando MMF com placebo ou com azatioprina em esquemas com ciclosporina e corticóides, demonstraram menor incidência de episódios de rejeição aguda e menor necessidade de emprego de anticorpos antilinfocitários no tratamento de rejeição grave nos pacientes recebendo MMF. Essa droga se mostrou, também, efetiva na reversão de episódios de rejeição aguda refratária em pacientes que estavam recebendo azatioprina<sup>26,27</sup>.

### **Efeitos adversos**

Os efeitos colaterais incluem sintomas gastrointestinais altos e diarreia, supressão da medula óssea e risco aumentado de infecção por citomegalovírus (CMV). Uma vantagem é a ausência de toxicidade metabólica. A diminuição da dose e seu fracionamento tendem a aliviar os sintomas gastrointestinais.

### **Dose e monitorização**

Em crianças preconiza-se 1.200mg/m<sup>2</sup>/dia, dividido em duas a quatro vezes<sup>25</sup>. O uso concomitante com o tacrolimus requer redução na dose do último, em função de interações metabólicas<sup>28</sup>.

A monitorização farmacocinética do ácido micofenólico é recomendada, determinando níveis pré-dose 2,5-4,5mg/L método EMIT<sup>26</sup>, mas no Brasil a monitorização ainda não está disponível. O ajuste de dose é realizado em função do aparecimento de parafeitos, principalmente gastrointestinais.

### **Experiência pediátrica**

O MMF está tornando-se uma droga de primeira linha nos protocolos de imunossupressão pediátrica, associado aos inibidores da calcineurina (ciclosporina A ou tacrolimus - FK) ou à rapamicina, substituindo os inibidores da calcineurina. Seu uso é limitado pela frequência dos efeitos adversos gastrointestinais e seu elevado custo<sup>25,27</sup>. No momento, está sendo introduzida a apresentação em forma de xarope, o que facilitará o uso em crianças de pouca idade.

## **Sirolimus (rapamicina)**

A rapamicina é uma lactona macrocíclica produzida pela fermentação do *Streptomyces hygroscopicus*, um actinomiceto isolado de uma amostra do solo coletada em Rapa Nui (Ilha da Páscoa), em 1975. Foi originalmente desenvolvida como uma droga antifúngica.

### **Mecanismo de ação**

Enquanto a ciclosporina e o tacrolimus inibem a produção de citocinas pelas células T, a rapamicina inibe a resposta das células T a essas citocinas. Suprime a sinalização intracelular para o receptor de IL-2 e a progressão da célula T para a fase S do ciclo celular. Seu mecanismo de ação é diferente do mecanismo de outros imunossuppressores. A rapamicina liga-se à mesma família de proteínas citoplasmáticas às quais se liga o FK-506, denominadas *FK-506 binding protein* (FKBP-12), mas, surpreendentemente, o complexo rapamicina-FKBP não tem efeito na atividade de calcineurina, mas une-se a seu receptor específico mTOR (*mammalian target of rapamicina*). O bloqueio da atividade da cinase mTOR suprime a proliferação de células T dependentes de IL-2 e IL-4, inibindo, portanto, a progressão das células da fase G1 para S do ciclo celular<sup>30</sup>.

A rapamicina não afeta, portanto, a síntese de citocinas, mas impede a resposta a esses hormônios por meio do bloqueio do sinal de transdução gerado pelos receptores das citocinas, impedindo o ciclo celular na fase G1. A combinação de ciclosporina (bloqueio da síntese de IL-2) com rapamicina (bloqueio da proliferação mediada pela IL-2) provoca potente inibição da resposta de células T, havendo sinergismo na ação dessas drogas<sup>31</sup>.

Dados experimentais sugerem que a rapamicina pode prevenir o desenvolvimento de arteriosclerose do enxerto, condição indispensável para o desenvolvimento de rejeição crônica. Esse achado encorajador pode estar associado ao efeito antiproliferativo não específico dessa droga<sup>32</sup>.

### **Efeitos adversos**

Estudos clínicos revelaram boa tolerância à droga, sendo a hiperlipidemia e a trombocitopenia os principais efeitos colaterais. Há relatos, também, de incidência aumentada de pneumonia por *Pneumocystis carinii*.

### **Dose e monitorização**

Na monitorização, preconiza-se manter o nível sanguíneo entre 5 e 15ng/mL. Nas crianças, esses níveis são atingidos com uma dose em torno de

1-2mg/m<sup>2</sup>, pela manhã, em dose única diária ou dividida em duas doses<sup>33</sup>. A rapamicina deve ser administrada em um intervalo mínimo de 4 horas da ciclosporina<sup>34</sup> ou do tacrolimus<sup>33</sup>.

### **Experiência pediátrica**

É possivelmente o imunossupressor com o maior potencial de tornar-se a droga-chave nos novos esquemas de imunossupressão pediátrica. O uso de rapamicina com ciclosporina e corticosteróide está associado a uma baixa taxa de rejeição (inferior a 10% em alguns estudos) e poderia permitir a retirada do corticosteróide em muitas crianças para favorecer o crescimento.

A associação com baixa dose de tacrolimus parece apresentar excelentes resultados com poucos efeitos adversos<sup>33</sup>.

Há, também, estudos promissores utilizando rapamicina, com MMF e corticosteróide, substituindo os inibidores da calcineurina<sup>34</sup>.

Portanto, o uso de rapamicina em pediatria parece promissor, embora ainda não esteja sendo utilizada rotineiramente como imunossupressão primária em crianças. Entretanto, seu papel tem sido reconhecido na imunossupressão das crianças e adolescentes com doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT) e em casos de rejeição resistente, como resgate<sup>33</sup>. No caso da DLPT associado a rituximab, houve diminuição da carga viral do vírus Epstein-Barr (EBV)<sup>33</sup> e a rejeição foi evitada ou tratada<sup>33,35</sup>.

Os resultados preliminares sugerindo que a rapamicina é benéfica no tratamento da DLPT ou, no mínimo, não favorecendo essa doença incentivam seu uso como imunossupressor primário em crianças transplantadas, devido à sua maior frequência nesse grupo etário<sup>33</sup>.

### **RAD (everolimus)**

RAD é um novo macrolídeo, derivado da rapamicina, com potente atividade imunossupressora e antiproliferativa. Atua, como a rapamicina, bloqueando o ciclo celular na fase G1, antes de entrar na fase S.

Os testes clínicos iniciais sugerem que tenha eficácia semelhante à da rapamicina. A experiência pediátrica atual resume-se aos resultados preliminares de um estudo multicêntrico em andamento<sup>36,37</sup>.

### **INIBIDORES DA CALCINEURINA**

Os inibidores da calcineurina são, ainda, as drogas mais importantes nos protocolos imunossuppressores atualmente empregados.

## Mecanismo de ação

Ambos, ciclosporina e tacrolimus, atravessam livremente as membranas celulares e ligam-se aos receptores citoplasmáticos (ciclofilinas e FKBP-12, respectivamente). Cada droga forma um complexo específico: ciclosporina A:CP e tacrolimus FKBP. Esse complexo liga-se à calcineurina, a enzima-chave na sinalização do receptor de célula T, inativando-a. A inibição da calcineurina previne a transcrição do gene de IL-2, inibindo, portanto, a produção de IL-2 pelas células T. Supõe-se que esse seja o principal mecanismo de ação de ambos, ciclosporina e tacrolimus, porém outros efeitos da calcineurina podem também contribuir para a ação imunossupressora.

## Ciclosporina

A ciclosporina é um peptídeo cíclico, metabólito natural do fungo *Tolypocladium inflatum*, que foi isolado em 1976 como um antifúngico com atividade limitada. No mesmo ano, foi demonstrada sua elevada ação imunossupressora *in vitro*, agindo seletivamente nos linfócitos T, e passou a ser utilizada como droga imunossupressora a partir de 1978. A introdução dessa droga, no final dos anos 70, foi o maior avanço na área da imunossupressão, pois, além de aumentar a sobrevivência do enxerto renal, permitiu a retomada dos transplantes dos demais órgãos, que havia sido suspensa por não haver imunossupressão adequada para manter a função do enxerto<sup>5</sup>.

Os mecanismos celulares responsáveis por seu efeito imunossupressor são:

- inibição da função de apresentação do antígeno pelas células apresentadoras de antígeno;
- diminuição na produção de IL-1;
- inibição na produção de anticorpos por determinadas subpopulações de linfócitos B;
- inibição na produção de IL-2 e outras linfocinas como o interferon-gama, IL-4, fator de diferenciação das células citotóxicas, e fator de diferenciação das células B.

## Efeitos adversos

A ciclosporina é associada com muitos efeitos colaterais importantes, principalmente a nefrotoxicidade aguda e crônica, além de hepatotoxicidade, alterações gastrintestinais, neurológicas, cardiovasculares (hipertensão e dislipidemia), metabólicas e cosméticas<sup>38</sup>.

**Nefrotoxicidade** – pode ser imediata no pós-transplante, associada a atraso da função renal, ou ocorrer após algumas semanas, com elevação da creatinina sanguínea geralmente associada a níveis elevados da droga, que geralmente melhora

com a diminuição da dose. Em crianças, pode-se confundir nefrotoxicidade e rejeição aguda. Se ao diminuir a dose de ciclosporina não houver um decréscimo da creatinina em 24 horas, biópsia renal deve ser realizada para excluir rejeição. Um terceiro tipo de nefrotoxicidade da ciclosporina é uma condição crônica com o desenvolvimento de fibrose intersticial e deterioração da função renal. A ação tóxica está relacionada à diminuição do fluxo sanguíneo renal devido ao aumento da resistência vascular ao nível da artéria eferente, diminuindo a taxa de filtração glomerular. A ciclosporina também pode produzir síndrome hemolítico-urêmica como manifestação rara de nefrotoxicidade<sup>39</sup>.

**Hepatotoxicidade** – elevação temporária das provas de função hepática ocorre com certa frequência, principalmente com altas doses de ciclosporina. A redução da dose reverte o quadro.

**Neurotoxicidade** – tremores e parestesias têm sido relatados. Entretanto, o efeito adverso mais preocupante em crianças é a convulsão, geralmente observada com altos níveis de ciclosporina e/ou história prévia. Ocasionalmente, a ciclosporina leva à hipomagnesemia, que induz às convulsões.

**Alterações cardiovasculares** – hipertensão e hiperlipidemia estão associadas ao uso de ciclosporina.

**Alterações metabólicas** – hipercalcemia é comum em pacientes recebendo ciclosporina e geralmente responde à redução da dose. Outros defeitos tubulares estão associados à nefrotoxicidade. Hiperglicemia pode estar associada à nefrotoxicidade ou à lesão de células beta no pâncreas.

**Efeitos cosméticos** – a pele é um dos principais locais de acúmulo de ciclosporina, levando à hiperplasia gengival e à hipertricose.

## Dose e monitorização

O metabolismo da ciclosporina é até três vezes mais rápido em crianças que em adultos, sendo mais acelerado em crianças menores. Como consequência, doses iniciais mais elevadas de ciclosporina (12-15mg/kg/dia), eventualmente intervalos menores (a cada 8 horas) e dosagem baseada em área de superfície corpórea em crianças com idade inferior a 6 anos são necessárias para que se obtenham níveis terapêuticos adequados. Em função da estreita janela terapêutica e da variabilidade intra e interpaciente, é importante que se faça monitorização freqüente dos níveis sanguíneos da droga. Para tal, o uso da monitorização farmacocinética, com cálculo da área sob a curva, mostra-se mais adequado que o uso isolado do

nível basal convencionalmente utilizado<sup>40</sup>. A dosagem da concentração mínima (12 horas após a última dose: C<sup>0</sup>), com a fórmula da ciclosporina em microemulsão, de rápida absorção, não dá uma idéia adequada do nível de exposição à droga<sup>40,41</sup>. Particularmente em crianças, é difícil obter coletas freqüentes de amostras sanguíneas. Por esse motivo, sugeria-se o método de cálculo de área sob a curva (AVC) com curvas abreviadas<sup>42</sup>; atualmente a utilização do C<sup>2</sup> como monitorização tem sido preconizada<sup>43</sup>. Os níveis de C<sup>2</sup> nos primeiros meses devem ser em torno de 1.000 -1.700ng/mL e após o sexto mês em torno de 600-800ng/mL.

Entretanto, há estudo sugerindo que a concentração máxima (C<sub>max</sub>) em crianças é variável, não acontecendo necessariamente na segunda hora, e quanto menor a criança, mais precoce é o nível máximo. O tempo máximo (T<sub>max</sub>) para atingir o C<sub>max</sub> correlaciona-se com a idade, e o C<sub>max</sub>, com a área de exposição AUC. Com a fórmula  $T_{max} = 0,089 \cdot \text{idade} + 0,56$ <sup>40</sup>, obtém-se o horário pós-dose para se obter o C<sub>max</sub><sup>40</sup>.

### **Experiência pediátrica**

A introdução da ciclosporina na prática clínica deu início à era moderna de transplantes. Essa droga tem-se mantido como a base dos esquemas imunossupressores, associada ao corticóide e à azatioprina, ou mais recentemente ao MMF ou à rapamicina.

Entretanto, os efeitos indesejáveis da ciclosporina, principalmente para adolescentes, são os cosméticos como hipertricose, hiperplasia gengival e brutalização da face. Nessas situações, tem sido substituída, com sucesso, pelo tacrolimus. Os efeitos adversos da ciclosporina não podem ser responsáveis pela não-adesão principalmente de adolescentes<sup>44</sup>. No momento, no serviço de transplante renal pediátrico da Santa Casa de Porto Alegre, reservamos a ciclosporina para uso em lactentes, por sua facilidade de apresentação em xarope e nos portadores de glomerulosclerose segmentar e focal, na tentativa de prevenir a recorrência<sup>45</sup>.

### **Tacrolimus**

O tacrolimus (FK-506) foi isolado em 1985 por investigadores no Japão, a partir da fermentação do fungo *Streptomyces tsukubaensis*, tendo sido desenvolvido como um agente alternativo à ciclosporina.

### **Mecanismo de ação**

Os efeitos celulares do tacrolimus são semelhantes àqueles da ciclosporina, embora os medica-

mentos não sejam estruturalmente relacionados. *In vitro*, essa droga tem mostrado ser mais potente que a ciclosporina, presumivelmente devido à maior afinidade do seu complexo com FKBP-12 com a calcineurina. Ele se liga especificamente a imunofilinas, denominadas "proteínas de ligação com o FK-506" (FKBP-12), no citoplasma. O complexo tacrolimus-FKBP-12 formado liga-se e inibe a atividade da fosfatase da proteína dependente do cálcio e da calmodulina, a calcineurina, a qual interrompe as etapas de transdução de sinal nas células T. Há inibição da transcrição dos genes de ativação precoce das células T para a IL-2 e outras citocinas produtoras do crescimento, tais como IL-3, IL-4, IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ . A produção de IL-2 e outras citocinas pelas células T auxiliares é vital para a resposta imune e está envolvida nos processos de rejeição do enxerto.

O FK-506 produz importante inibição da proliferação celular induzida por aloantígenos e mitógenos e, da linfólise mediada por células, diminui a produção de IL-2 e a produção de IFN- $\gamma$ , inibindo de maneira menos importante a expressão dos receptores de IL-2<sup>46</sup>.

### **Efeitos adversos**

As toxicidades da ciclosporina A e do tacrolimus são ambas similares e diferentes. Ambas as drogas são nefrotóxicas, neurotóxicas e diabetogênicas. A nefrotoxicidade é provavelmente relacionada ao papel da calcineurina na vasoconstrição renal e similar com ambas as drogas. A ciclosporina A causa mais hirsutismo, hiperplasia gengival, hipertensão e hiperlipidemia, enquanto o tacrolimus, mais comumente, ocasiona diabetes e neurotoxicidade e perda de cabelo.

**Nefrotoxicidade** – como inibidor da calcineurina, também apresenta nefrotoxicidade, muito semelhante à da ciclosporina. Na morfologia, aparece vacuolização e calcificação dos túbulos. A toxicidade renal está associada a níveis elevados de tacrolimus, e melhora com a redução da dose. A nefrotoxicidade crônica, assim como nos pacientes em uso de ciclosporina, é freqüente com o uso do tacrolimus<sup>47</sup>.

**Neurotoxicidade** – as alterações variam desde tremores e insônia, até distúrbios importantes, como disfasia, confusão, psicose, encefalopatia e coma. A neurotoxicidade é dose-dependente.

**Alterações metabólicas** – intolerância à glicose requerendo insulina é freqüente em pacientes transplantados em uso de tacrolimus. A hiperglicemia geralmente está associada a altas doses de tacrolimus e corticosteróides. Se a hiperglicemia

persiste, a conduta é diminuir as doses dessas medicações mantendo um nível seguro de imunossupressão. Se não houver normalização da glicemia, está indicado substituir o tacrolimus por ciclosporina. Nesses casos, em publicação recente e em nossa experiência, temos reconvertido com sucesso para tacrolimus após o uso aproximado de três meses de ciclosporina e normalização da glicemia<sup>48</sup>. Essa reconversão tem sido bem-sucedida devido à menor imunossupressão necessária em período mais tardio pós-transplante.

**Outras toxicidades** – hipercalcemia é comum e é dose-dependente. Hipertensão e hipercolesterolemia são menos frequentes com tacrolimus que com ciclosporina. Ao contrário da ciclosporina, pode ocorrer alopecia<sup>49</sup>, e a incidência de hiperplasia gengival é baixa.

**Doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT)** – os inibidores da calcineurina induzem à DLPT; entretanto, a frequência é muito maior nas crianças usando tacrolimus, principalmente nos primeiros casos do seu emprego, em que altas doses eram utilizadas<sup>50</sup>.

#### **Dose e monitorização**

A dose inicial em crianças é de 0,3mg/kg/dia dividido em duas doses a cada 12 horas. Em adolescentes, inicia-se com 0,2 a 0,3mg/kg/dia. Para uma absorção regular, deve ser ingerido em jejum, 1 hora antes das refeições e/ou 2 horas após.

É necessária a monitorização terapêutica e o nível pré-dose é utilizado como padrão, tendo boa correlação com a exposição à droga. Nos primeiros três meses, o nível adequado é em torno de 10mcg/L e posteriormente em torno de 5mcg/L<sup>51</sup>. A janela terapêutica do tacrolimus também é estreita, em baixas concentrações aumenta o risco de rejeição aguda<sup>52</sup> e em doses altas aumenta muito os riscos de doença linfoproliferativa pós-transplante e diabetes<sup>50</sup>.

#### **Experiência pediátrica**

Introduzido como uma droga alternativa à ciclosporina, mostrou-se extremamente eficiente na profilaxia e no tratamento da rejeição em grupos de elevado risco imunológico. Tem-se mostrado, também, efetivo na reversão de rejeição aguda refratária. Estudos multicêntricos no transplante renal e hepático revelam menor incidência de rejeição aguda nos pacientes recebendo tacrolimus, em relação àqueles em uso de ciclosporina. O tacrolimus é particularmente importante para crianças e adolescentes, pois não possui os efeitos indesejáveis da ciclosporina como hiperplasia gengival<sup>53</sup>, hipertricose e brutalização da face.

## **TRATAMENTO DA REJEIÇÃO**

A reversão da rejeição aguda requer imunossupressão intensa. Doses elevadas de corticosteróides são efetivos em cerca de 75% dos casos. Os casos de rejeição grave ou resistente requerem o uso de anticorpos monoclonais anti-CD3 ou de policlonais. Uma opção nos casos de rejeição resistente é a conversão, nos casos em que não estiver sendo utilizado, para MMF, tacrolimus ou rapamicina (Quadro 46.4).

**Quadro 46.4** – Tratamento da rejeição.

Primeira opção:	metilprednisolona (250-1.000mg, IV, 3-5 doses)
Segunda opção:	ATG ou ALG (IV 7 a 14 dias) OKT3 (2,5-5mg, IV, 7 a 14 dias) Azatioprina ⇒ micofenolato mofetil Ciclosporina A ⇒ tacrolimus Azatioprina/micofenolato mofetil ⇒ rapamicina
Terceira opção:	Rituximab Imunoglobulina intravenosa Plasmaférese

Como última opção terapêutica, tem sido sugerido, ainda sem estudos conclusivos, o uso de rituximab, de imunoglobulina intravenosa (IVIg) ou, em casos de rejeição vascular, de plasmaférese.

## **PROTOCOLOS DE IMUNOSSUPRESSÃO**

Os protocolos de imunossupressão atualmente empregados consistem de terapia inicial e de manutenção para prevenir rejeição do enxerto e de curtos períodos de terapia imunossupressora mais agressiva para o tratamento de episódios de rejeição aguda. A nova prioridade é a redução da toxicidade com eficácia equivalente. O emprego de protocolos mais seguros e mais efetivos utilizando as medicações recentemente introduzidas torna-se mandatório<sup>54</sup>.

#### **Esquemas imunossupressores atuais**

As drogas imunossupressoras atualmente empregadas e as opções de esquemas terapêuticos estão apresentadas no quadro 46.5. Observa-se que são utilizadas seis medicações de manutenção e quatro de indução. Com essas medicações, é possível utilizar 100 esquemas de imunossupressão (20 sem indução, e 20 com cada uma das quatro drogas de indução). Os esquemas imunossupressores atuais contemplam a associação de corticóide com um inibidor da calcineurina e com uma droga antiproliferativa (MMF ou rapamicina), na

**Quadro 46.5** – Drogas e esquemas imunossupressores atualmente empregados.

Ciclosporina Tacrolimus	• CsA + Aza • CsA + Pred • CsA + Aza + Pred	• FK + Aza • FK + Pred • FK + Aza + Pred
MMF Azatioprina	• CsA + MMF • CsA + MMF + Pred	• FK + MMF • FK + MMF + Pred
Sirolimus	• CsA + RAPA • CsA + RAPA + Pred	• FK + RAPA • FK + RAPA + Pred
Prednisona	• MMF + RAPA + Pred	• RAPA + Aza + Pred
	• CsA + RAPA • CsA + Pred	• RAPA + Pred • Aza + Pred
Basiliximab Daclizumab OKT3 ATG	• Sem indução	OKT3    ATG
	Basiliximab	Daclizumab

MMF = micofenolato mofetil; CsA = ciclosporina A; RAPA = rapamicina; FK = tacrolimus; ATG = globulina antitimocítica; Pred = prednisona; Aza = azatioprina.

tentativa de retirada precoce do corticóide. Uma alternativa é a associação de corticóide, com rapamicina e MMF, não utilizando inibidor da calcineurina<sup>55</sup>.

### NOVAS ESTRATÉGIAS NO TRANSPLANTE

Devido ao papel central das células T CD4 na rejeição do enxerto, não é surpreendente que a maioria das novas estratégias imunossupressoras tentam obter inibição da ativação das células T CD4. O objetivo final poderia ser inibir somente aquelas células T que respondem ao antígeno do doador, obtendo, portanto, não-responsividade imunológica ao transplante em presença de um sistema imune completamente funcionante (tolerância específica ao doador). Uma propriedade crítica dos sinais co-estimulatórios é a prevenção da anergia das células T. Portanto, o bloqueio da co-estimulação das células T, logo após o transplante, pode tornar as células T CD4 não-responsivas ao antígeno do doador. Interações CD28/B7 podem ser efetivamente bloqueadas por CTLA4Ig. Quase todos os estudos dos efeitos do bloqueio CD28/B7 em modelos animais revela que um curso curto após o transplante prolonga a sobrevivência do enxerto. Em outros modelos, o desenvolvimento de sobrevivência indefinida do enxerto ou tolerância requer administração concomitante de antígeno do doador, como esplenócitos ou células da medula óssea. O bloqueio combinado das vias CD28/B7 e CD40/CD154 foi mais eficaz do que cada bloqueio isolado, em modelos de transplan-

te renal e de células pancreáticas, em primatas não-humanos. As moléculas de adesão são críticas na ativação e no recrutamento das células imunes em direção ao enxerto. Anticorpos dirigidos contra moléculas de adesão intracelular, como o anti-LFA-1 e o anti-ICAM-1, inibem a ativação das células T CD4 *in vitro* e prolongam a sobrevivência do enxerto em modelos animais<sup>56,57</sup>.

Novos agentes, tais como anti-CD40, CTLA4Ig e anti-CD3 humanizado, são promissores, mas devem provar sua superioridade em relação às drogas atuais.

Novas classes de agentes tais como FTY720, peptídeos e oligonucleotídeos estão sendo avaliadas para determinar seu potencial em humanos.

Paralelamente ao uso das drogas aqui descritas, outra abordagem, com potencial terapêutico, é a indução da tolerância por meio da administração de medula óssea do doador junto com o órgão transplantado no receptor. Estudos experimentais com esse protocolo têm apresentado resultados encorajadores. Aparentemente, o efeito benéfico observado é devido à presença de microquimerismo.

A terapêutica genética poderá também desempenhar um futuro promissor na prevenção da rejeição, principalmente no xenotransplante.

### CONCLUSÃO

Nos últimos 40 anos, as drogas imunossupressoras evoluíram de tal forma que transformaram o transplante de órgãos sólidos em um procedimento rotineiro com excelentes resultados. Porém, as drogas imunossupressoras não são tão eficazes na prevenção, a longo prazo, da rejeição crônica e apresentam efeitos colaterais, como nefrotoxicidade, hipertensão, diabetes e dislipidemia. Os imunossupressores atualmente empregados também não apresentam especificidade, e redução na resposta imune do enxerto é acompanhada por imunidade reduzida para infecção e neoplasia. Portanto, continua a pesquisa para desenvolver o agente imunossupressor ideal, que inibe seletivamente a resposta imune do aloantígeno, previna rejeição e não apresente efeitos colaterais importantes. Além disso, apresente baixo custo, previna rejeição crônica e tenha potencial para induzir tolerância.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SHAPIRO R: Pediatric renal transplantation: review of recent literature. *Curr Opin Organ Transplant* 5:324-329, 2000.
2. MATAS AJ: Impact of acute rejection on development of chronic rejection in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant* 4:92-99, 2000.



3. DENTON MD, MAGEE CC, SAYEGH M: Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet* 353:1083-1091, 1999.
4. ABBUD-FILHO M, CAMPOS HH, RAMALHO HJ: Imunosupressão química: mecanismos de ação e suas bases moleculares, em *Transplante de Órgãos e Tecidos*, editado por Neumann J, Abbud Filho M, Garcia V, São Paulo, Sarvier, 1997, pp 77-89.
5. KUNG L, GOURISHANKAR S, HALLORAN PF: Molecular pharmacology of immunosuppressive agents in relation to their clinical use. *Curr Opin Organ Transplant* 3:268-275, 2000.
6. NORMAN DJ, KAHANA L, STUART FP, et al: A randomized clinical trial of induction therapy with OKT3 in kidney transplantation. *Transplantation* 55:44-50, 1993.
7. TEJANI A: Induction and maintenance immunosuppression, in *Pediatric Solid Organ Transplantation*, edited by Tejani A, Harmon W, Fine RN, Copenhagen, Munksgaard, 2000, pp 91-120.
8. KAHAN BD, RAJAGOPALAN PR, HALL M for the United States Simulect Renal Study Group: Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2-receptor monoclonal antibody. *Transplantation* 67:276-284, 1999.
9. PASCUAL J, MARCÉN R, ORTUNO J: Anti-interleukin-2 receptor antibodies: basiliximab and daclizumab. *Nephrol Dial Transplant* 16:1756-1760, 2001.
10. BARROS VR, ROCHA V, GARCIA VD, et al: Anaphylactic shock after retreatment with basiliximab. *Pediatr Nephrol* 16:C176, 2001.
11. STERKERS G, BAUDOUIN V, ANSART-PIRENNE H, et al: Duration of action of a chimeric Interleukin-2 receptor monoclonal antibody, basiliximab, in pediatric kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 32:2757-2759, 2000.
12. MEULEN C, BAAN C, HENE R, et al: Two doses of daclizumab are sufficient for prolonged interleukin-2R alpha chain blockade. *Transplantation* 72:1709-10, 2001.
13. ETTENGER RB: Antibody therapy as an induction regimen in pediatric renal transplantation. *Transplant Proc* 31:2677-2678, 1999.
14. OFFNER G, BROYER M, LOIRAT C, et al: Multicenter study of the safety and tolerability of basiliximab (Simulect) in the novo pediatric renal transplantation (abstract). *Transplantation* 69:5258, 2000.
15. COHN RA, SCHERBOTTE JR, GRIM PC, et al: Basiliximab (Simulect) dramatically reduces acute rejection in pediatric kidney transplant patients (abstract). *Transplantation* 69:5260, 2000.
16. SWIATECKA-URBAN A, GARCIA C, FEURSTEIN D, et al: Basiliximab induction improves the outcome of renal transplants in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 16:693-696, 2001.
17. GARCIA CD, BARROS VR, SCHNEIDER L, et al: IL-2 antibodies induction and the outcome of pediatric renal transplants. *Transplant Proc* (submitted and accept).
18. SCHNEIDER L, GARCIA CD, BARROS VR, et al: Pediatric renal transplantation under tacrolimus or cyclosporin immunosuppression and basiliximab induction. *Pediatr Nephrol* 16:C176, 2001.
19. NOGUEIRA PK, FELTRAN LS, TAKABATAKE E, et al: Basiliximab does not increase costs of kidney transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 16:C176, 2001.
20. HALLORAN PF, GOURISHANKAR S: Historical overview of pharmacology and immunosuppression, in *Primer on Transplantation* (2<sup>nd</sup> ed), edited by Norman DJ, Turka LA, New Jersey, American Society of Transplantation, 2001, pp 73-75.
21. FERRON GM, JUSKO WJ: Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of glucocorticoids in transplant patients. *Graft* 2:182-186, 1999.
22. MEHLS O: Growth hormone and corticosteroid treatment of children after kidney transplantation (comment). *Acta Paediatr Suppl* 417:80, 1996.
23. SARWAL M, YORGIN P, ALAXANDER S, et al: Promising early outcomes with a novel, complete steroid avoidance immunosuppression protocol in pediatric renal transplantation. *Transplantation* 72:13-21, 2001.
24. ETTENGER R: The practical problems of prednisone in pediatric renal transplantation. *Transplant Proc* 33:989-991, 2001.
25. ETTENGER R, COHEN A, NAST C, et al: Mycophenolate as maintenance immunosuppression in pediatric renal transplantation. *Transplant Proc* 29:340-341, 1997.
26. ARMSTRONG VW, SHIPKOVA M, SCHÜTZ E, et al (German Study Group on MMF): Therapy in pediatric transplant recipients. *Transplant Proc* 33:1040-1043, 2001.
27. STASKEWITZ A, KIRSTE G, TÖNSHOFF B, et al (German Pediatric Renal Transplantation Study Group): Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation without induction therapy: results after 12 months of treatment. *Transplantation* 71:638-644, 2001.
28. FILLER G, LAMPE D, MAI I, et al: Dosing of MMF in combination with tacrolimus for steroid-resistant vascular rejection in pediatric renal allografts. *Transpl Int* 11(Suppl 1):S82-S85, 1998.
29. FILLER G, GELERMANN J, ZIMMERING M, et al: Effect of adding Mycophenolate mofetil in paediatric renal transplant recipients with chronic cyclosporin nephrotoxicity. *Transpl Int* 12:201-206, 2000.
30. MAHALATI K, KAHAN BD: Clinical pharmacokinetics of sirolimus. *Clin Pharmacokinet* 40:573-585, 2001.
31. KUO CJ, CHUNG J, FIORENTINO DF, et al: Rapamycin selectively inhibits interleukin-2 activation of p70 S96 kinase. *Nature* 358:70-73, 1992.
32. ROSS R: Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340:1115-1126, 1999.
33. SINDHI R, WEBBER S, VENKATARAMANAN R, et al: Sirolimus for rescue and primary immunosuppression in transplanted children receiving tacrolimus. *Transplantation* 72:851-855, 2001.
34. KAHAN BD: The potential role of Rapamycin in pediatric transplantation as observed from adult studies. *Pediatr Transplant* 3:175-180, 1999.
35. GARCIA V, BONAMIGO-FILHO J, NEUMANN J, et al: Rituximab associated to rapamycin for Post-Transplant lymphoproliferative Disease (PTLD) treatment. *Transpl Int* (submitted).
36. HOYER PF, ETTENGER R, LEMIRE J, et al: Certican in combination with neoral in pediatric de novo renal transplant patients: interim analysis at three months demonstrated no occurrence of biopsy-proven acute rejection, acute loss or death (abstract). *Pediatr Nephrol* 16:C55, 2001 Abstract.
37. ETTENGER R, HOYER PF, LEMIRE J: Steady-state pharmacokinetics of certican in pediatric de novo renal transplantation (abstract). *Pediatr Nephrol* 16:C180, 2001.
38. PHILIP AT, GERSON D: Toxicology and adverse effects of drugs used for immunosuppression in organ transplantation. *Clin Lab Med* 18:755-765, 1998.
39. de MATTOS A, OLYAEI A, BENNETT W: Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long-term consequences and challenges for the future. *Am J Kidney Dis* 35:333-346, 2000.
40. TAM JC, EARL JW, WILLIS NS, et al: Pharmacokinetics of cyclosporin in children with stable renal transplants. *Pediatr Nephrol* 15:167-170, 2000.

41. PORTMAN RJ, MEIR-KRIESCHE HU, SWINFORD R, et al: Reduced variability of neoral pharmacokinetic studies in pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 15:2-6, 2000.
42. BARROS V, GARCIA C, GARCIA V: Transplante renal em crianças pequenas, em *Atualidades em Nefrologia 6*, editado por Cruz J, Barros RT, Cruz HMM, S. Paulo, Sarvier, 2000, pp 400-409.
43. LEVY GA: C2 monitoring strategy for optimising cyclosporin immunosuppression from the neoral formulation. *BioDrugs* 15:279-290, 2001.
44. BLOWEY DL, HÉBERT D, ARBUS GS, et al: Compliance with cyclosporine in adolescent renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 11:547-551, 1997.
45. KESSLER M, CHAMPIGNEULLES J, HESTIN D: A renal allograft recipient with late recurrence of focal and segmental glomerulosclerosis after switching from cyclosporine to tacrolimus. *Transplantation* 67:641-643, 1999.
46. SHAPIRO R: Tacrolimus in pediatric renal transplantation: a review. *Pediatr Transplant* 2:270-276, 1998.
47. NEU A, FURTH S, CASE B, et al: Evaluation of neurotoxicity in pediatric renal transplant recipients treated with tacrolimus. *Clin Transpl* 11:412-414, 1997.
48. BUTANI L, MAKKER SP: Conversion from tacrolimus to neoral for postrenal transplant diabetes. *Pediatr Nephrol* 15:176-178, 2000.
49. TALBOT D, RIX D, MIRZA D, et al: Alopecia as a consequence of tacrolimus therapy in renal transplantation? *Transplantation* 64:1631-1633, 1997.
50. CHAN D, SOUTHERLAND S, CUNINGHAM R III. Tacrolimus: The good, the bad and the ugly. *Pediatr Transplant* 5:32-36, 2001.
51. SHISHIDO S, ASANUMA E, TAJIMA E, et al: Pharmacokinetics of tacrolimus in pediatric renal transplant recipients. *Transplant Proc* 33:1066-1068, 2001.
52. STAATZ C, TAYLOR P, TETT S: Low tacrolimus concentration and increased risk of early acute rejection in adult renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 16:1905-1909, 2001.
53. JAMES J, BOOMER S, MAXWELL A, et al: Reduction in gingival overgrowth associated with conversion from cyclosporin A to tacrolimus. *J Clin Periodontol* 27:144-148, 2000.
54. VANRENTERGHEN Y: Tailoring immunosuppressive therapy for renal transplant recipients. *Pediatr Transplant* 5:467-472, 2001.
55. HALLORAN PF, GOURISHANKAR S: Principles and overview of immunosuppression, in Norman DJ, Turka LA. *Primer on Transplantation* (2<sup>nd</sup> ed), edited by Norman DJ, Turka LA, New Jersey, American Society of Transplantation, 2001, pp 87-98.
56. GRAUDENZ M, REICHEL C: Patologia da rejeição, em *Transplante de Órgãos e Tecidos*, editado por Neumann J, Abbud Filho M, Garcia VD, São Paulo, Sarvier, 1997, pp 66-76.
57. GOLDHARDT R, NEUMANN J: Imunologia dos transplantes, em *Notas de Imunologia*, editado por Scroferneker, Porto Alegre, Ed. Universidade/UFRGS, 1996, p 408-422.

# DISTÚRBIOS METABÓLICOS NA NEFROLITÍASE EM PEDIATRIA

Cristina Viegas Vallinoto

Heloísa Cattini



## INTRODUÇÃO

Os distúrbios metabólicos são os principais fatores envolvidos na litogênese, não só em adultos, como também na faixa etária pediátrica. A hipercalemiúria idiopática (HCa) e a hiperuricosúria idiopática (HU) são os distúrbios metabólicos mais freqüentemente diagnosticados em crianças com microcálculos ( $\leq 3\text{mm}$ ) ou cálculos renais, embora diversos outros fatores possam estar presentes, isoladamente ou em associação (Quadro 47.1).

## HIPERCALCIÚRIA IDIOPÁTICA

Várias causas de hipercalemiúria podem ser identificadas, dividindo-as de acordo com a presença de normocalcemia ou hipercalemia. A HCa traduz-se por elevada excreção urinária de cálcio ( $> 4\text{mg/kg/dia}$  ou  $\text{CaU/CrU} > 0,21$  em amostra isolada de jejum), na vigência de normocalcemia, descartadas as outras causas de hipercalemiúria/normocalcemia (Quadro 47.2).

A HCa é responsável por mais de 50% dos distúrbios metabólicos em adultos e 53 a 75% em crianças<sup>2-4</sup>.

Foi demonstrado em estudo multicêntrico húngaro que 72% de 68 crianças com HCa e hematúria desenvolveram urolitíase em período de acompanhamento entre 2 e 15 anos de idade<sup>5</sup>. Em seguida, outro estudo colaborativo, realizado por diversos centros do sudoeste dos Estados Unidos<sup>6</sup>, revelou maior risco de nefrolitíase em crianças com HCa e hematúria, em que 13% de 76 pacientes desenvolveram cálculos renais em um período de acompanhamento de um a quatro anos. Esses es-

**Quadro 47.1** – Fatores envolvidos na litogênese.

Hipercalemiúria	Com normocalcemia ou hipercalemia (ver Quadro 47.2)
Hiperuricosúria	Com normouricemia ou hiperuricemia
Hipocitraturia	Primária ou idiopática Secundária
Hipomagnesiúria	Por ingestão reduzida Secundária
	Diarréia crônica Defeitos congênitos do túbulo renal Uso de drogas como cisplatina, gentamicina, anfotericina
Cistinúria	
Hiperoxalúria	
Acidose tubular renal	Completa Incompleta
pH urinário	$< 5,5$ favorece a formação de cristais de ácido úrico $> 6,5$ favorece a formação de cristais de oxalato e fosfato de cálcio
Infeção urinária	
Alterações anatômicas e/ou funcionais do trato urinário	
Ingestão reduzida	Líquidos Cálcio Potássio
Ingestão elevada	Purinas Sal Oxalato

**Quadro 47.2** – Causas de hipercalcêmia na infância (adaptado de Langman e Moore, 1984)<sup>1</sup>.

#### Normocalcemia

Idiopática  
Imobilização  
Intoxicação por chumbo  
Uso de furosemida, a corticóides e infusão de prostaglandina E<sub>2</sub>  
Secreção inadequada do hormônio antidiurético  
Doença de Wilson  
Sarcoidose  
Doença de Dent  
Acidose tubular distal  
Síndrome de Bartter  
Síndrome de Fanconi  
Hipofosfatemia e hipomagnesemia familiar  
Fibrose cística  
Hipercalcêmia hereditária com raquitismo hipofosfatêmico

#### Hipercalcemia

Hiperparatireoidismo  
Uso de gluconato de cálcio  
Intoxicação por vitamina D  
Uso crônico de furosemida  
Hipofosfatasia  
Malignidade  
Sarcoidose  
Necrose gordurosa subcutânea em recém-nascidos  
Hipercalcemia idiopática da infância

tudos sugerem, portanto, que a HCa teria início na infância e o diagnóstico precoce bem como o tratamento adequado poderiam beneficiar esses pacientes, reduzindo a incidência de cálculos renais e talvez prevenindo as alterações ósseas decorrentes da HCa por tempo prolongado.

Acredita-se que a HCa tenha um forte componente genético, embora seja pouco conhecido. Relatos de algumas famílias apontam para uma herança autossômica dominante<sup>7</sup>.

Recentemente, vem sendo estudada possível associação genética entre HCa e mutações do gene *CLCN5* (canais de cloro número cinco), localizado no cromossomo Xp11.22<sup>8</sup>, já que essas mutações estão associadas a casos de nefrolitíase com hipercalcêmia, proteinúria de baixo peso molecular e insuficiência renal. Outras formas de HCa e nefrolitíase estão sendo associadas a mutações desse gene, como doença de Dent, raquitismo hipofosfatêmico recessivo ligado ao X e, em crianças japonesas com HCa, nefrocalcinose e proteinúria de baixo peso molecular<sup>9,10</sup>.

Já foi descrito também deleção do 4q33-qter em duas meninas com múltiplas malformações, HCa absorptiva e nefrolitíase assintomática em uma delas, cogitando-se que esse gene seja responsável pela HCa<sup>11</sup>.

Aumentos da Ca<sup>(++)</sup>-ATPase e da atividade de contratransporte Na-Li e diminuição da atividade da Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase em modelos de membrana eritrocitária estão sendo relacionados com a HCa, sugerindo que no futuro a classificação das síndromes hipercalcêmicas será realizada com base molecular<sup>12</sup>.

Estudos com ratos hipercalcêricos demonstrou maior expressão do gene dos receptores da vitamina D, assim como elevada quantidade de receptores de vitamina D em intestino e osso<sup>13</sup>. Sugeriu-se que o gene envolvido na HCa e na nefrolitíase cálcica estaria no *locus* do receptor da vitamina D, no cromossomo 12q12-14<sup>14</sup>.

Em estudo de famílias com HCa grave, encontrou-se ligação com um único *locus* cromossômico, 1q23.3-q24, estando o gene localizado na região 4.3-megabase entre os marcadores D1S2681 (centrômero) e D1S2815<sup>15</sup>.

Hipomagnesemia familiar com HCa e nefrocalcinose, doença tubular autossômica recessiva, associada à insuficiência renal crônica, foi relacionada a mutações do gene *PCLN-1* (proteína relacionada à formação das junções intercelulares *tight junctions*), sugerindo relação entre pacientes com HCa e/ou nefrolitíase e heterozigotos para mutações do gene *PCLN-1*<sup>16</sup>.

Apesar de muitos estudos e exaustiva investigação científica, a patogênese da HCa ainda não está totalmente esclarecida.

Classicamente, pode separar-se a HCa em *absortiva (intestinal)* ou *renal*. A HCa absorptiva é causada pela maior absorção intestinal de cálcio, enquanto a HCa renal resulta de menor reabsorção tubular desse íon. Basicamente, distingue-se as duas pela avaliação do nível sérico do paratormônio, que é normal ou baixo na HCa intestinal e elevado na HCa renal. Outra forma de distinção é realizada por meio de testes de sobrecarga e restrição de cálcio, como o clássico teste de Pak, ou equivalentes adaptados em outros centros<sup>17,18</sup>.

Coe et al. propuseram que a HCa renal e a absorptiva representariam distúrbio único, em vez de duas entidades distintas, resultante de alterações do metabolismo da vitamina D, e ainda que uma ingestão baixa de cálcio poderia supervalorizar diferenças na calcêmia e na excreção de AMPc entre esses pacientes<sup>19</sup>.

Outra hipótese levantada para explicar a fisiopatogênese da HCa seria a existência de uma reabsorção óssea primária, sem hiperparatireoidismo, que seria atribuída a: 1. aumento da atividade da IL-1 pelos monócitos<sup>20</sup>; 2. excesso de prostaglandina<sup>21</sup>; 3. aumento primário da síntese de 1,25(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> ou aumento dos receptores da vitamina D no osso<sup>22</sup>; e 4. perda renal de fosfato,

proposta inclusive como mecanismo comum a todos os tipos de HCa<sup>23</sup>, porém sem comprovação em estudos posteriores<sup>24</sup>. Discute-se, portanto, se a HCa seria resultante de um distúrbio primário do metabolismo ósseo, ou se a desmineralização óssea que acompanha esses pacientes seria uma complicação devido ao balanço negativo de cálcio por período prolongado.

Em termos práticos, o manuseio inicial do paciente hipercalcêmico é o mesmo para qualquer tipo de HCa, sem necessidade absoluta de se fazer a distinção diagnóstica<sup>25,26</sup>, utilizando-se tiazídicos e citrato de potássio para as duas entidades. No entanto, a longo prazo, alguns pacientes com HCa absorvível deixam de responder, não se sabe o motivo, a ação hipocalcêmica dos tiazídicos, sendo necessário parar o tratamento por um período.

O papel do sódio urinário na litogênese está intimamente relacionado com a excreção urinária de cálcio, estando bem estabelecida a necessidade de restrição de sódio em pacientes hipercalcêmicos formadores de cálculos<sup>25,27</sup>.

Estudo epidemiológico mostrou que adultos com elevada relação Nau/Ku, causada por alta excreção de sódio e/ou baixa excreção de potássio, têm maior risco de desenvolver cálculos renais, refletindo uma associação entre a ingestão de sódio e potássio com a HCa e a nefrolitíase<sup>28</sup>.

### HIPERURICOSÚRIA IDIOPÁTICA

Após ser filtrado pelo glomérulo, o ácido úrico é reabsorvido e secretado pelo túbulo proximal, com reabsorção adicional ocorrendo simultaneamente ou adiante ao local secretor<sup>29</sup>. Na criança, o clearance do ácido úrico por 1,73m<sup>2</sup> e sua fração de excreção são maiores quando comparados aos valores dos adultos, situação que vai modificando-se com o avanço da idade e parece ser secundário à maturação tubular, tanto aumentando a sua reabsorção, quanto diminuindo sua secreção<sup>30</sup>.

Para a avaliação da excreção urinária de ácido úrico na infância, Stapleton e Nash determinaram a excreção de ácido úrico por dL de filtrado glomerular (FG), normalizando o valor de 0,57mg/dL FG para crianças normais a partir de 3 anos de idade<sup>31</sup>:

$$\frac{AcUr_U(\text{mg/dL})}{Cr_U(\text{mg/dL})} \times Cr_S(\text{mg/dL})$$

Onde: AcUr<sub>U</sub> = ácido úrico urinário

Cr<sub>S</sub> = creatinina sérica

Cr<sub>U</sub> = creatinina urinária

O ácido úrico, por ser substância pouco solúvel em pH urinário habitual, facilmente se precipita quando excretado acima dos valores considerados normais, levando à formação de cálculos renais.

Além da HU, outros fatores de risco para a formação de cálculos de ácido úrico, embora menos frequentes na infância, são a hiperuricemia idiopática, estados hiperuricêmicos transitórios secundários à rápida destruição de células (síndrome da lise tumoral), alterações do metabolismo das purinas, drogas uricosúricas, disfunções tubulares associadas à perda de ácido úrico, ileostomizados ou colostomizados com doença inflamatória intestinal e urina persistentemente ácida, obesidade e procedência de regiões onde esses cálculos são endêmicos<sup>32</sup>.

A excreção de ácido úrico e o volume urinário influenciam a concentração dessa substância, porém o fator mais importante para a sua solubilidade é o pH urinário, este quando < 5,5 propicia a formação de cristais, já que nessas condições o ácido úrico encontra-se quase que completamente sob a forma indissociável; por outro lado, quando o pH é > 6,5, este é substituído por uratos dissociáveis, favorecendo a formação de cálculos de oxalato de cálcio e fosfato de cálcio<sup>33</sup>.

Em crianças, a frequência de cálculos puros de ácido úrico varia em torno de 4% do total de cálculos renais<sup>34</sup>.

### HIPOCITRATÚRIA

O citrato é um inibidor da litogênese que atua no crescimento e na agregação da cristalização urinária dos sais de cálcio, associando-se com eles e diminuindo sua saturação urinária<sup>35</sup>.

A hipocitraturia é encontrada em cerca de 30% dos litíasicos<sup>36</sup>. É secundária quando decorrente de acidose tubular renal, insuficiência renal crônica, diarreia crônica, uso prolongado de tiazídicos (devido à indução de hipopotassemia e acidose intracelular) e acetazolamida, infecção urinária (por agentes bacterianos que consumam citrato), ingestão excessiva de proteína animal<sup>37</sup>, e acidose metabólica e/ou respiratória de qualquer natureza. A hipocitraturia primária ou idiopática resulta da maior reabsorção tubular proximal do citrato filtrado na ausência de causa aparente.

Os valores de normalidade para o citrato urinário (Cit<sub>U</sub>) são > 320mg/dia para adultos e > 400mg/g de creatinina para crianças em idade escolar<sup>38</sup>. Em nossa população, já foram estabelecidos valores de normalidade do Cit<sub>U</sub> para crianças normais e litíasicas (Tabela 47.1).

**Tabela 47.1** – Valores médios de Cit<sub>U</sub> em urina de 24 horas em crianças normais e litíasicas (adaptado de Perrone et al., 1996)<sup>39</sup>.

	Cit <sub>U</sub> (mg/dia)	Cit <sub>U</sub> (mg/dia/1,73m <sup>2</sup> )
Crianças normais	339,6	387
Litíasicas	235,2	231

## HIPOMAGNESIÚRIA

O magnésio é fraco inibidor da cristalização urinária, com pouca ação no crescimento e nenhum efeito na agregação, fazendo um complexo com o oxalato e reduzindo, portanto, a saturação urinária.

A hipomagnesiúria é alteração pouco frequente que pode ocorrer na síndrome diarreica crônica, estados de má absorção, defeitos congênitos do túbulo renal (síndrome de Bartter e Gitelman), distúrbios endócrinos (hipercalcemia, hipertireoidismo, hiperaldosteronismo e *diabetes mellitus*), uso de drogas (cisplatina, ciclosporina, pentamida, gentamicina e anfotericina), ou estar presente em 10% dos pacientes litíasicos, na ausência dos fatores anteriores, provavelmente por ingestão reduzida<sup>36</sup>. Os valores médios de magnésio urinário para crianças, em nosso meio, é de 1,5mg/kg/dia<sup>40</sup>. Matos et al. determinaram os valores médios de referência da relação magnésio/creatinina urinários para crianças e adolescentes a partir de 1 mês de idade<sup>41</sup>.

Sugere-se suplementação de magnésio na ocorrência de falha terapêutica mediante as condutas habituais, na tentativa de se normalizar a relação cálcio/magnésio urinário<sup>42</sup>.

## HIPEROXALÚRIA

A urina é praticamente a única via de excreção do oxalato. Os precursores imediatos do oxalato são o ácido ascórbico, a glicina e o glicolato. Clinicamente, a hiperoxalúria pode ser o resultado de um defeito metabólico primário ou decorrente de hiperabsorção intestinal de oxalato.

A maioria dos pacientes que formam cálculos de oxalato de cálcio excretam as mesmas quantidades de oxalato na urina ( $Ox_U$ ) do que aquelas que não formam. A excreção normal de oxalato por dia em adultos é de até 40mg/dia e em crianças os valores médios da relação  $Ox_U/Cr_U$  em amostra urinária de jejum foi descrita por Reusz et al.<sup>43</sup>.

A hiperoxalúria primária caracteriza-se por defeito genético autossômico recessivo, associado a graus extremos de hiperoxalúria, nefrolitíase na infância, nefrite tubulointersticial e insuficiência renal progressiva, com depósito concomitante de oxalato nos tecidos. Existem dois tipos de hiperoxalúria primária: *tipo I* – em que há aumento na excreção de glicolato, glioxalato e oxalato por deficiência na enzima alanina-glioxalato-amino-transferase (AGT), e o *tipo II* – em que há aumento na excreção de ácido L-glicérico e oxalato<sup>44</sup>. Em ambos, a administração de piridoxina reduz a excreção de oxalato.

A hiperoxalúria adquirida ocorre na forma entérica em pacientes com doença inflamatória

intestinal crônica, má absorção, ressecção ileal, pancreatite e cirrose biliar, na qual o oxalato proveniente da dieta permanece livre, chegando em grandes quantidades para ser absorvido no intestino grosso. Outro exemplo de hiperoxalúria adquirida é o depósito agudo de cristais de oxalato de cálcio com insuficiência renal aguda, nefrolitíase e/ou nefrocalcinose após ingestão acidental ou intencional de etilenoglicol ou metoxifluorano, que são precursores do oxalato<sup>45</sup>.

A hiperoxalúria idiopática surge em consequência de uma maior absorção intestinal de oxalato na ausência de doença intestinal, alteração do metabolismo do ácido ascórbico ou do metabolismo endógeno, e seu tratamento depende da redução do oxalato absorvido pelo intestino<sup>46</sup>.

## ACIDOSE TUBULAR RENAL DISTAL

Síndrome caracterizada por acidose metabólica hiperclorêmica, com *anion gap* sérico e função glomerular normais e defeito na acidificação urinária.

É comum a ocorrência de nefrolitíase e/ou nefrocalcinose, principalmente em adultos e crianças com diagnóstico tardio, devido à presença de hipocitratúria (secundária à acidose), hipercalcúria, hipomagnesiúria e pH urinário alcalino.

Em pacientes litíasicos, pode ser encontrada a forma incompleta da acidose tubular renal, que se caracteriza por ausência de acidemia com hipocitratúria e pH urinário alcalino.

## CISTINÚRIA

A cistinúria faz parte do grupo dos erros inatos do transporte de aminoácidos, é de herança autossômica recessiva, com incidência de cerca de 1:10.000, representando cerca de 1 a 2% dos casos de nefrolitíase em adultos e 6 a 8% em crianças<sup>47</sup>. O gene responsável pela cistinúria está localizado no cromossomo 2p. Em 1993, foi clonado o gene *SLC3A1*, sendo posteriormente identificados mais de 20 mutações<sup>48</sup>. Além da cistina, a ornitina, a arginina e a lisina também têm seus transportes prejudicados tanto em túbulo proximal quanto em jejuno, sendo, entretanto, apenas a cistina responsável pela doença clínica devido à sua fraca solubilidade urinária.

Os cálculos puros de cistina são observados apenas em pacientes homocigotos, frequentemente são cálculos coraliformes com insuficiência renal associada. Heterocigotos tendem a formar cálculos sem cistina ou contendo cistina como componente menos importante, já que a cistinúria promove a cristalização de oxalato de cálcio e fosfato de cálcio<sup>49</sup>.

Teste colorimétrico de triagem é realizado com o nitroprussiato de sódio, no qual a urina torna-se violácea se teste positivo e rosa-castanho se negativo. Esse teste é capaz de detectar quantidades tão baixas quanto 75mg de cistina/g de creatinina, podendo diagnosticar inclusive alguns heterozigotos assintomáticos<sup>50</sup>. Pacientes com teste positivo devem ser submetidos à dosagem quantitativa da cistina em urina de 24 horas por meio de análise cromatográfica. Os cristais

hexagonais de cistina, embora incomuns, são patognomônicos e podem ser vistos em urina fresca da manhã.

Indivíduos normais excretam quantidades inferiores a 20mg/dia de cistina na urina. Em pH normal, a cistina é solúvel quando presente em até 300mg/L. Adultos cistinúricos formadores de cálculos excretam quantidades ao redor de 250mg/dia, enquanto crianças cistinúricas formadoras de cálculos, excretam 75mg/dia (Quadro 47.3).

**Quadro 47.3** – Distúrbios metabólicos e opções terapêuticas (adaptado de Pak e Resnick)<sup>26</sup>.

Fator de risco	Causa	Tratamento
<b>Hipercalcúria</b> Com hipercalcemia Sódio urinário alto HCa absorviva e renal	Hiperparatireoidismo primário Alta ingestão de sódio Causa metabólica	Avaliar paratireóide Restrição de Na Tiazídicos e citrato de K
<b>Hiperoxalúria</b> Leve Moderada-grave Doença ileal Primária/metabólica	Causas dietéticas  Absorção aumentada Distúrbio enzimático	Restrição de oxalato  Restrição + citrato de Ca Piridoxina
<b>Hipocitratúria</b> Grave Diarréia crônica Acidose tubular renal distal Infecção Leve-moderada Dieta Acidose tubular renal incompleta Hipocalcemia dos tiazídicos	Acidose metabólica Defeito de acidificação renal Degradação enzimática  Excesso de proteína animal Defeito de acidificação renal Acidose intracelular	Citrato de Na/K Citrato de K Antibióticos/inibidores urease  Citrato de K Citrato de K Citrato de K
<b>Hiperuricosúria</b> Com normouricemia Leve-moderada Citrato urinário normal Hipocitratúria Grave Com hiperuricemia	Dieta rica em purinas Dieta rica em purinas Dieta rica em purinas Gota	Nenhuma Citrato de K Alopurinol (adultos) Alopurinol (adultos)
<b>pH urinário baixo</b> Diarréia crônica Exercício físico Dieta ↑↑↑ em proteínas	Perda intestinal de HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> Acidose láctica Excesso de ácido na dieta	Citrato de Na/K Reposição eletrolítica Citrato de K
<b>pH urinário alto</b> pH 7,0-7,5 ATR distal Dieta vegetariana pH > 7,5 Infecção e cálculos	Defeito de acidificação renal Dieta alcalina  Decomposição da uréia	Citrato de K Restrição de oxalato  Antibióticos e inibidores urease

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LANGMAN CB, MOORE ES: Hypercalciuria in clinical pediatrics a review. *Clin Pediatr* 23:135-137, 1984.
2. STAPLETON FB, NOE HN, ROY S, et al: Hypercalciuria in children with urolithiasis. *Am J Dis Child* 136:675-678, 1982.
3. VOSKAKI I, MENGRELI C, KIPOUROU K, et al: The diagnosis of hypercalciuria in children. *Br J Urol* 61:385-391, 1988.
4. LEVY FL, ADAMS-HUET B, PAK CYC: Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: an update of a 1980 protocol. *The Am J Med* 98:50-58, 1995.
5. TURI S, VISY M, VISSY A, et al: Long-term follow-up of patients with persistent/recurrent, isolated haematuria: a hungarian multicentre study. *Pediatr Nephrol* 3:235-239, 1989.
6. STAPLETON FB: Idiopathic hypercalciuria: association with isolated hematuria and risk for urolithiasis in children. *Kidney Int* 37:807-11, 1990.

7. COE FL, PARKS JH, MOORE ES: Familial idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 300:337-340, 1979.
8. LLOYD SE, PEARCE SHS, FISHER, JE, et al: A common molecular basis for three inherited molecular kidney stone diseases. *Nature* 379:445-449, 1996.
9. AKUTA N, LLOYD SE, IGARASHI T, et al: Mutations of CLCN5 in Japanese children with idiopathic low molecular weight proteinuria, hypercalciuria and nephrocalcinosis. *Kidney Int* 52:911-916, 1997.
10. MORIMOTO T, UCHIDA S, SAKAMOTO H, et al: Mutations in CLCN5 chloride channel in Japanese patients with low molecular weight proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 9:811-818, 1998.
11. IMAMURA K, TONOKI H, FUKUSHIMA Y, et al: 4q33-qter deletion and absorptive hypercalciuria: report of two unrelated girls. *Am J Med Genet* 78:52-54, 1998.
12. REUSZ GS: Idiopathic hypercalciuria in childhood. *Orn Herit* 139(49):2957-2962, 1998.
13. WEISINGER JR: Bone loss in hypercalciuria: cause or consequence? *Am J Kidney Dis* 33:46-48, 1999.
14. SCOTT P, OUMET D, VALIQUETTE L, et al: Suggestive evidence for a susceptibility gene near the vitamin D receptor locus in idiopathic calcium stone formation. *J Am Soc Nephrol* 10:1007-1013, 1996.
15. REED BY, HELLER HJ, GITOMER WL, et al: Mapping a gene defect in absorptive hypercalciuria to chromosome 1q23.3-q24. *J Clin Endocrinol Metab* 84:3907-3913, 1999.
16. WEBER S, SCHNEIDER L, PETERS M, et al: Novel paracellin-1 mutations in 25 families with familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol* 12:1872-1881, 2001.
17. PAK CYC, KAPLAN R, BONE H, et al: A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciurias. *N Engl J Med* 292:497-500, 1975.
18. SANTOS DR: Sistematização do estudo das alterações metabólicas na litíase renal. Estudo de 100 pacientes. São Paulo, 1985 (*Tese - Mestrado - Escola Paulista de Medicina*).
19. COE FL, FAVUS MJ, CROCKETT T, et al: Effects of low calcium diet on urine calcium excretion, parathyroid function and serum 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> levels in patients with idiopathic hypercalciuria and in normal subjects. *Am J Med* 72:25-32, 1982.
20. PACIFICI R, ROTHSTEIN M, RIFAS L, et al: Increased monocyte interleukin-1 activity and decreased vertebral bone density in patients with fasting hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 71:138-145, 1990.
21. BUCK AC, LOTE CJ, SAMPSON WF: The influence of renal prostaglandins on urinary calcium excretion in idiopathic hypercalciuria. *J Urol* 129:421-426, 1983.
22. LI XQ, TEMBE V, HORWITZ GM, et al: Increased intestinal vitamin D receptor in genetic hypercalciuric rats: a cause of intestinal calcium hyperabsorption. *J Clin Invest* 91:661-667, 1993.
23. WILLIAMS CP, CHILD DE, HUDSON PR, et al: Inappropriate phosphate excretion in idiopathic hypercalciuria: the key to a common cause and future treatment? *J Clin Pathol* 49:881-888, 1996.
24. ALPERN RJ, SAKHAE K: Does hyperphosphaturia underlie hypercalciuria? *Lancet* 349:518-519, 1997.
25. OSORIO AV, ALON US: The relationship between urinary calcium, sodium, and potassium excretion and the role of potassium in treating idiopathic hypercalciuria. *Pediatrics* 100:675-681, 1997.
26. PAK CYC, RESNICK MI: Medical therapy and new approaches to management of urolithiasis. *Urol Clin North Am* 27:243-253, 2000.
27. KOVACEVIC L, KOVACEVIC S, SMOLJANIC Z, et al: Sodium excretion in children with lithogenic disorders. *Srp Arb Celok Lek* 126:321-326, 1998.
28. CIRULLO M, LAURENZI M, PANARELLI W, et al: Urinary sodium to potassium ratio and urinary stone disease. *Kidney Int* 46:1133-1139, 1994.
29. RIESELBACH RE, STEELE TH: Influence of the kidney upon urate homeostasis in health and disease. *Am J Med* 56:665-675, 1974.
30. STAPLETON FB, LINSHAW MA, HASSANEIN K, et al: Uric acid excretion in normal children. *J Pediatr* 92:911-914, 1978.
31. STAPLETON FB, NASH DA: A screening test for hyperuricosuria. *J Pediatr* 102:88-90, 1983.
32. MILLER LA, NOE HN, STAPLETON FB: Uric acid excretion in children with urolithiasis. *J Pediatric* 115:923-926, 1989.
33. LOW RK, STOLLER ML: Uric acid related nephrolithiasis. *Urol Clin North Am* 24:135-149, 1997.
34. STAPLETON FB, MCKAY CP, NOE N: Urolithiasis in children: the role of hypercalciuria. *Pediatr Ann* 16:980-992, 1987.
35. KOK DJ, PAPAPOULOS SE, BIJVOET OLM: Low inhibition of crystal agglomeration and citrate excretion in recurrent calcium oxalate stone formers. *Contr Nephrol* 58:73-77, 1987.
36. PAK CYC: Etiology and treatment of urolithiasis. *Am J Kidney Dis* 18:624-637, 1991.
37. TUR JA, PRIETO R, GRASES F: An animal model to study the effects of diet on risk factors of calcium stone formation. *Scand J Urol Nephrol* 25:311-314, 1991.
38. STAPLETON FB, KROOVAND RL: Stones in childhood, in *Kidney Stones Medical and Surgical Management*, edited by Coc FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, pp 1065-1080.
39. PERRONE HC, TOPOROVSKI J, SCHOR N: Urinary inhibitors of crystallization in hypercalciuric children with hematuria and nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol* 10:435-437, 1996.
40. PERRONE HC, GUIMARÃES MHV, TOPOROVSKI J, et al: Importância da concentração e da relação cálcio e magnésio em crianças com potencial litogênico. *J Bras Nefrol* 10:17-20, 1988.
41. MATOS V, MELLE GV, BOULAT O, et al: Urinary phosphate/creatinine, calcium/creatinine, and magnesium/creatinine ratios in a healthy pediatric population. *J Pediatr* 131:252-257, 1997.
42. HEILBERG IP, SCHOR N: Etiopatogenia e tratamento clínico da litíase renal, em *Nefrologia Urologia Clínica*, editada por Schor N, Srouqi M, São Paulo, Sarvier, 1998, pp 123-127.
43. REUSZ GS, DOBOS M, BYRD D, et al: Urinary calcium and oxalate excretion in children. *Pediatr Nephrol* 9:39-44, 1995.
44. SCHEINMAN SJ: Recent developments in the pathophysiology of nephrolithiasis, in The 30<sup>th</sup> Annual Meeting and Scientific Exposition, San Antonio, Texas, 1997. *Anais. Texas*, 1997, pp 253-255.
45. BUSHINSKY DA: Nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol* 9:917-924, 1998.
46. DRETTLER SP: The physiologic approach to the medical management of stone disease. *Urol Clin North Am* 25:613-624, 1998.
47. RUTCHIK SD, RESNICK MI: Cystine calculi, diagnosis and management. *Urol Clin North Am* 24:163-172, 1997.
48. SCHEINMAN SJ: X-linked hypercalciuric nephrolithiasis: clinical syndromes and chloride channel mutations. *Kidney Int* 53:3-17, 1998.
49. KUPIN WL: A practical approach to nephrolithiasis. *Hosp Pract* 30:57-66, 1995.
50. GIUGLIANAI R, FERARI I, GREENE LJ: An evaluation of four methods for the detection of heterozygous cystinuria. *Clin Chim Acta* 164:227-230, 1987.



# HIPERTENSÃO RENOVASCULAR NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

Erika Arai Furusawa

Vera H.K. Koch

Yasuhiko Okay



## INTRODUÇÃO

A doença renovascular (DRV) é uma importante causa de hipertensão arterial secundária em adultos e, principalmente, em crianças. Sua identificação se faz necessária devido ao grande potencial de cura por meio do tratamento cirúrgico ou angioplástico<sup>1</sup>. O diagnóstico precoce da DRV envolve uma estratégia de otimização de custos e riscos, uma vez que o diagnóstico final da lesão isquêmica renal passa, invariavelmente, pela arteriografia renal<sup>2</sup>.

A hipertensão renovascular, sob o ponto de vista clínico, é uma forma secundária de hipertensão arterial, desencadeada e mantida por isquemia do tecido renal, causada por doença da(s) artéria(s) renal(is) ou de seu(s) ramo(s), que provoca estenose ou oclusão do vaso acometido com redução da pressão de perfusão renal, e ocorre melhora da hipertensão após a correção da estenose<sup>3</sup>.

A prevalência da DRV em pacientes adultos é menos de 1%<sup>4</sup>. Na criança, constitui cerca de 5 a 25% das causas de hipertensão arterial secundária<sup>5</sup>. Em centros de referência de hipertensão pediátrica, 8 a 10% dos pacientes encaminhados para avaliação e tratamento da hipertensão arterial apresentavam como etiologia a DRV<sup>6,7</sup>.

Na criança, a primeira causa de hipertensão arterial cirurgicamente remediável é a coarctação da aorta, seguida pela hipertensão renovascular<sup>8,9</sup>.

## CAUSAS DE DOENÇA RENOVASCULAR

A displasia fibromuscular é a causa mais freqüente de DRV em crianças, sendo reportado em até 70% dos casos<sup>8,9</sup>. Em adultos, 60% dos casos são decorrentes a doença aterosclerótica<sup>10</sup>.

A displasia fibromuscular afeta predominantemente a camada média da parede arterial, alternando áreas de estenoses com áreas aneurismáticas, dando um aspecto angiográfico de "colar de pérolas". Quando a camada intimal for a mais afetada, utiliza-se o termo hiperplasia intimal.

A etiopatogenia dessas lesões ainda não está bem esclarecida, mas acredita-se que alguns fatores, como a liberação descontrolada dos fatores de crescimento, possam estar envolvidos. Isso tem sido reportado como uma desordem familiar e ocorre especialmente na associação da neurofibromatose com hiperplasia intimal<sup>11,12</sup>.

A estenose de artéria renal também pode ser encontrada em pacientes com hipercalcemia idiopática (síndrome de Williams), síndrome de Marfan, síndrome da rubéola, doença de Takayasu, síndrome de Weber-Klippel-Trenaunay, síndrome Mims-Feuerstein<sup>6</sup>. A hipertensão renovascular pode também estar associada com vasculite sistêmica, doença de Kawasaki, fistula arteriovenosa renal, como conseqüência de trombose de artéria renal neonatal e como seqüela de radiação abdominal. Raramente pode ser causada por compressão extrínseca da artéria renal por linfonodos lo-

calizados no hilo renal ou feocromocitoma. Tumores renais, como o tumor de Wilms, podem causar hipertensão pela produção de renina pelo tumor ou por compressão vascular. Os aneurismas da artéria renal, devido à displasia fibromuscular ou secundária à vasculite sistêmica ou doença de Kawasaki, podem estar associados à hipertensão. A estenose de artéria renal pode ocorrer pós-transplante renal em aproximadamente 5% dos pacientes transplantados<sup>6</sup>.

Na infância, é comum o acometimento bilateral da artéria renal, sendo mais freqüente o envolvimento arterial intra-renal com e sem associação com a doença da artéria principal<sup>1,12</sup>. A doença arterial intra-renal pode afetar um ou mais ramos dos vasos ou estar presente com extenso envolvimento vascular renal periférico<sup>8</sup>.

A criança com DRV, com ou sem hipertensão, pode apresentar outras anormalidades arteriais, com acometimento dos vasos hepáticos, esplênicos e mesentéricos, muito comum em pacientes com neurofibromatose tipo 1<sup>1</sup>. Podem ainda ocorrer associações com coarctação da aorta abdominal (síndrome da aorta média) e doença arterial intracraniana<sup>1,13</sup>.

### QUADRO CLÍNICO

Muitas crianças que apresentam hipertensão renovascular são assintomáticas na apresentação inicial, e, quando os sintomas estão presentes, geralmente são inespecíficos<sup>1,14,15</sup>. Crianças menores e lactentes freqüentemente apresentam irritabilidade, deficiência de crescimento, mudanças de comportamento. Em crianças maiores, as queixas de cefaléia e letargia são muito freqüentes<sup>1,15,16</sup>. Em recente revisão dos relatos da literatura, 60% das crianças com hipertensão arterial não apresentavam nenhum sintoma<sup>16</sup>.

A hipertensão arterial não tratada pode ser diagnosticada por meio de suas complicações, como hipertrofia ventricular esquerda assintomática, insuficiência renal crônica ou complicações neurológicas, incluindo encefalopatia, paralisia de Bell, convulsão e hemorragia cerebral, que podem ocorrer em qualquer idade<sup>1,15</sup>. Crianças com síndrome da aorta média ocasionalmente manifestam claudicação, sendo rara a angina abdominal<sup>17</sup>.

Ao exame físico, é comum o achado de retinopatia hipertensiva, sopro abdominal e diminuição do pulso em membros inferiores nos casos de estenose significativa da aorta. Em crianças com comprometimento da vasculatura cerebral, podem ocorrer sinais neurológicos focais ou sopro na artéria carótida<sup>17</sup>. Algumas doenças inflamatórias sistêmicas ou condições genéticas podem apresentar achados clínicos específicos em adição à hipertensão renovascular (Quadro 48.1).

**Quadro 48.1** – Causas de hipertensão renovascular pediátrica.

Displasia fibromuscular e fibrosa
Doença inflamatória
Arterite de Takayasu
Síndrome de Kawasaki
Irradiação
Moyamoya
Sarcoidose
Condições hereditárias
Síndrome de Williams
Neurofibromatose
Síndrome de Weber-Klippel-Trenaunay
Síndrome de Mims-Feuerstein
Síndrome de Rett
Doença de Degos-Kohlmeier
Síndrome de Marfan
Aterosclerose
Hiperlipidemia
Malformações vasculares
Malformações arteriovenosas envolvendo vasos renais
Aneurisma da artéria renal
Tromboembolismo
Estenose da artéria renal do transplante
Rejeição
Adesões
Estenose anastomótica
Fluxo turbulento
Outras causas
Rubéola congênita
Compressão por massa extrínseca (tumor, hematoma, linfonodo)
Banda fibrosa congênita
Pós-traumatismo
Fibrose retroperitoneal

Wells, 1996<sup>19</sup>.

A hiponatremia, a hipocalcemia e a alcalose metabólica são ocasionalmente observadas no lactente e na criança com hipertensão renovascular. Entretanto, a ausência dessas anormalidades metabólicas não exclui a possibilidade de hipertensão renovascular grave. Proteinúria leve e diminuição da função renal podem ocorrer, mas a insuficiência renal terminal como apresentação inicial é rara em crianças<sup>18</sup>.

### DIAGNÓSTICO

O diagnóstico precoce da DRV diminui os riscos de hipertensão crônica ou, pelo menos, o número e a dose das medicações anti-hipertensivas<sup>20</sup>, possibilitando também a recuperação da função renal. Em alguns casos, após o tratamento cirúrgico, o paciente pode não necessitar mais de diálise e, a longo prazo, diminuir os riscos de chegar à insuficiência renal crônica, pela melhora da microcirculação renal com o controle pressórico<sup>2</sup>.

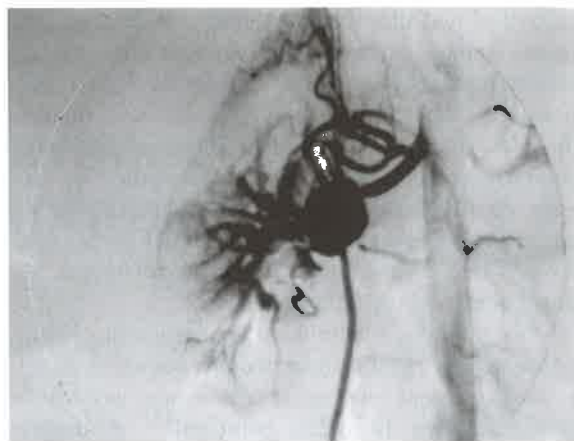
Devido a esses fatores, nos últimos anos ocorreu um aumento do interesse pelos testes (anatô-

micos e funcionais) de rastreamento para o diagnóstico precoce de estenose da artéria renal e hipertensão renovascular, respectivamente. Esses métodos vêm evoluindo ao longo dos anos, desde a urografia excretora e testes de função renal em separado com cateterização ureteral, passando pelos testes que envolvem o sistema renina-angiotensina e, mais recentemente, métodos de imagem não invasivos ou minimamente invasivos.

Na maioria das crianças com hipertensão, são realizados inicialmente, exames gerais de investigação da causa de hipertensão arterial, incluindo avaliação de função renal, dosagem sérica de eletrólitos, análise da urina e atividade plasmática de renina e dosagem sérica e urinária de catecolaminas, dosagem urinária de ácido vanilmandélico e exames de avaliação de comprometimento de órgão-alvo como ecocardiograma, eletrocardiograma e fundo de olho. Se exames iniciais forem normais e descartadas outras etiologias, exames mais específicos serão necessários para se afastar ou confirmar uma causa renovascular<sup>6</sup>.

Por mais de 40 anos, a arteriografia tem sido o método-padrão para o diagnóstico da hipertensão renovascular (Figs. 48.1, 48.2 e 48.3). Entretanto, por ser um método invasivo e expor o paciente a riscos como da radiação ionizante e do contraste, torna-se muito importante que esse procedimento seja realizado por profissionais experientes para minimizar os riscos de complicações vasculares. Nesses últimos 10 a 15 anos, ocorreu melhora significativa na qualidade das imagens da arteriografia e na segurança do procedimento, principalmente pela disponibilidade de novas medicações que proporcionam uma sedação mais segura das crianças e com isso permitiu a diminuição dos movimentos artificiais e os riscos para a criança. O uso de contraste não-iônico tem reduzido o risco de insuficiência renal pós-arteriografia, especialmente quando grandes volumes de contraste são necessários para avaliar lesões complexas. Com o surgimento da angiografia por subtração digital intra-arterial, como uma alternativa à angiografia convencional, muitos centros elegeram esse método como um procedimento definitivo para a avaliação de rotina em crianças com suspeita de hipertensão renovascular<sup>18</sup>.

A determinação da atividade plasmática da renina (APR) periférica, quando utilizada isoladamente, apresenta baixa sensibilidade e especificidade no diagnóstico de hipertensão renovascular<sup>16,21</sup>. A maioria das crianças com hipertensão renovascular apresenta valores de APR em veia periférica alto, embora aproximadamente 15% dos pacientes com alterações arteriográficas de estenose de artéria renal apresentam valores de APR



**Figura 48.1** – Aneurisma da artéria renal direita com dilatações aneurismáticas em artérias parenquimatosas. Paciente do sexo masculino, com hipertensão arterial desde os 9 anos de idade, com queixa de cefaléia.



**Figura 48.2** – Estenose da aorta abdominal e da artéria renal direita por arterite de Takayasu em paciente do sexo feminino com hipertensão arterial desde os 7 anos de idade, com quadro inicial de encefalopatia hipertensiva e presença de sopro abdominal.



**Figura 48.3** – Estenose de artéria renal bilateral, mais acentuada à direita. Paciente do sexo masculino, com síndrome de Williams. Apresentou quadro de hipertensão arterial aos 14 anos de idade.

normais<sup>16,21</sup>. É importante salientar que a APR varia com a idade da criança, posição de coleta, pressão arterial, ingestão de sódio e tratamento prévio com diurético e/ou outras medicações anti-hipertensivas. A localização e a extensão das lesões também podem afetar os níveis da APR. Desse modo, para a interpretação correta dos resultados obtidos da APR, é necessário saber qual o método utilizado para sua dosagem, entender as limitações do método e os valores de normalidade utilizados pelo laboratório. Assim, muitos centros têm abandonado a dosagem de rotina da APR em veia periférica em crianças hipertensas<sup>18</sup>.

O teste do captopril com determinação da APR surgiu do estudo de Case e Laragh<sup>22</sup>, que mostraram que pacientes com hipertensão renovascular apresentaram queda mais acentuada da pressão diastólica e aumento reativo da renina, após o captopril, do que os pacientes com hipertensão essencial. Após esse relato, começaram a surgir na literatura vários estudos clínicos, destacando-se o estudo retrospectivo de Muller et al.<sup>23</sup>, que estabeleceu critérios que poderiam diferenciar os pacientes com hipertensão renovascular. Esses critérios incluíram: valor absoluto de renina estimulada maior que 12ng/mL/hora, incremento maior ou igual a 10ng/mL/hora, aumento percentual de 150% ou 400% quando renina basal menor ou igual a 3ng/mL/hora. O teste do captopril tem sido utilizado em crianças com suspeita de hipertensão primária, doença parenquimatosa renal e hipertensão renovascular<sup>24,25</sup>. Assim, os estudos pediátricos que utilizaram esse teste como método de triagem para doença renovascular foram poucos, com pequena casuística e muitos sem comprovação do teste-padrão-ouro nas crianças com teste negativo, e muitos estudos utilizaram diferentes protocolos, tornando-se difícil a comparação dos resultados entre eles<sup>13,25</sup>.

A determinação da APR em veias renais baseia-se em dados experimentais de que a secreção da renina está aumentada no rim com obstrução e reduzida no rim contralateral. A lateralização não é freqüentemente observada em crianças com envolvimento aórtico significativo ou estenose bilateral da artéria renal<sup>15</sup>. Se tecnicamente possível, amostras de veias renais segmentares podem confirmar defeitos arteriais distais ou auxiliar em decisões antes da intervenção terapêutica<sup>14</sup>. Assim, medida rotineira da APR em veia renal a cada procedimento angiográfico não é freqüentemente realizada e muitos autores a sugerem somente se for afetar o tratamento subsequente<sup>18</sup>.

Os procedimentos radiológicos não-invasivos ou pouco invasivos têm sido utilizados no estudo de crianças com suspeita de hipertensão renovas-

cular. A ultra-sonografia renal com Doppler e a cintilografia renal têm sido utilizadas como métodos diagnósticos, mas sua sensibilidade e especificidade, quando comparadas com a arteriografia, ainda não têm permitido a substituição da arteriografia.

A ultra-sonografia renal com Doppler pulsado e colorido é considerada um método potencialmente promissor para o rastreamento de estenose, pois combina as imagens ultra-sonográficas da artéria renal com a técnica do Doppler, para avaliar a velocidade de fluxo em cada vaso sanguíneo<sup>26</sup>. Esse método se destaca pelo caráter não-invasivo, custo relativamente baixo e multiplicidade de informações morfológicas e hemodinâmicas que oferece. Porém, apresenta algumas limitações que poderiam influenciar nos resultados como a não-cooperação do paciente e a experiência do operador<sup>27,28</sup>. A presença da obesidade dificulta o exame e o estudo com Doppler torna-se extremamente prejudicado em adolescentes obesos. Nessas situações, a posição lateral e a posterior podem oferecer melhores probabilidades de visualização. Assim, a ultra-sonografia renal é o melhor método para detectar lesões na artéria renal principal, incluindo malformações arteriovenosas e aneurismas da artéria renal, sendo difícil a detecção de estenose em artérias renais múltiplas ou em ramos da artéria renal<sup>29,30</sup>. Essa técnica pode ser particularmente útil em crianças com síndrome da aorta média ou estenose da artéria renal secundária à neurofibromatose<sup>31,32</sup>. Em um estudo, a ultra-sonografia com Doppler falhou em detectar a estenose de artéria renal bilateral em cinco das seis crianças<sup>18</sup>. Entretanto, estudos com Doppler ocasionalmente sugerem a estenose da artéria renal bilateral em crianças com doença parenquimatosa renal aguda, incluindo glomerulonefrite aguda, hemorragia renal e infiltração leucêmica. Em um estudo de ultra-sonografia com Doppler, em 29 crianças, foram identificadas 15 lesões da artéria renal após o diagnóstico da angiografia<sup>31</sup>. Devido à etiologia de a estenose da artéria renal ser diferente da do adulto, a sensibilidade, a especificidade e o valor preditor positivo e negativo desse teste em adultos foram muito melhores dos reportados em crianças<sup>33</sup>.

O renograma radioisotópico é um método para avaliar e quantificar o estado funcional dos rins, mostrando-se um teste funcional seguro e de fácil execução como teste diagnóstico de DRV<sup>34</sup>. O ácido dietileno-triamino-pentacético marcado com tecnécio 99 (DTPA-<sup>99m</sup>Tc) é um dos principais radiofármacos, atualmente utilizados, no estudo dos rins, sendo excretado quase que exclusivamente por filtração glomerular, de forma que 20% do material que chega aos rins é

eliminado na primeira passagem pela artéria renal<sup>35</sup>. O renograma isotópico marcado com DTPA-<sup>99m</sup>Tc, após o estímulo com captopril, surgiu da observação de uma criança com hipertensão renovascular sob tratamento com inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) e apresentou diminuição da captação renal do DTPA-<sup>99m</sup>Tc do lado comprometido<sup>36</sup>. A seguir, ocorreram vários estudos que investigaram a eficácia dos radiofármacos após a administração do captopril. Muitos estudos pediátricos têm utilizado como marcador o ácido dimercaptossuccínico marcado com tecnécio-99 (DMSA-<sup>99m</sup>Tc) e o DTPA-<sup>99m</sup>Tc, mas com resultados não muito satisfatórios<sup>37,38</sup>. Infelizmente, o DMSA pós-captopril produz resultados falso-positivos e falso-negativos em crianças com suspeita de hipertensão renovascular<sup>37</sup>. As estenoses de artéria renal bilaterais e função renal muito comprometida podem ser as responsáveis por resultados falso-negativos<sup>39</sup>. Em seis crianças com estenose de artéria renal bilateral, o DTPA pós-captopril, corretamente, identificou duas lesões e pode ter subestimado a função renal de um rim que posteriormente foi removido e se apresentava morfologicamente normal<sup>18</sup>. Assim, o renograma isotópico não permite um estudo detalhado da anatomia vascular renal. Entretanto, o renograma com captopril pode identificar pacientes com estenoses funcionalmente significativas de artéria renal de rim transplantado ou rins primitivos.

Recentemente, a angiografia por ressonância magnética tem-se mostrado um método diagnóstico não-invasivo para a triagem de pacientes com suspeita de DRV, oferecendo imagens de tamanho renal, avaliação parenquimatosa e imagens arteriográficas com informações fisiológicas, como a velocidade e a quantidade de fluxo sanguíneo e gradiente de pressão estimado por meio da área de estenose. Porém, tal método apresenta limitações importantes para a detecção das artérias renais acessórias e na visualização do segmento distal e dos ramos segmentares, assim como apresenta falha técnica devido a movimentos cardíacos, respiratórios, intestinais, e à movimentação excessiva do paciente durante o exame<sup>40</sup>.

Na literatura, poucos estudos pediátricos avaliaram a sensibilidade e a especificidade desses testes para o diagnóstico de DRV. Em razão desse fato, decidimos avaliar o valor do teste do captopril, renograma com DTPA-<sup>99m</sup>Tc e ultra-sonografia renal com Doppler como testes de triagem para a doença renovascular, comparando com a arteriografia renal por subtração digital, em um estudo piloto, em nove crianças com hipertensão arterial persistente.

Os critérios clínicos de inclusão dos pacientes nesse trabalho foram: hipertensão arterial persistente (pressão arterial sistólica e/ou diastólica maior que o valor correspondente ao percentil 95 para idade, sexo e estatura)<sup>41</sup>, de etiologia não esclarecida por meio da história clínica e exames complementares iniciais, *clearance* de creatinina maior que 80mL/min/1,73m<sup>2</sup> sem uso de diurético há 48 horas ou inibidor da ECA há sete dias antes do estudo. Excluíram-se os pacientes que apresentavam *clearance* de creatinina inferior a 80mL/min/1,73m<sup>2</sup>, potássio sérico superior a 5,5mEq/L, rim único ou suspeita clínica de estenose de artéria renal bilateral (história prévia de insuficiência renal após uso de inibidor da ECA) e em pacientes com reação alérgica ao inibidor da ECA.

Foram estudadas nove crianças com diagnóstico de hipertensão arterial persistente, de etiologia não esclarecida, após exclusão de outras causas de hipertensão secundária. A idade média ao diagnóstico foi de 6,4 anos (1,7 a 11,4 anos). Em relação à apresentação clínica, quatro eram assintomáticos, e os outros cinco apresentaram sintomas variados e inespecíficos como cefaléia, dor abdominal, tontura, dispnéia. Três pacientes apresentavam hipertensão arterial persistente associada à seguinte doença de base: um caso de neurofibromatose, um caso com síndrome de Moyamoya com alteração vascular em sistema nervoso central e um caso com anemia falciforme. Ao exame físico, cinco crianças apresentaram exame normal, uma criança apresentou sopro cardíaco e outra hipofonose das bulhas cardíacas. A criança com neurofibromatose apresentava neurofibromas no tronco, e a criança com síndrome de Moyamoya, hemiparesia em membro superior direito. Nenhuma criança apresentou sopro abdominal ou lombar. Dessas nove crianças, cinco apresentavam lesões em órgãos-alvo (três com alterações na fundoscopia e duas com alterações ecocardiográficas). O teste do captopril com determinação da APR periférica foi positivo em um paciente com anemia falciforme, que apresentou, à arteriografia renal, redução da luz dos ramos intra-renais da artéria renal direita. O teste acusou resultados falso-positivos em dois pacientes, dois falso-negativos, um verdadeiro-positivo e quatro verdadeiro-negativos. A relação entre a APR de veia renal/veia cava inferior foi maior que 1,5 em uma criança com trombose da artéria segmentar inferior do rim direito. Nas outras duas crianças com alterações arteriográficas, essa relação foi normal. Ao renograma com DTPA-<sup>99m</sup>Tc pós-captopril, três testes foram falso-negativos e seis verdadeiro-negativos. A ultra-sonografia renal com Doppler não foi realizada em uma criança e cinco (31%) artérias

renais principais não foram visualizadas no estudo devido à dificuldade técnica pela obesidade e excesso de gases intestinais. O estudo espectrofluxométrico aplicado à metodologia direta das artérias renais identificou 11 artérias renais principais. Uma criança com anemia falciforme e estenose dos ramos intra-renais superiores da artéria renal direita apresentou velocidade de pico sistólico das artérias renais maior que 150cm/s, porém a relação entre as velocidades de pico sistólico da artéria renal e a aorta foi menor que 3,5. As outras duas crianças com arteriografia renal alterada e crianças com arteriografias normais apresentaram valores normais. Em relação à metodologia indireta, todas as crianças apresentaram os parâmetros de índice de resistividade, aceleração sistólica precoce, tempo de aceleração e velocidade de pico sistólico das artérias segmentares superiores, médias e inferiores e relação entre as velocidades de pico sistólico das artérias segmentares e a velocidade de pico sistólico das artérias renais normais. Todavia, dois pacientes com acometimento unilateral na arteriografia renal apresentaram diminuição do tamanho renal do lado acometido superior a 10%, e um paciente com arteriografia normal também apresentou essa assimetria unilateral. As alterações arteriográficas renais estiveram presentes em três crianças: uma paciente apresentou trombose das artérias segmentares superiores e inferiores do rim direito e estenose dos ramos intra-renais superiores da artéria renal esquerda; outra criança apresentou estenose do ramo retro-piélico da artéria renal direita; e a terceira, com anemia falciforme, apresentou estenose dos ramos intra-renais superiores da artéria renal direita.

Atualmente, a literatura que informa sobre estudos pediátricos ressalta a importância da arteriografia renal como teste de escolha para o diagnóstico de estenose de artéria renal em crianças<sup>42-44</sup>. Os resultados preliminares do estudo piloto confirmam esses achados da literatura, destacando a arteriografia renal como teste fundamental no diagnóstico de DRV em crianças com hipertensão arterial persistente submetidas à investigação diagnóstica.

## TRATAMENTO

Os principais objetivos do tratamento são a redução ou a eliminação da hipertensão, prevenção da morbidade induzida pela hipertensão e preservação da função renal. As várias opções de tratamento permitem uma individualização da terapia, embora a habilidade técnica e a experiência do médico sejam muito importantes no processo de seleção do tipo de tratamento. Um fluxo san-

güneo adequado pode ser restabelecido por meio da cirurgia de correção ou angioplastia transluminal percutânea. Muitos centros pediátricos utilizam rotineiramente a angioplastia transluminal percutânea para a revascularização de rins transplantados e primitivos<sup>45,46</sup>. A angioplastia transluminal percutânea mostrou-se útil em crianças com displasia fibromuscular<sup>46</sup>. As lesões discretas, não-oclusivas, que não envolvem o óstio da artéria renal são geralmente cirurgicamente tratáveis<sup>46,47</sup>. A angioplastia transluminal percutânea tem sido utilizada em graus variáveis de sucesso para dilatar ramos de lesões arteriais distais<sup>48</sup>. Algumas lesões não respondem bem à angioplastia como as lesões ostiais e oclusivas, estenoses segmentares e lesões associadas a vasculites sistêmicas<sup>45</sup>. Em crianças com discretas lesões secundárias à hiperplasia fibromuscular, o sucesso da revascularização varia de 75 a 100%<sup>46</sup>. Em crianças com estenose da artéria renal em rim transplantado, a taxa de cura ou melhora após a angioplastia tem sido demonstrada em 30 a 70%<sup>49-51</sup>.

As complicações podem ocorrer logo após o procedimento ou dias ou meses depois da intervenção cirúrgica. O espasmo da artéria renal principal ou de seus ramos, a hemorragia ou hematoma no local da punção, a trombose da artéria femoral, a redução transitória da função renal pelo uso de contraste para localizar as lesões têm sido descritos como complicações imediatas<sup>47,49</sup>. Podem ainda ocorrer complicações mais graves, como infarto renal, rotura ou dissecação da artéria renal, embolismo, trombose da vasculatura envolvida e rotura do balão<sup>1,48,50,52</sup>. Por essas razões, a experiência do cirurgião e facilidades apropriadas devem ser imediatamente disponíveis no momento em que ocorrem as complicações graves. A complicação tardia mais freqüente é a reestenose da artéria envolvida. A reestenose geralmente ocorre no primeiro ano da angioplastia e freqüentemente responde bem a uma nova angioplastia ou cirurgia de correção<sup>46</sup>. Assim, apesar das complicações, a angioplastia tem-se tornado o método de escolha em pacientes selecionados em muitos centros pediátricos.

A revascularização cirúrgica é a melhor opção para o tratamento de muitas crianças com hipertensão renovascular. A seleção da melhor via de acesso requer o conhecimento da localização e a extensão da lesão estenótica. Para lesões discretas da artéria renal principal, a reanastomose diretamente na aorta tem sido uma opção segura<sup>14</sup>. As lesões mais extensas, envolvendo ambos os rins ou a aorta abdominal, podem necessitar de cirurgia reparadora ou *bypass* aortorenal com segmentos da artéria ilíaca interna ou hipogástrica.

Veia safena ou materiais artificiais podem ser utilizados<sup>14,53</sup>. A nefrectomia parcial ou total é geralmente reservada para os casos que não respondem ao tratamento medicamentoso e para os casos de insucesso da revascularização<sup>1</sup>.

A experiência do cirurgião em realizar a revascularização pode resultar em cura ou melhora da hipertensão em aproximadamente 80 a 100% das crianças afetadas<sup>14,17,21,54</sup>.

Embora muitos pacientes com hipertensão renovascular apresentem um grande potencial de cura após a revascularização, as medicações anti-hipertensivas são muito importantes para o manejo a curto e longo prazo dessas crianças hipertensas. Antes de submeter a criança a procedimentos diagnósticos ou terapêuticos definitivos, é necessário reduzir sua pressão arterial a níveis próximos aos valores normais, diminuindo assim as complicações e a morbimortalidade da hipertensão. A seleção de um agente anti-hipertensivo adequado dependerá do grau da hipertensão, da presença ou ausência de associações clínicas agudas, evidência de lesões agudas ou crônicas de órgão-alvo, presença ou ausência de outros medicamentos contra-indicados e qualquer potencial de interação medicamentosa.

Em conclusão, a hipertensão renovascular em crianças está associada a uma variedade de condições clínicas. A angiografia por subtração digital intra-arterial permanece como método diagnóstico de escolha em crianças. A coleta da renina em veias renais e outros testes radiográficos podem complementar as informações e ajudar no tratamento. A angioplastia transluminal percutânea e a cirurgia de correção da lesão vascular são as opções de tratamento cirúrgico desses pacientes. A nefrectomia ou tratamento medicamentoso crônico podem ser uma opção para as crianças em que o tratamento inicial falhou ou nos casos de lesões irreparáveis. Novos testes diagnósticos não-invasivos são necessários para a investigação da hipertensão renovascular em crianças.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- DEAL JE, SNELL MF, BARRAT TM, et al: Renovascular disease in childhood. *J Pediatr* 121:378-384, 1992.
- MEIER GH: Diagnosis of renovascular hypertension: an overview, in *Modern Management of Renovascular Hypertension and Renal Salvage*, edited by Calligaro KD, Dougherty MJ, Dean RH, Baltimore, Williams & Wilkins, 1996, pp 47-75.
- MAXWELL MH, BLEIFER KH, FRANKLIN SS, et al: Demography analysis of the study. *JAMA* 220:1195-1204, 1972.
- RUDNICK MR, BERNIS JS, COHEN RM, et al: Nephrotoxic risks of renal angiography: contrast media-associated nephrotoxicity and atheroembolism: a critical review. *Am J Kidney Dis* 24:713-727, 1994.
- GILL DG, MENDES DA COSTA B, CAMERON JS, et al: Analysis of 100 children with severa and persistent hypertension. *Arch Dis Child* 51:951-956, 1976.
- DILLON MJ: Investigation and management of hypertension in children. *Pediatr Nephrol* 1:59-68, 1987.
- LIBERMAN E: Hypertension in childhood and adolescence, in *Clinical Hypertension* (6<sup>th</sup> ed), edited by Kaplan NM, Baltimore, Williams & Wilkins, 1990, pp 437-462.
- FRY WJ, ERNST CB, STANLEY JC, et al: Renovascular hypertension in the pediatric patients. *Arch Surg* 107:692-698, 1973.
- STANLEY JC: Surgical intervention in pediatric renovascular hypertension. *Clin Nephrol Urol* 12:167-176, 1992.
- KAUFMANN JJ, GOODWIN WE, WAISMAN J, et al: Renovascular hypertension in children. Report of seven cases treated surgically including two cases of renal auto transplantation. *Am J Surg* 124:149-157, 1972.
- MENA E, BOOKSTEIN JJ, HOLT JF, et al: Neurofibromatosis and renovascular hypertension in children. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 118:39-45, 1973.
- LAWSON JD, BOERTH R, FOSTER JG, et al: Diagnosis and management of renovascular hypertension in children. *Arch Surg* 112:1307-1316, 1977.
- DAMAN-WILLEMS CE, SHAN V, UCHIYAMA M, et al: The captopril test: na aid to investigation of hypertension. *Arch Dis Child* 64:229-234, 1989.
- STANLEY JC, ZELENCKG B, MESSINA LM, et al: Pediatric renovascular hypertension: a thirty-year experience of operative treatment. *J Vasc Surg* 21:212-227, 1995.
- DANIELS SR, LOGGIE JMH, Mc GRERY PT, et al: Clinical spectrum of intrinsic renovascular hypertension in children. *Pediatrics* 80:698-704, 1987.
- HINER LB, FALKER B: Renovascular hypertension in children. *Pediatr Clin North Am* 40:123-140, 1993.
- O'NEILL JA, BERKOWITZ H, FELLOWS KJ, et al: Midaortic syndrome and hypertension in childhood. *J Pediatr Surg* 30:164-172, 1995.
- ELLIS D, SHAPIRO R, SCANTLEBURY VP, et al: Evaluation and management of bilateral renal artery stenosis in children: a case series and review. *Pediatr Nephrol* 9:259-267, 1995.
- WELLS T: Pediatric renovascular hypertension. *Curr Opin Pediatr* 8:128-134, 1996.
- TAPPER D, BRAND T, HICKMAN R: Early diagnosis and management of renovascular hypertension. *Am J Surg* 153:495-500, 1987.
- GUZZETA PC, POTTER BM, RULEY EJ, et al: Renovascular hypertension in children: current concepts in evaluation and treatment. *J Pediatr Surg* 24:1236-1240, 1989.
- CASE DB, LARAGH JH: Reative hyperreninemia in renovascular hypertension after angiotensin blockade with saralasis or converting enzyme inhibitor. *Ann Intern Med* 91:153-160, 1979.
- MULLER FB, SEALEY JE, CASE DB, et al: The captopril for identifying renovascular disease in hypertensive patients. *Am J Med* 80:633-643, 1986.
- HAMED RMA, BALFE JW, ELLIS G: Use of the captopril test to assess renin responsiveness in children with hypertension and renal disease. *Clin Nephrol Urol* 10:181-185, 1990.
- GAUTHIER B, TRACHTMAN H, FRANK R, et al: Inadequacy of captopril challenge test for diagnosing renovascular hypertension in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 5:42-44, 1991.
- AVASTHI PS, VOYLES WF, GREENE ER: Noninvasive diagnosis of renal artery stenosis by echo-Doppler velocity. *Kidney Int* 25:284-289, 1984.
- HOFFMANN U, EDWARDS JM, CARTER S, et al: Role of duplex scanning for the detection of atherosclerotic renal artery disease. *Kidney Int* 39:1232-1239, 1991.

28. STROTZER M, FELLNER CM, GEISLER A, et al: Noninvasive assessment of renal artery stenosis. *Acta Radiol* 36:243-247, 1995.
29. BUNCHMAN TE, WALKER HSJ, JOYCE PF, et al: Sonographic evaluation of renal artery aneurysm in childhood. *Pediatr Radiol* 21:312-313, 1991.
30. MACPHERSON RI, FYFE D, ARONSON, A: Congenital renal arteriovenous malformations in infancy. *Pediatr Radiol* 21:108-110, 1991.
31. GAREL L, DUBOIS J, ROBITAILLE P, et al: Hypertension in children: curability predicted with negative intrarenal Doppler US results. *Radiology* 195:401-405, 1995.
32. STRAUSS S, BISTRITZER T, AZIZI E, et al: Renal artery stenosis secondary to neurofibromatosis in children: detection by Doppler ultrasound. *Pediatr Nephrol* 7:32-34, 1993.
33. OLIN JW, PIEDMONTE MR, YOUNG JR, et al: The utility of duplex ultrasound scanning of the renal arteries for diagnosing significant renal artery stenosis. *Ann Intern Med* 122:833-838, 1995.
34. KAPLAN NM: Renal vascular hypertension, in *Clinical Hypertension* (6<sup>th</sup> ed), Baltimore, Williams & Wilkins Co, 1994, pp 319-342.
35. KLOPPER JF, HAUSER W, ATKINS HL, et al: Evaluation of <sup>99m</sup>Tc-DTPA for the measurement of glomerular filtrate rate. *J Nucl Med* 13:107-110, 1971.
36. MADJ M, POTTER BM, GUZZETA PC, et al: Effect of captopril on efficacy of renal scintigraphy in detection of renal artery stenosis (abstract). *J Nucl Med* 24:23, 1983.
37. MINTY I, LYTHGOE MF, GORDON I: Hypertension in paediatrics: can pre- and post-captopril technetium-99m dimer-captosuccinic acid renal scans exclude renovascular disease? *Eur J Nucl Med* 20:699-702, 1993.
38. WATSON AR, BALFE W, HARDY B: Renovascular hypertension in childhood: a changing perspective in management. *J Pediatr* 106:366-372, 1985.
39. GORDON I: Imaging in systemic hypertension in paediatrics. *J Hum Hypertens* 8:377-379, 1994.
40. GIBSON M, COOK G, GEDROYC WMW: Renal transplant artery stenosis: three cases where magnetic resonance angiography was superior to conventional arteriography (case report). *Br J Radiol* 68:89-92, 1995.
41. UPDATE ON THE TASK FORCE (1987) ON HIGH BLOOD PRESSURE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: A working Group from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics* 98:649-658, 1996.
42. NG CS, DE BRUYN R, GORDON I: The investigation of renovascular hypertension in children: the accuracy of radio-isotopes in detecting renovascular disease. *Nucl Med Commun* 18:1017-1028, 1997.
43. CHANDAR JJ, SFAKIANAKIS GN, ZILLERUELO GE, et al: Inhibition scintigraphy in the management of hypertension in children. *Pediatr Nephrol* 13:493-500, 1999.
44. McTAGGART SJ, GELATI S, WALKER RG, et al: Evaluation and long-term outcome of pediatric renovascular hypertension. *Pediatr Nephrol* 14:1022-1029, 2000.
45. CHEVALIER RL, TEGTMETER CJ, GOMEZ RA: Percutaneous transluminal angioplasty for renovascular hypertension in children. *Pediatr Nephrol* 1:89-98, 1987.
46. CASALINI E, SFONDRINI MS, FOSSALI E: Two-year clinical follow-up of children and adolescents after percutaneous transluminal angioplasty for renovascular hypertension. *Invest Radiol* 30:40-43, 1995.
47. NORLING LL, CHEVALIER RL, GOMEZ RA, et al: Use of interventional radiology for hypertension due to renal artery stenosis in children. *Child Nephrol Urol* 12:162-166, 1992.
48. CLUZEL P, RAYNAUD A, BEYSSEN B, et al: Stenoses of renal branch arteries in fibromuscular dysplasia: results of percutaneous transluminal angioplasty. *Radiology* 193:227-232, 1994.
49. BARTH MO, GAGNADOUX MF, MARESCHAL JL, et al: Angioplasty of renal transplant artery stenosis in children. *Pediatr Radiol* 19:383-387, 1989.
50. McMULLIN ND, REIDY JF, KOFFMAN CG, et al: The management of renal transplant artery stenosis in children by percutaneous transluminal angioplasty. *Transplantation* 53:559-563, 1992.
51. IGLESIA KA, FELLOWS KE: Contemporary interventional procedures for vascular disorders in children. *Semin Pediatr Surg* 3:87-96, 1994.
52. GUZZETA PC, DAVIS CF, RULEY EJ: Experience with bilateral renal artery stenosis as a cause of hypertension in childhood. *J Pediatr Surg* 26:532-534, 1991.
53. ONELL JÁ: Renovascular hypertension. *Semin Pediatr Surg* 3:114-123, 1994.
54. MARTINEZ A, NOVICK AC, CUNNINGHAM R, et al: Improved results of vascular reconstruction in pediatric and Young adult patients with renovascular hypertension. *J Urol* 144:717-720, 1990.



## SEÇÃO 11

### **Doenças Sistêmicas que Acometem os Rins**



## COMPROMETIMENTO RENAL NO MIELOMA MÚLTIPLO

Luiz Cláudio Arantes  
Gianna Mastroianni Kirsztajn  
Aparecido Bernardo Pereira



### INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo (MM) caracteriza-se por substituição progressiva da medula óssea por plasmócitos neoplásicos e produção de imunoglobulina monoclonal, seja sob a forma de molécula completa, seja de fragmentos. Genericamente, essas proteínas são chamadas de paraproteínas. O MM responde por 1% das doenças neoplásicas e cerca de 10% das neoplasias hematológicas, com incidência de 1 a 2 por 100.000 na Ásia e acima de 10 por 100.000 em afro-americanos<sup>1</sup>. Os principais efeitos clínico-patológicos são: lesões osteolíticas causadas por secreção de fatores ativadores de osteoclastos (interleucina-1 e fator de necrose tumoral), redução da eritropoese, suscetibilidade aumentada às infecções e comprometimento estrutural e funcional de órgãos parenquimatosos (pelo depósito das paraproteínas, sobretudo quando sintetizadas em formas incompletas). Genes alterados podem surgir a partir de erros nos processos de rearranjo e/ou hipermutações, codificando cadeias incompletas ou de tamanhos excessivos de imunoglobulinas. A presença dessas paraproteínas, na circulação, pode ser silenciosa (gamopatia monoclonal de significado indeterminado) ou levar a síndromes clínicas como hiperviscosidade, acrocianose e hemólise.

Normalmente, um pequeno excesso de cadeias leves livres é produzido pelos plasmócitos e liberado para a circulação. Mais cadeias leves tipo k são sintetizadas, resultando em uma relação  $k/\lambda = 1,2$  a 2 no soro<sup>2</sup>. Ambas são filtradas quase que livre-

mente pelos capilares glomerulares, reabsorvidas no túbulo contornado proximal por mecanismo endocítico, de alta capacidade e baixa afinidade, e catabolizadas pelos lisossomos. Assim, são encontradas em quantidade mínima na urina normal ( $< 0,04\text{mg/kg/dia}$ ) com uma relação  $k/\lambda = 2,4$  (0,75 a 4,50)<sup>3</sup>. Quando produzidas em excesso e de forma anômala (paraproteína), como no MM, ocorre uma reabsorção tubular aumentada, associada à crescente excreção urinária. Além de servirem como marcadores diagnósticos e de acompanhamento desse grupo de doenças, as cadeias leves livres de imunoglobulinas, com determinadas características ainda não bem esclarecidas, têm efeitos fisiopatológicos importantes, principalmente no rim. No MM, a excreção de cadeia leve livre monoclonal na urina está presente em 60 a 80% dos pacientes e em cerca de 20% dos casos de MM é a única imunoglobulina secretada<sup>4</sup>.

A detecção de imunoglobulina monoclonal faz-se, usualmente, por eletroforese de proteínas (soro e urina), imunoeletroforese ou imunofixação, quantificação de IgG, IgA e IgM, e mais recentemente por quantificação de cadeias leves (na forma livre ou como constituintes de imunoglobulinas completas). As cadeias leves livres são mais facilmente detectadas na urina do que no soro.

O comprometimento da função renal é frequente no MM, ocorrendo em aproximadamente 40% a 50% dos pacientes em algum momento da doença, sendo associado à morbidade e à redu-

ção da sobrevida se não for revertido<sup>5,6</sup>. A manifestação clínica mais freqüente é a insuficiência renal, tendo como fatores precipitantes desidratação, hipercalcemia, infecção, uso de drogas nefrotóxicas e hiperuricemia. Outra manifestação, menos freqüente, é a síndrome nefrótica. A lesão renal pode ser dividida em dois grupos: depósito extracelular de imunoglobulina e tubulopatia.

### DEPÓSITO EXTRACELULAR DE IMUNOGLOBULINA

Ocorre depósito de paraproteína na membrana basal, no mesângio e no interstício, com conseqüente aumento na produção de matriz protéica extracelular (doença de depósito de imunoglobulina monoclonal – DDIM), ou substituição desta (amiloidose por cadeia leve – amiloidose AL). As similaridades entre DDIM e amiloidose AL, no tocante às manifestações clínico-morfológicas, distribuição dos depósitos e natureza do precursor, sugerem uma patogênese comum. Alguns casos descritos tinham os dois tipos de depósito, sugerindo haver um mesmo precursor que pode ser processado diferentemente em vários sítios<sup>7</sup>. Algumas cadeias leves anômalas interagem com células mesangiais *in vitro*, promovendo alterações no citoesqueleto e ativação de fatores de crescimento (PDGF- $\beta$ , c-fos, MCP-1). A cadeia leve amiloidogênica é internalizada, enquanto na DDIM ela atua em efetores localizados na superfície da célula mesangial<sup>8</sup>. O componente monoclonal no soro e na urina desses pacientes, freqüentemente constituído somente de cadeia leve, pode estar presente em pequena quantidade e ser mascarado pela imunoglobulina policlonal do soro ou pela proteinúria glomerular, dificultando o diagnóstico.

### DOENÇA DE DEPÓSITO DE IMUNOGLOBULINA MONOCLONAL (CADEIA LEVE E/OU CADEIA PESADA)

O depósito de cadeia leve é o mais freqüente, tendo sido descrito por Randall et al.<sup>9</sup> em 1976. Ocorreria em 5% dos pacientes com MM<sup>10</sup>, podendo também estar presente em outras discrasias plasmocitárias. Além do rim, outros órgãos como coração e fígado podem ser afetados. À microscopia óptica, foi demonstrado o depósito de material eosinofílico, ácido periódico de Schiff (PAS) positivo, não-congofílico, ao longo da face externa da membrana basal tubular (principalmente túbulos distais e coletores). A glomerulosclerose nodular, com vários nódulos em cada glomérulo, e a membrana basal moderadamente espessada, não-corada pelo vermelho-congo, são as lesões mais características. Está presente em 60% dos pacientes e lembra as lesões glomerulares do *diabetes mellitus*

e alguns casos de glomerulonefrite membrano-proliferativa. Algum grau de fibrose intersticial está presente em todos os pacientes. A imunofluorescência, com o uso de anticorpos anticadeia leve, demonstra os depósitos de paraproteína ao longo da membrana basal tubular e glomerular e, em menor extensão, nos nódulos, podendo existir também no interstício. Depósitos eletrodensos, finos ou grosseiramente granulares são visualizados à microscopia eletrônica. A principal manifestação é a proteinúria, em alguns casos acompanhada de hematúria, freqüentemente acima de 3g/24h, predominantemente constituída por albumina. Geralmente, já há perda de função renal na apresentação do quadro, de evolução rápida na maioria dos casos, independentemente do nível de proteinúria<sup>11</sup>.

### AMILOIDOSE RELACIONADA À CADEIA LEVE DE IMUNOGLOBULINA (AMILOIDOSE AL)

Amiloidose compreende uma entidade morfológica definida por depósito de material protéico em vísceras, com localização extracelular, com uma propriedade tintorial característica ao vermelho-congo; em análise ultra-estrutural, evidenciam-se arranjos de tiras de 7,5 a 10nm de largura, compostas por fibrilas lineares, não-ramificadas e rígidas. Estas, por sua vez, são formadas por dois filamentos trançados, tendo cada um várias dobras antiparalelas, perpendiculares ao eixo do filamento (conformação  $\beta$  *pleated sheet*), responsável pela coloração característica e pela resistência relativa à digestão proteolítica, o que leva ao seu acúmulo em tecidos<sup>12</sup>. No caso da amiloidose AL, a proteína depositada é cadeia leve. Ocorre em cerca de 15% dos pacientes com MM<sup>13</sup>, podendo existir também na forma primária, independente de outra displasia plasmocitária. No rim, o comprometimento glomerular é mais proeminente, evidenciando-se depósito de substância amorfa em mesângio, e também em alças capilares nos estágios mais avançados, fracamente eosinofílica, vítrea, que se cora pelo vermelho-congo, demonstrando birrefringência à luz polarizada (coloração verde-maçã). Pode também adquirir forma nodular. A membrana basal tubular e a camada média vascular freqüentemente estão envolvidas. Depósitos subepiteliais podem predominar, assemelhando-se, ocasionalmente, às espículas da nefropatia membranosa. A imunofluorescência com anticorpos específicos deve ser realizada para o diagnóstico do precursor depositado. À microscopia eletrônica, demonstra-se o conjunto de fibrilas lineares, não-ramificadas, nas áreas comprometidas. O método de Wright et al.<sup>14</sup> pode ser útil em diferenciar a amiloidose AL das demais (colo-

ração pelo vermelho-congo resiste à ação do permanganato). As manifestações clínicas e laboratoriais são semelhantes às da DDIM, embora a síndrome nefrótica seja mais freqüente e a evolução para insuficiência renal mais lenta. A pesquisa de amilóide em pele e gordura abdominal tem demonstrado boa sensibilidade (90% e 80%, respectivamente) para o diagnóstico de amiloidose AL primária, resultado aproximado ao da biópsia renal (94%), de fígado (97%) e miocárdio (100%). A mortalidade varia grandemente, de acordo com os possíveis comprometimentos de outros órgãos<sup>15</sup>.

Embora nenhum tratamento dessas duas entidades seja muito satisfatório, a principal terapia é tentar erradicar o clone produtor da imunoglobulina, sendo demonstrada regressão rápida e às vezes completa se o suprimento da paraproteína for substancialmente reduzido, geralmente relacionada à precocidade da terapêutica<sup>16,17</sup>. Futuros estudos no bloqueio das interações paraproteína-célula mesangial poderão ser úteis na prevenção dessas lesões em portadores de MM.

### TUBULOPATIAS

Tubulopatias relacionadas à produção anômala de cadeia leve são as complicações mais freqüentes do MM, ocorrendo em um a cada três casos<sup>18</sup>. A filtração aumentada de cadeias leves com determinadas características físico-químicas, ainda não totalmente definidas, está associada à disfunção tubular leve, síndrome de Fanconi ou franca insuficiência renal<sup>19-22</sup>.

#### TUBULOPATIA POR CILINDROS

É a lesão renal mais típica, causada pela agregação da glicoproteína de Tamm-Horsfall (TH) – produzida normalmente pelo epitélio da alça ascendente de Henle e segmento proximal do túbulo contornado distal – e a cadeia leve anômala filtrada. A agregação dessas proteínas é desencadeada por ligação não-covalente da paraproteína a um peptídeo específico da proteína de TH<sup>23,24</sup>. Conseqüentemente, há formação de cilindros nos túbulos distais e coletores, com obstrução, rotura da membrana basal, extravasamento do material tubular para o interstício e fibrose intersticial<sup>25</sup>. Alguns fatores podem alterar a ligação TH-cadeia leve: pH alcalino diminui a ligação, enquanto a quantidade da cadeia leve e pH ácido a aumentam. Outros fatores influenciam a co-agregação: cálcio e furosemida a aumentam e a redução da glicosilação da proteína TH a reduz<sup>24</sup>. Cadeias leves de imunoglobulina com ponto isoelétrico alto têm sido relacionadas à propensão a interagir com a proteína de Tamm-Horsfall (que tem ponto isoelétrico baixo) e com formação de cilindros<sup>26,27</sup>.

Os cilindros são encontrados em túbulos distais e coletores, brilhantes, de aparência laminada ou estratificada, fissurados, circundados por reação inflamatória característica, com células gigantes. Cristais ocasionalmente podem ser detectados no interior dos cilindros e em células do epitélio tubular proximal, semelhante ao descrito adiante na síndrome de Fanconi. Atrofia tubular e graus variados de fibrose intersticial estão quase sempre presentes, mesmo em áreas sem a presença de cilindros e em túbulos proximais; podem, então, ser visualizados, à microscopia eletrônica, depósitos eletrodensos em vacúolos e alterações degenerativas na célula tubular proximal, como lesão na borda “em escova”. A imunofluorescência demonstra a presença de um tipo de cadeia leve monoclonal mas, em cerca de 25% dos casos, pode haver a presença de cadeia leve policlonal (tipos kappa e lambda), bem como albumina e fibrina<sup>28</sup>. O manejo da nefropatia por cilindros inclui, além do tratamento da doença hematológica, correção da hipercalcemia, manutenção da euvolemia e alcalinização da urina; deve-se evitar o uso de furosemida. A colchicina, embora aumente a excreção protéica, possivelmente por diminuição da endocitose das proteínas de baixo peso molecular pelo túbulo proximal, teria o efeito de diminuir a excreção de proteína TH em modelos experimentais, assim como de diminuir seu conteúdo de carboidratos, com redução na co-agregação. Embora esse último efeito também tenha sido demonstrado em humanos<sup>29</sup>, o uso clínico ainda necessita de maiores estudos. Muitas vezes, o tratamento dialítico é necessário. O índice de recuperação da insuficiência renal no MM tem sido variável (10 a 60%), devido à diferença nos grupos de pacientes avaliados, estando sempre relacionado à precocidade terapêutica<sup>30-33</sup>.

#### TOXICIDADE DIRETA DE IMUNOGLOBULINAS MONOCLONAIS NO TÚBULO CONTORNADO PROXIMAL E SÍNDROME DE FANCONI

Citotoxicidade de cadeia leve anômala em cultura de células tubulares proximais tem sido demonstrada, com indução à lesão do citoesqueleto e do DNA, levando à apoptose seguida de necrose secundária<sup>34</sup>. Estudos com marcadores de disfunção tubular proximal, como N-actil- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG) e  $\alpha$ -1-microglobulina urinárias, em pacientes com MM, têm demonstrado alterações freqüentes<sup>35-38</sup>. Haveria alteração na sódio-potássio-ATPase e disfunção tubular<sup>39</sup>. A síndrome de Fanconi é caracterizada por alteração da função tubular proximal com glicosúria, aminoacidúria, acidose metabólica e aumento da excreção de fosfato e ácido úrico. Na sua forma com-

pleta, ocorre raramente no MM (< 1%), embora alteração funcional tubular subclínica seja frequentemente descrita. Em muitos casos, o diagnóstico precede o do MM, já havendo porém proteinúria monoclonal<sup>40</sup>. Atrofia tubular e fibrose intersticial, nem sempre associadas à presença de cilindros, são as alterações histológicas renais mais frequentemente encontradas nos pacientes com MM e insuficiência renal<sup>4,41</sup>, e talvez sejam evolução da lesão causada diretamente pela cadeia leve monoclonal. A cadeia leve mais frequentemente envolvida é do tipo k. O achado histológico característico são corpúsculos de inclusão citoplasmáticos retangulares, rombóides, mostrando uma coloração basofílica leve, tendo, à microscopia eletrônica, estrutura cristalina<sup>42</sup>. Foi demonstrada a presença de fragmento correspondendo precisamente ao domínio variável da cadeia leve monoclonal nesses cristais, resistente à proteólise e com predisposição à cristalização<sup>43</sup>. Pacientes com síndrome de Fanconi secundária ao MM apresentam perda de função renal de graus variáveis, proteinúria geralmente não muito importante, com perfil de proteinúria tubular e associada à cadeia leve. A avaliação bioquímica da urina demonstra depuração fracional de ácido úrico e fosfato elevados, bicarbonatúria e glicosúria sem hiperglicemia. Conseqüentemente, esses pacientes têm níveis séricos de ácido úrico e fosfatos baixos ou no limite inferior. Muitos pacientes têm MM ainda não totalmente manifesto (*smoldering myeloma*), ou de massa tumoral pequena. Tem sido demonstrada resposta das alterações urinárias ao tratamento efetivo do mieloma, podendo ou não persistir a elevação de creatinina<sup>44</sup>.

Além das doenças citadas anteriormente, têm sido descritas nefropatia por IgA e glomerulonefrite imunotactóide em pacientes com MM<sup>45,46</sup>.

## INVESTIGAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL

O reconhecimento adequado e precoce da lesão renal no mieloma múltiplo é importante para o prognóstico do paciente com MM. A investigação do comprometimento renal deve compreender, além da taxa de filtração glomerular, a avaliação e a caracterização de proteinúria:

- Eletroforese de proteínas urinárias, que possibilita avaliar a presença de albuminúria e/ou de pico monoclonal da região  $\beta_2$  a  $\psi$ . A sensibilidade e a especificidade para a detecção de paraproteína podem ser aumentadas pela imunoeletroforese ou imunofixação. É um método simples de avaliação de proteinúria, podendo caracterizá-la como glomerular, paraproteína ou as duas associadas.

- Dosagem de proteinúria total e albuminúria, esta última sendo marcador de agressão na permeabilidade glomerular.
- Dosagem urinária de proteínas marcadoras de lesão tubular proximal, como a proteína carreadora de retinol (RBPu).
- Dosagem de cadeias leves livres, kappa e lambda, urinárias.

Utilizando-se essa investigação, foram avaliados 30 pacientes com mieloma múltiplo sob controle ambulatorial na Escola Paulista de Medicina, que tinham creatinina sérica estável, menor ou igual a 1,7mg/dL. Embora a proteinúria total (quantificada por precipitação com ácido sulfossalicílico) só estivesse alterada em 44% dos pacientes, em 73,3% a albuminúria estava elevada e em 73,3% havia presença urinária de cadeia leve monoclonal; RBPu estava elevada em 23,3% dos pacientes; a avaliação da eletroforese urinária em fita de agarose demonstrou-se confiável na pesquisa de albuminúria e de pico monoclonal<sup>47</sup>. Com base nesses dados, Arantes<sup>47</sup> sugere que se façam avaliações periódicas da avaliação renal, mesmo em pacientes estáveis do ponto de vista hematológico, visto que a doença não é curável e existe a produção continuada de paraproteína, cujo efeito patológico parece depender mais de determinadas características físico-químicas do que da quantidade desta.

Até o presente momento, as indicações para a realização de biópsia renal, em pacientes com MM, são a proteinúria em níveis nefróticos e a perda de função renal de causa não-esclarecida ou de evolução não-favorável. Embora raramente realizada, em vista da alta relação risco/benefício e pelo mau prognóstico da doença hematológica, há tendência de mudança na conduta em vista das novas modalidades de quimioterapia e transplante de medula, com resultados promissores do ponto de vista hematológico em determinados pacientes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DAVIS LDH: International trends in cancer mortality in France, West Germany, Italy, Japan, England and Wales, and the USA. *Lancet* 336:474-481, 1990.
2. SOLLING K: Free light chains of immunoglobulins: studies of radioimmunoassay of normal values, polymerism, mechanisms of renal handling and clinical significance. *Scan. J Clin Lab Invest* 41(Suppl 157):15-83, 1981.
3. BROUWER J, RUIT MO, LELY HB: Estimation of free light chains of immunoglobulins by enzyme immunoassay. *Clin Chim Acta* 250:267-274, 1985.
4. ROTA S, MOUGHNOT B, BAUDOUIN B, et al: Multiple myeloma and severe renal failure: a clinical-pathologic study of outcome and progress in 34 patients. *Medicine* (Baltimore) 66:126-137, 1987.
5. KNUDSEN LM, HIPPE E, HJORTH M, et al: Renal function in newly diagnosed multiple myeloma - a demographic study of 1353 patients. *Eur J Haematol* 53:207-212, 1994.

6. RAYNER HC, HAYNES AP, THOMPSON JR, et al: Perspectives in multiple myeloma survival, prognostic factors and disease complications in a single center between 1975 and 1988. *Q J Med* 79:517-525, 1991.
7. BAUXBAUM JN, CHUBA JV, HELLMAN GC, et al: Monoclonal Immunoglobulin deposition disease: light chain and light and heavy chain deposition disease and their relation to light chain amyloidosis. *Ann Intern Med* 112:455-464, 1990.
8. RUSSELL WJ, CARDELLI J, HARRIA E, et al: Monoclonal light chain-mesangial cell interactions: early signaling events and subsequent pathologic effects. *Lab Invest* 81: 689-703, 2001.
9. RANDALL RE, WILLIAMSON WC, MULLINAX F, et al: Manifestations of systemic light chain deposition. *Am J Med* 60:293-299, 1976.
10. IVANYI B: Frequency of light chain deposition nephropathy in a necropsy study of patients with myeloma. *Arch Pathol Lab Med* 114:986-987, 1990.
11. GANEVAL D, NOEL LH, PREUD'HOMME JL, et al: Light chain deposit disease. Its relation with AL type amyloidosis. *Kidney Int* 26:1-9, 1984.
12. RONCO PM, AUCOUTURIER P, MOUGENOT B: Monoclonal gammopathies: multiple myeloma, amyloidosis and related disorders, in *Diseases of the kidney* (6<sup>th</sup> ed), edited by Schrier RW, Gottschalk CW, Boston, Little Brown and Company, 1997, pp 2129-2174.
13. OSHIMA K, KANDA Y, NANNYA Y, et al: Clinical and pathologic findings in 52 consecutively autopsied cases with multiple myeloma. *Am J Hematol* 67:1-5, 2001.
14. WRIGHT JR, CALKINS E, HUMPHREY RL: Potassium permanganate reaction in amyloidosis. A histologic method to assist in differentiating forms of this disease. *Lab Inv* 36:274-281, 1977.
15. KYLE RA, GERTZ MA: Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 32:45-59, 1995.
16. GRUNFELD JP, VAREST H, CHOUKROUN G: Multiple Myeloma. Part 1: renal involvement. *Nephron* 70:11-17, 1995.
17. MERLINI G: Treatment of primary amyloidosis. *Semin Hematol* 32:60-79, 1995.
18. IVANYI B: Frequency of light chain deposition nephropathy relative to renal amyloidosis and Bence Jones cast nephropathy in a necropsy study of patients with myeloma. *Arch Pathol Lab Med* 14:98-103, 1993.
19. BATUMAN V, SASTRASINH M, SASTRASINH S: Light chain effects on alanine and glucose uptake by renal brush border membrane. *Kidney Int* 30:662-665, 1986.
20. DeFRONZO RA, COOKE CR, WRIGHT JR: Renal function in patients with multiple myeloma. *Medicine* (Baltimore) 57:151-166, 1978.
21. SANDERS PW, GUILHERMO A, HERRERA J, et al: Differential nephrotoxicity of low molecular weight proteins including Bence Jones proteins in perfused rat nephron in vivo. *J Clin Invest* 82:2086-2096, 1988.
22. SMOLENS P, BARNES JL, STEIN JH: Effect of chronic infusion of Bence Jones proteins on rat renal function and histology. *Kidney Int* 30:874-882, 1986.
23. HUANG A, KIRK KA, CONNELLY KG, et al: Bence Jones Protein bind to a common peptide segment of Tamm-Horsfall glycoprotein to promote heterotypic aggregation. *J Clin Invest* 92:2975-2983, 1993.
24. HUANG ZQ, SANDERS PW: Localization of a single binding site for immunoglobulin light chains on human Tamm-Horsfall glycoprotein. *J Clin Invest* 99:732-736, 1997.
25. LEDINGHAM JGG: Tubular toxicity of filtered proteins. *Am J Nephrol* 10(Suppl 1):52-57, 1990.
26. CLYNE DH, PESCE AJ, THOMPSON RE: Nephrotoxicity of Bence Jones proteins in the rat: importance of protein isoelectric point. *Kidney Int* 16:345-352, 1979.
27. MELCION C, MOUGENOT B, BAUDOUIN B, et al: Renal failure in myeloma: relationship with isoelectric point of immunoglobulin light chains. *Clin Nephrol* 22:138-143, 1984.
28. STRIKER LJMM, PREUD'HOMME JL, D'AMICO G, et al: Monoclonal gammopathies, mixed cryoglobulinemias and lymphomas in renal pathology, in *Renal Pathology* (2<sup>nd</sup> ed), edited by Tisher CC, Brenner BM, Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1994, pp 1442-1490.
29. SANDERS P, BOOKER BB: Pathobiology of cast nephropathy from human Bence Jones proteins. *J Clin Invest* 89:630-639, 1992.
30. COHEN DJ, SHERMAN WH, OSSERMAN EF, et al: Acute renal failure in multiple myeloma. *Am J Med* 76:247-256, 1984.
31. COWARD RA, MALLICK NP, DELAMORE IW: Should patients with renal failure associated with myeloma be dialyzed? *Br Med J* 287:1575-1578, 1983.
32. LAZARUS HM, ADELSTEIN DJ, HERZIG RH, et al: Long-term survival of patients with multiple myeloma and acute renal failure at presentation. *Am J Kidney Dis* 2:521-525, 1983.
33. PASQUALI S, CAGNOLI L, ROVINETTI C, et al: Plasma exchange therapy in rapidly progressive renal failure due to multiple myeloma. *Int J Artif Organs* 8:27-30, 1985.
34. POTE A, ZWIZINSKI C, SIMON EE, et al: Cytotoxicity of myeloma light chains in cultured human kidney proximal tubule cells. *Am J Kidney Dis* 36:735-744, 2000.
35. COOPER EH, FORBES MA, CROCKSON RA, et al: Proximal renal tubular function in myelomatosis: observations in the fourth Medical Research Council trial. *J Clin Pathol* 37:852-858, 1984.
36. COWARD RA, MALLICK NP, DELAMORE IW: Tubular function in multiple myeloma. *Clin Nephrol* 24:180-185, 1985.
37. NISHIMURA K, KAWADA M, SUEHIRO T, et al: Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and gamma-glutamyl-transpeptidase activities for evaluation of renal disturbance in patients with multiple myeloma. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 34:1087-1094, 1992.
38. SCARPIONI L, BALLOCCI S, BERGONZI G, et al: Glomerular and tubular proteinuria in myeloma. Relationship with Bence Jones proteinuria. *Contrib Nephrol* 26:89-102, 1981.
39. McGEOCH J, FALCONER-SMITH JF, LEDINGHAM J, et al: Inhibition of active transport sodium potassium ATPase by myeloma protein. *Lancet* 2:17-18, 1978.
40. MALDONADO JE, VELOSA JA, KYLE RA, et al: Fanconi syndrome in adults. A manifestation of a latent form of myeloma. *Am J Med* 58:354-364, 1975.
41. KAPADIA SB: Multiple myeloma: a clinicopathologic study of 62 consecutively autopsied cases. *Medicine* (Baltimore) 59:380-392, 1980.
42. LEBoulLEUX M, JELONGT B, MOUGENOT B, et al: Protease resistance and binding of Ig light chains in myeloma associated tubulopathies. *Kidney Int* 48:72-79, 1995.
43. ROCCA A, KHAMLICHII AA, TOUCHARD G, et al: Sequences of VkI subgroup light chains in Fanconi's syndrome. *J Immunology* 155:3245-3252, 1995.
44. UCHIDA S, MATSUDA O, YOKOTA, T, et al: Adult Fanconi syndrome secondary to kappa-light chain myeloma: improvement of tubular function after treatment for myeloma. *Nephron* 55:332-335, 1990.
45. BIANCHINI G, FESTUCCIA F, LAVERDE G, et al: IgA myeloma: a potential outcome of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 14:2780-2782, 1999.
46. VIGIL A, OLIET A, GALLAR P, et al: Rapidly progressive immunotactoid glomerulonephritis and multiple myeloma. *Nephron* 79:238-240, 1998.
47. ARANTES LC: Avaliação da função renal em pacientes portadores de mieloma múltiplo. Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para obtenção do título de Mestre em Nefrologia, São Paulo, 1998.

## ACOMETIMENTO RENAL NA LEPTOSPIROSE

Elizabeth De Francesco Daher  
Regina Célia R. Moraes Abdulkader



### INTRODUÇÃO

A leptospirose é uma zoonose causada por microrganismos do gênero *Leptospira* de ampla distribuição mundial. Trata-se de uma doença infecciosa aguda que pode causar manifestações clínicas variadas no homem, que vão desde sintomas e sinais pouco específicos da forma anictérica, até alterações clínicas intensas, como icterícia, fenômenos hemorrágicos e insuficiência renal aguda (IRA). Essa forma mais grave é conhecida como doença de Weil.

Nos países desenvolvidos, a leptospirose figura como causa incomum de IRA, porém em certas regiões tropicais como Tailândia e Singapura, onde ocorre em forma endêmica, é responsável por cerca de 30% das causas de IRA<sup>1</sup>.

O comprometimento renal em pacientes com a forma grave da leptospirose é uma complicação freqüente com prevalência variada<sup>2-16</sup>. Edwards et al.<sup>3</sup>, definindo IRA como creatinina plasmática (Pcr) maior que 1,7mg/dL, verificaram prevalência de 49%. Quando a esse critério foi acrescentado o fato de não haver resposta à hidratação, somente 16% dos pacientes permaneceram com diagnóstico de IRA. Martinelli et al.<sup>10</sup>, analisando prospectivamente 16 pacientes com diagnóstico de doença de Weil, encontraram comprometimento renal (Pcr  $\geq$  1,4mg/dL) em 68,7%. Lomar<sup>11</sup> observou IRA (Pcr  $\geq$  1,5mg/dL) em 76% de 21 pacientes internados com a forma grave da leptospirose. Em crianças, Marotto et al.<sup>4</sup> observaram uma freqüência de IRA de 79%. Heath et al.<sup>12</sup>, analisando 345 pacientes, verificaram que a prevalência de IRA variava conforme o sorovar infectante: 68% nos pacientes infectados por *L. icterohaemorrhagiae*, 46% nos infectados por *L. canicola* e 27% nos infectados por *L. pomona*.

### ETIOPATOGENESE DA LESÃO RENAL

Vários fatores parecem estar envolvidos na etiopatogênese da lesão renal na leptospirose, como a ação nefrotóxica direta da leptospira, a desidratação, a icterícia e a rabdomiólise.

Estudos experimentais têm mostrado que a lesão renal está associada à presença da leptospira no tecido. Sitprija et al.<sup>13</sup>, inoculando *L. icterohaemorrhagiae* em hamster, observaram a presença do espiroqueta no mesângio e interstício renal 3 a 6 horas após sua inoculação. Os autores observaram que a passagem da leptospira através do capilar glomerular causa proliferação discreta e transitória do mesângio. A leptospira atinge o interstício através dos capilares peritubulares, causando reação inflamatória que se traduz por nefrite intersticial aguda (NIA). O microrganismo, migrando para as células tubulares, dá início, 6 horas após sua inoculação, a um processo de degeneração tubular proximal e depois também distal. Na segunda e terceira semanas após a inoculação, o acúmulo do antígeno de leptospira é intenso no epitélio tubular e observa-se NIA e focos de necrose tubular aguda (NTA).

A desidratação é um achado freqüente na leptospirose e contribui para a gênese da IRA. Sitprija et al.<sup>13</sup>, medindo a volemia de pacientes no primeiro dia de internação, verificaram diminuição significativa. A volemia era normal no nono dia, após reposição volêmica e melhora do quadro clínico. Nicholson et al.<sup>14</sup> e Edwards et al.<sup>3</sup> mostraram que 56% e 67%, respectivamente, dos pacientes com leptospirose e IRA respondiam à hidratação com melhora da uremia e/ou oligúria. Da mesma maneira, Seguro et al.<sup>15</sup> observaram que 47% de 30 pacientes com IRA inicialmente oligúricos se tornaram não-

oligúricos após a hidratação. Daher et al.<sup>16</sup>, analisando retrospectivamente os fatores de risco para a mortalidade em 110 pacientes com leptospirose e IRA, observaram que a desidratação estava presente em 57% dos pacientes que evoluíram para óbito (n = 22) e em 69% dos que sobreviveram (n = 88). A presença de desidratação não foi fator de risco para o óbito.

A presença de icterícia também está associada à IRA na leptospirose. Níveis elevados de bilirrubinas levam a alterações da função renal. Sitprija et al.<sup>17</sup>, analisando pacientes com icterícia obstrutiva por colangiocarcinoma, observaram que aqueles com bilirrubina sérica total maior que 26mg/dL apresentavam diminuição da filtração glomerular e da capacidade de concentração urinária. Níveis elevados de bilirrubina são comuns na leptospirose e estão associados à presença e à gravidade da IRA. Ramachandran et al.<sup>18</sup> mostraram níveis mais elevados de bilirrubinas nos casos fatais de leptospirose com IRA oligúrica (16mg/dL) do que nos casos não-fatais (5mg/dL) ou do que nos casos sem IRA (3mg/dL). Daher<sup>19</sup>, analisando prospectivamente 35 pacientes com IRA por leptospirose, verificou que a concentração de bilirrubina total nos pacientes com IRA grave (Pcr > 5mg/dL) era maior do que nos pacientes com IRA menos grave ( $22 \pm 10$  versus  $17 \pm 7$ mg/dL). Esses dados sugerem que a icterícia está associada tanto à presença quanto à maior gravidade da IRA na leptospirose.

A associação de rabdomiólise e IRA em geral é bem estabelecida<sup>20,21</sup>. No entanto, o papel da rabdomiólise na gênese da IRA da leptospirose é menos evidente. Martinelli et al.<sup>10</sup>, estudando prospectivamente 16 pacientes com doença de Weil, não encontraram relação entre a presença de mioglobulinemia e IRA. No entanto, Daher<sup>19</sup> encontrou níveis mais elevados de creatinocinase (CK) nos pacientes com IRA grave do que naqueles com IRA menos grave ( $1.634 \pm 4.569$  versus  $151 \pm 140$ UI/L, p < 0,05), o que sugere que a rabdomiólise possa contribuir para a gravidade da IRA.

### CARACTERÍSTICAS DA INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA

A IRA da leptospirose caracteriza-se por ser não-oligúrica e normo ou hipocalêmica, em contraste com IRA associada a outras causas infecciosas, como malária, difteria e meningococcemia<sup>22-24</sup>. Estudos experimentais e clínicos mostraram que esses achados são decorrentes da lesão do túbulo proximal e da resistência do ducto coletor medular à vasopressina<sup>15,25,26</sup>. A lesão do túbulo proximal leva à diminuição na reabsorção proximal de sódio, e a resistência do ducto coletor medular à ação da vaso-

pressina leva a defeito de concentração urinária causando poliúria. O aumento da secreção de potássio em túbulo distal parece ser determinado pela elevação do fluxo urinário e pela grande oferta de sódio ao túbulo distal e ser potencializado por níveis elevados de aldosterona e cortisol<sup>25</sup>. Esses achados mostraram haver predomínio da disfunção do túbulo proximal e uma integridade relativa dos segmentos distais do néfron quanto à manipulação tubular de sódio e potássio. Daher<sup>19</sup>, em estudo prospectivo de 35 pacientes com IRA por leptospirose, verificou que a reabsorção proximal de sódio estava diminuída, comprovando pela primeira vez em humanos a existência de um déficit na reabsorção proximal de sódio. Yang et al.<sup>27</sup>, estudando um paciente com leptospirose e IRA, demonstraram que a reabsorção proximal de bicarbonato estava diminuída apesar de a glicosúria, fosfatúria e uricosúria estarem normais.

A hipocalcemia é um achado freqüente na IRA por leptospirose. Daher<sup>19</sup>, no estudo referido anteriormente, verificou a presença de hipocalcemia em 74% deles, sendo necessária a reposição intravenosa de potássio em 80%. Abdulkader et al.<sup>25</sup> encontraram níveis séricos de potássio sérico menores na IRA por leptospirose quando comparado com a IRA por NTA. Seguro et al.<sup>15</sup> verificaram a presença de hipocalcemia em 45% dos pacientes com IRA por leptospirose. Esses autores ressaltam que mesmo os pacientes oligúricos não apresentavam hipercalemia. Dessa maneira, a IRA por leptospirose independente da gravidade, do hipercatabolismo, da rabdomiólise, da acidose e da oligúria, caracteriza-se por ser normo ou hipocalêmica.

O sedimento urinário de pacientes com leptospirose e IRA mostra proteinúria, hematúria e leucocitúria na fase aguda da doença. A proteinúria não é nefrótica. Essas alterações do sedimento urinário tendem a desaparecer no sétimo dia após a admissão<sup>28</sup>. Daher<sup>19</sup>, em estudo prospectivo, mostrou sedimento urinário alterado em 80% dos pacientes à admissão, porém no momento da alta hospitalar já era normal em 50% deles.

Outra característica da IRA por leptospirose é apresentar rápida recuperação. Seguro et al.<sup>15</sup> verificaram normalização da creatinina plasmática no oitavo dia de internação nos pacientes com IRA oligúrica e no quarto dia nos não-oligúricos.

### MORTALIDADE

Na ausência de IRA, a mortalidade por leptospirose é muito baixa; porém, quando associada à IRA, torna-se mais elevada. Poucos são os estudos que avaliaram os fatores de riscos responsáveis pela alta mortalidade na IRA por leptospirose.



A importância da idade na mortalidade por leptospirose pode ser avaliada pela comparação de dois trabalhos realizados no mesmo hospital: o de Marotto et al.<sup>24</sup>, que analisaram 43 crianças entre 4 e 14 anos de idade com leptospirose grave e observaram mortalidade de 2%, e o de Seguro et al.<sup>15</sup>, que estudaram 56 pacientes com idade de 11 a 46 anos e verificaram 18% de mortalidade. Everard et al.<sup>29,30</sup>, analisando a incidência e a prevalência de leptospirose em Trindade e em Barbados, verificaram que a mortalidade em pacientes com idade superior a 60 anos era de 32% e 33%, respectivamente. Dupont et al.<sup>31</sup>, analisando os fatores de risco para óbito, verificaram 18% de mortalidade. No entanto, idade não foi fator de risco para o óbito. Idade também não foi fator de risco para óbito no trabalho de Daher et al.<sup>16</sup>.

A presença de oligúria parece ser um fator de mau prognóstico. Seguro et al.<sup>15</sup> observaram 50% de mortalidade entre os pacientes oligúricos e 5% entre os não-oligúricos. Em análise retrospectiva de 107 pacientes com IRA por leptospirose, Daher et al.<sup>16</sup> observaram que os pacientes que morreram (22%) eram mais idosos, apresentavam com maior frequência oligúria, arritmia cardíaca e acometimento pulmonar. Porém, o único fator de risco independente associado ao óbito foi a presença da oligúria observada em 56% dos pacientes que morreram e em 18% dos que sobreviveram.

Tajiki et al.<sup>32</sup> verificaram que a presença de fator de necrose tumoral- $\alpha$  circulante na fase aguda da leptospirose estava associada à maior mortalidade.

## RECUPERAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL

A duração da IRA por leptospirose, tanto na forma oligúrica como na não-oligúrica, é curta, em geral em torno de uma semana<sup>15,19</sup>. Poucos são os estudos que avaliam a função renal após IRA por leptospirose em pacientes clinicamente assintomáticos.

O primeiro estudo a longo prazo, avaliando filtração glomerular e concentração urinária na leptospirose, foi realizado por Simpson et al.<sup>33</sup>. Esses autores, estudando 44 soldados que haviam tido leptospirose 1 a 14 anos antes do estudo (quatro haviam necessitado de tratamento dialítico), verificaram que sete (16%) apresentaram filtração glomerular diminuída e cinco (11%) defeito na concentração urinária. Também não observaram relação entre a função renal no seguimento e a gravidade do acometimento renal na fase aguda da doença.

Ooi et al.<sup>34</sup> observaram que somente um de sete pacientes submetidos à biópsia renal no período entre 6 e 22 meses após IRA por leptospirose apresentava dois glomérulos esclerosados, todos os outros apresentavam histologia normal. Esses auto-

res verificaram também que todos os pacientes, inclusive aquele com alteração histológica, apresentavam filtração glomerular  $> 90\text{mL}/\text{min}$ . No entanto, dois pacientes apresentavam deficiência na capacidade de concentração urinária apesar de rins normais à histologia.

Drinovec et al.<sup>35</sup> estudaram oito pacientes um a oito anos após IRA grave por leptospirose (cinco pacientes haviam necessitado de hemodiálise) e encontraram creatinina plasmática normal em todos, e em um paciente, proteinúria e hematuria discretas.

Esses dados sugerem que na IRA por leptospirose a filtração glomerular normaliza-se na maioria dos casos, porém defeitos tubulares podem permanecer.

A recuperação tardia da função renal após IRA por leptospirose e principalmente as funções tubulares foram estudadas de forma detalhada e prospectiva por Daher<sup>19</sup>. Os dados mais importantes desse trabalho são apresentados nas tabelas 50.1 e 50.2.

Ela<sup>19</sup> avaliou 35 pacientes com IRA por leptospirose em quatro etapas: durante a internação, na alta hospitalar e três e seis meses após a alta, com o intuito de verificar quando ocorria e se ocorria a recuperação completa da filtração glomerular (FG), da reabsorção proximal de sódio e da capacidade de concentração e acidificação urinárias. Também verificou se a gravidade da IRA poderia influenciar a recuperação a longo prazo.

A recuperação clínica dos pacientes foi rápida: o tempo de internação foi de  $11 \pm 6$  dias, o tempo para normalização da creatinina plasmática foi de  $9 \pm 6$  dias e o tempo de oligúria (entre os quatro que permaneceram oligúricos após hidratação) foi de  $8 \pm 4$  dias.

No referido trabalho, a FG foi normal no terceiro mês de seguimento entre os pacientes que apresentaram IRA menos grave ( $\text{Pcr} \leq 5 \text{ mg}/\text{dL}$  durante a internação), o que ocorreu no sexto mês entre os pacientes com IRA grave ( $\text{Pcr} > 5\text{mg}/\text{dL}$ ).

A proteinúria foi maior do que o controle tanto durante a internação quanto na alta, normalizando-se no seguimento. Na internação, os pacientes com IRA grave tiveram proteinúria maior que aqueles com IRA menos grave ( $840 \pm 467$  versus  $487 \pm 509\text{mg}/\text{dia}$ ). Outros autores também observaram proteinúria discreta ou moderada durante a fase aguda da doença e que regrediu rapidamente<sup>28,36</sup>.

A caracterização da proteinúria na leptospirose como glomerular ou tubular ainda não foi definida. Dados de histologia sugerem que a proteinúria possa ter origem glomerular. Lai et al.<sup>36</sup>, analisando a histologia renal de quatro pacientes com IRA por *L. pomona*, encontraram em um paciente proliferação mesangial do glomérulo, com imunofluorescên-

**Tabela 50.1** – Evolução da FG,  $U_{pV}$ ,  $FE_{Na}$ ,  $FE_K$  e  $RP_{Na}$  nos pacientes com insuficiência renal aguda grave (grupo G,  $Pcr > 5$  mg/dL) e menos grave (grupo nG,  $Pcr \leq 5$  mg/dL) ao longo do tempo e comparação desses parâmetros com aqueles de indivíduos normais (controle).

	Grupo G			Grupo nG			Controle
	Alta	3º mês	6º mês	Alta	3º mês	6º mês	
<b>FG</b> (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	65 ± 20* (n = 18)	99 ± 20* <sup>a</sup> (n = 17)	109 ± 17 (n = 15)	77 ± 24* (n = 14)	116 ± 13 (n = 12)	115 ± 14 (n = 13)	112 ± 12 (n = 18)
<b><math>U_{pV}</math></b> (mg/dia)	246 ± 148* (n = 18)	62 ± 24 (n = 17)	75 ± 37 (n = 15)	195 ± 169* (n = 14)	66 ± 54 (n = 12)	60 ± 33 (n = 13)	56 ± 36 (n = 18)
<b><math>FE_{Na}</math></b> (%)	2,3 ± 1,1* (n = 19)	1,1 ± 8,6 (n = 12)	1,0 ± 0,3 (n = 15)	2,6 ± 1,8* (n = 14)	1,0 ± 0,4 (n = 12)	0,9 ± 0,3 (n = 13)	1,1 ± 0,3 (n = 18)
<b><math>FE_K</math></b> (%)	19 ± 9* (n = 19)	8,4 ± 3,1 (n = 17)	6,7 ± 3,2 (n = 15)	19 ± 8,8* (n = 14)	7,6 ± 2,0 (n = 12)	6,3 ± 2,2 (n = 13)	8 ± 3 (n = 18)
<b><math>RP_{Na}</math></b> (%)	78 ± 7* (n = 13)	83 ± 7 (n = 17)	86 ± 7 (n = 15)	80 ± 11 (n = 11)	86 ± 5 (n = 11)	87 ± 4 (n = 12)	86 ± 4 (n = 18)

\*p < 0,05 versus controle.

<sup>a</sup> p < 0,05 versus grupo nG.

Resultados expressos como média ± DP. FG = filtração glomerular;  $U_{pV}$  = excreção urinária de proteínas;  $FE_{Na}$  e  $FE_K$  = fração de excreção de sódio e potássio;  $RP_{Na}$  = reabsorção proximal de sódio.

**Tabela 50.2** – Evolução da  $U_{osm}$ ,  $U/P_{osm}$ ,  $U_{pH}$  e VU nos pacientes com insuficiência renal aguda grave (grupo G,  $Pcr > 5$  mg/dL) e menos grave (grupo nG,  $Pcr \leq 5$  mg/dL) ao longo do tempo e comparação desses parâmetros com aqueles de indivíduos normais (controle).

	Grupo G			Grupo nG			Controle
	Alta	3º mês	6º mês	Alta	3º mês	6º mês	
$U/P_{osm}$	1,4 ± 0,3* <sup>a</sup> (n = 13)	2,8 ± 0,5* (n = 17)	2,98 ± 0,6* (n = 15)	1,8 ± 0,4* (n = 12)	2,8 ± 0,7* (n = 12)	3,1 ± 0,5 (n = 13)	3,4 ± 0,3 (n = 18)
$U_{pH}$	6,0 ± 0,8* (n = 13)	5,6 ± 0,7 (n = 17)	5,4 ± 0,5 (n = 15)	5,9 ± 0,6* (n = 12)	5,3 ± 0,4 (n = 12)	5,4 ± 0,4 (n = 13)	5,3 ± 0,2 (n = 18)
VU (mL/min)	2,2 ± 0,7* (n = 18)	1,2 ± 0,5 (n = 17)	1,4 ± 0,6 (n = 15)	2,2 ± 0,8* (n = 14)	1,5 ± 0,5 (n = 12)	1,1 ± 0,4 (n = 13)	1,5 ± 0,7 (n = 18)

\*p < 0,01 versus controle.

<sup>a</sup> p < 0,05 versus grupo nG.

Resultados expressos como média ± DP.

$U/P_{osm}$  = razão entre osmolalidade urinária e plasmática;  $U_{pH}$  = pH urinário; VU = volume urinário.

cia positiva para  $C_{1q}$  e  $C_3$  em capilar glomerular e depósitos subepiteliais, intramembranosos e em mesângio à microscopia eletrônica. Outros autores, analisando biópsias renais de pacientes com leptospirose, encontraram discreta hiperplasia mesangial, tumefação de células endoteliais, hiperplasia da matriz mesangial, espessamento focal da membrana basal e fusão dos podócitos<sup>7,36-38</sup>. As alterações dos podócitos e da membrana basal glomerular no estudo de Sitprijia et al.<sup>7</sup> foram associadas com a presença de proteína no espaço de Bowman e com proteinúria. No entanto, o grande com-

prometimento tubulointersticial característico da IRA por leptospirose poderia justificar que a proteinúria tenha origem tubular.

A deficiência na manipulação tubular de sódio também normaliza rapidamente. Seguro et al.<sup>15</sup> verificaram que, ao fim de uma semana de internação, os pacientes apresentavam queda concomitante, para níveis próximos dos normais, da creatinina plasmática e da fração de excreção de sódio e de potássio. Daher<sup>19</sup> verificou que tanto a reabsorção proximal de sódio, avaliada pela depuração de lítio, quanto a fração de excreção de sódio eram normais

já no terceiro mês de seguimento. A recuperação desses parâmetros dependeu da gravidade da IRA, pois na alta somente o grupo com IRA mais grave apresentava reabsorção proximal de sódio diminuída em relação ao controle.

A excreção aumentada de potássio característica da IRA por leptospirose normaliza-se rapidamente, concomitante com a diminuição da excreção de sódio<sup>15</sup>. Da mesma forma que Abdulkader et al.<sup>25</sup>, também Daher<sup>19</sup> encontrou na fase aguda da doença fração de excreção de potássio mais elevada nos pacientes com IRA mais grave. A normalização da fração de excreção de potássio ocorreu precocemente (era normal no terceiro mês de seguimento) e de forma semelhante tanto nos pacientes com IRA mais grave quanto naqueles com IRA menos grave.

A poliúria é outro achado característico da IRA por leptospirose<sup>39</sup>. No estudo de Daher<sup>19</sup> verificou-se que, após hidratação, somente 11% dos pacientes permaneceram oligúricos e 69% apresentou diurese acima de 2.000 mL/dia. Dados semelhantes foram descritos por Seguro et al.<sup>15</sup>, que encontraram diurese acima de 3.000 mL/dia em metade dos pacientes estudados. A poliúria pode ser explicada por um estado de *diabetes insipidus* nefrogênico. Magaldi et al.<sup>26</sup>, estudando o transporte de água em ducto coletor medular de cobaias infectadas com *L. icterohaemorrhagiae*, verificaram que havia resistência à ação da vasopressina.

A presença desse estado de *diabetes insipidus* nefrogênico pode ser avaliada pela capacidade de concentração urinária. Sitprija et al.<sup>28</sup> e Abdulkader et al.<sup>25</sup>, analisando a razão entre osmolalidade urinária e plasmática ( $U/P_{osm}$ ), verificaram que na IRA por leptospirose essa razão era menor que 1,5. No trabalho de Daher<sup>19</sup>, pacientes com IRA por leptospirose foram estudados após 12 horas de jejum e restrição hídrica e comparados com indivíduos normais nas mesmas condições. Verificou-se que a  $U/P_{osm}$  no momento da alta hospitalar era muito mais baixa que os normais ( $1,6 \pm 0,4$  versus  $3,4 \pm 0,3$ ), indicando uma grave deficiência de concentração urinária. Essa deficiência foi mais importante ao longo do tempo nos pacientes que tiveram IRA mais grave. Mesmo no sexto mês de seguimento, os pacientes com IRA mais grave não foram capazes de concentrar a urina adequadamente.

Embora a capacidade de acidificação urinária na IRA por leptospirose esteja mais preservada quando comparada à IRA por necrose tubular aguda, quando a comparação é feita com indivíduos normais, verifica-se haver uma deficiência também na capacidade de diminuir o pH urinário<sup>19,25</sup>. Daher<sup>19</sup> verificou que na alta hospitalar pacientes com IRA por leptospirose submetidos à restrição de alimentos e líquidos por 12 horas apresentavam pH uriná-

rio mais elevado ( $6,0 \pm 0,7$ ) do que indivíduos normais sob as mesmas condições ( $5,3 \pm 0,2$ ). Essa alteração no pH urinário era mais grave nos pacientes com IRA mais grave ( $Pcr > 5mg/dL$ ). O seguimento dos pacientes mostrou que a capacidade de acidificação era normal no terceiro mês de seguimento, independentemente da gravidade da IRA.

No trabalho de Daher e Nogueira<sup>40</sup>, o tratamento com penicilina não esteve associado com a gravidade da IRA ou com a recuperação da função renal.

Em resumo, a recuperação da função renal após IRA por leptospirose ocorre rapidamente, no que se refere à filtração glomerular e à maioria das funções tubulares. No entanto, uma deficiência na capacidade de concentração pode persistir e parece ser dependente da gravidade da IRA.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SITPRIJA V, RASTEGARA A, ROCHA H: Tropical nephrology, in *Diseases of the Kidney* (6<sup>th</sup> ed), edited by Schrier RW, Gottschalk CW, New York, Little Brown and Company, 1997, pp 2221-2268.
2. LOMAR AV, VERONESI R, BRITO T, et al: Leptospiroses, in *Tratado de Infectologia*, edited by Veronesi R, Focaccia R, São Paulo, Atheneu, 1996, pp 987-1003.
3. EDWARDS CN, NICHOLSON GD, HASSEL TA, et al: Leptospirosis in Barbados. A clinical study. *West Indian Med J* 39:37-34, 1990.
4. MAROTTO PCF, MAROTTTO MS, SANTOS DL, et al: Outcome of leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg* 56:307-310, 1997.
5. LEBLEBICIOGLU H, SENCAN I, SUNBUL M, et al: Weil's disease. Report of 12 cases. *Scand J Infect Dis* 28:637-639, 1996.
6. RAOULT D, JEANDEL P, MAILLOUX M, et al: Thrombocytopenia and renal failure in leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg* 32:1464, 1965.
7. SITPRIJA V, EVANS H: The kidney in human leptospirosis. *Am J Med* 49:780-788, 1970.
8. KENNEDY ND, RAINFORD DJ, PUSEY CD, et al: Leptospirosis and acute renal failure. Clinical experiences and a review of the literature. *Postgrad Med J* 55:176-179, 1979.
9. LECOUR H, MIRANDA M, MAGRO C, et al: Human leptospirosis. A review of 50 cases. *Infection* 17:8-12, 1989.
10. MARTINELLI R, LUNA MA, ROCHA H: Is rhabdomyolysis an additional factor in pathogenesis of acute renal failure in leptospirosis? *Rev Inst Med Trop São Paulo* 36:111-114, 1994.
11. LOMAR AV: *Estudo das alterações da hemostasia na leptospirose*. São Paulo, 1989. 107p. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
12. HEATH Jr CW, ALEXANDER AD, GALTON MM: Leptospirosis in the United States. Analysis of 483 cases in man, 1949-1961, (part 2). *N Engl J Med* 273:915-922, 1965.
13. SITPRIJA V, PIPATANAGUL V, MERTOWILDJOJO K, et al: Pathogenesis of renal disease in leptospirosis: clinical and experimental studies. *Kidney Int* 17:827-836, 1980.
14. NICHOLSON GD, EDWARDS CN, HASSEL TA, et al: Urinary diagnostic indices in the management of leptospirosis. Selection of patients for dialysis therapy. *West Indian Med J* 38:33-38, 1989.

15. SEGURO AC, LOMAR AV, ROCHA AS: Acute renal failure of leptospirosis: nonoliguric and hypokalemic forms. *Nephron* 55:146-151, 1990.
16. DAHER E F, ZANETTA DMT, CAVALCANTE M, et al: Risk factors for death and changing patterns in acute renal failure of leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg*, 61:630-634, 1999.
17. SITPRIJA V, KASHEMSANT U, SRIRATANABAN A, et al: Renal function in obstructive jaundice in man: cholangiocarcinoma model. *Kidney Int* 38:948-955, 1990.
18. RAMACHANDRAN S, RAJAPAKSE CN, PERERA MV, et al: Patterns of acute renal failure in leptospirosis. *J Trop Med Hyg* 79:158-160, 1976.
19. DAHER EF: *Avaliação da função renal a longo prazo em pacientes com insuficiência renal aguda associada à leptospirose*. São Paulo, 1999. 113p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
20. GROSSMAN RA, HAMILTON RW, MORSE BM, et al: Non-traumatic rhabdomyolysis and acute renal failure. *N Engl J Med*, 291:807-811, 1974.
21. HONDA N: Acute renal failure and rhabdomyolysis. *Kidney Int* 23:888-898, 1983.
22. BULBOL WS, SILVA EB, SOUZA JJS, et al: Revisão/atualização em insuficiência renal aguda: alterações renais em pacientes com malária por *Plasmodium falciparum*. *J Bras Nefrol* 20:198-206, 1998.
23. SAMPAIO MBNO, SANTOS VGV, SEGURO AC: Insuficiência renal aguda na difteria (abstract). *Rev Soc Bras Med Trop* 20 (Supl):80, 1987.
24. MAROTTO MS, MAROTTO PC, SZTAJNBOK J, et al: Outcome of acute renal failure in meningococemia. *Ren Fail* 19:807-810, 1997.
25. ABDULKADER RCRM, SEGURO AC, MALHEIRO PS, et al: Peculiar electrolytic and hormonal abnormalities in acute renal failure due to leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg* 54:1-6, 1996.
25. MAGALDI AJ, YASUDA PN, KUDO LH, et al: Renal involvement in leptospirosis: a pathology study. *Nephron* 62:332-339, 1992.
27. YANG CW, PAN MJ, WU MS, et al: Leptospirosis: an ignored cause of acute renal failure in Taiwan. *Am J Kidney Dis* 30:840-845, 1997.
28. SITPRIJA V: Renal involvement in human leptospirosis. *BMJ* 2:656-658, 1968.
29. EVERARD COR, FRASER-CHANPONG GM, EVERARD JD: The incidence of severe leptospirosis in Trinidad. *Trop Geogr Med* 39:126-132, 1987.
30. EVERARD COR, EDWARDS CN, WHITE GB, et al: The prevalence of severe leptospirosis among humans on Barbados. *Trans Soc Trop Med Hyg* 78:596-603, 1984.
31. DUPONT H, DUPONT-PERDRIZET D, PIERIE JL, et al: Leptospirosis: prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 25:720-724, 1997.
32. TAJIKI MH, SALOMÃO R: Association of plasma levels of tumor necrosis factor a with severity of disease and mortality among patients with leptospirosis. *Clin Infect Dis* 23:1177-1178, 1996.
33. SIMPSON B, COOK AT, DIMOND AH, et al: Renal function after leptospirosis. *BMJ* 3:472-473, 1967.
34. OOI B, CHEN BTM, TANKT T, et al: Human renal leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg* 21:336-341, 1972.
35. DRINOVEC J, KANDUS A, BREN AF, et al: Acute renal failure in leptospirosis. A 12 year survey. *Adv Exp Med Biol* 212:265-271, 1987.
36. LAI KN, AARONS I, WOODROFFE AJ, et al: Renal lesions in leptospirosis. *Aust N Z J Med* 12:276-279, 1982.
37. De BRITO T, PENNA DO, PEREIRA VC, et al: Kidney biopsies in human leptospirosis: a biochemical and electron microscopy study. *Virchows Arch Pathol Anat* 343:124-135, 1967.
38. ARRIAGA AJD, ROCHA AS, YASUDA PH, et al: Morpho-functional patterns of kidney injury in the experimental leptospirosis of the guinea pig (*L. icterohaemorrhagiae*). *J Pathol* 138:145-161, 1982.
39. ABDULKADER RCRM: Acute renal failure in leptospirosis. *Ren Fail* 19:191-198, 1997.
40. DAHER EF, NOGUEIRA CB: Evaluation of penicillin therapy in patients with leptospirosis and acute renal failure. *Rev Ins. Med Trop São Paulo* 42:327-332, 2000.

# MANIFESTAÇÕES EXTRA-HEPÁTICAS DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C

Myrthes Anna Maragna Toledo Barros  
Rui Toledo Barros



## INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) é uma causa freqüente de hepatite pós-transfusional e constitui a principal etiologia da hepatite viral crônica. A infecção persistente pelo HCV leva ao desenvolvimento de doença hepática crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular. Os indivíduos que possuem maior risco de adquirir a infecção pelo HCV são os receptores de transfusões sanguíneas, os usuários de drogas injetáveis, os suscetíveis às doenças de transmissão sexual e os contactantes de pacientes infectados, especialmente os desfavorecidos pela condição socioeconômica. A infecção pelo HCV, de um modo geral, é adquirida no ambiente comunitário, habitualmente é assintomática e tem elevada prevalência em adolescentes e adultos jovens. Apesar da importante taxa de soropositividade na população de alto risco, não se consegue determinar a fonte de infecção pelo HCV em até 50% dos casos<sup>1</sup>.

A infecção pelo HCV tem sido associada a um amplo espectro de manifestações extra-hepáticas, no qual se incluem doenças implicadas em distúrbios imunológicos e em neoplasias linfoproliferativas, conforme pode-se observar no quadro 51.1. Essas doenças extra-hepáticas estão relacionadas a distúrbios da imunorregulação envolvendo a produção de auto-anticorpos ou imunocomplexos, além de processos de linfoproliferação. Em alguns pacientes, as manifestações extra-hepáticas podem constituir o primeiro sinal da infecção pelo HCV, mas, em outros, podem

**Quadro 51.1** – Manifestações de auto-imunidade associadas ao vírus da hepatite C.

### Alterações sorológicas

Anticorpo antinúcleo  
Anticorpo anticardiolipina  
Anticorpos antitireóide, antimúsculo liso  
Fator reumatóide

### Manifestações da crioglobulinemia

Glomerulonefrites  
Vasculites  
Neuropatia

### Doenças linfoproliferativas

Gamopatia monoclonal  
Linfoma não-Hodgkin

### Doenças auto-imunes

Tireoidites  
Sialoadenite  
Hepatite auto-imune  
Artrite reumatóide (?)  
Lúpus eritematoso (?)

ser detectadas após o início da hepatopatia. O objetivo deste capítulo será o de relatar algumas evidências dessa intrigante associação e procurar discutir os possíveis mecanismos envolvidos.

## CARACTERÍSTICAS DO VÍRUS DA HEPATITE C

O HCV é um vírus do tipo RNA, pertencente à família dos flavivírus, à qual também pertencem outros vírus encontrados na espécie humana, tais como os vírus da hepatite G, da febre amarela e

da dengue<sup>2</sup>. Os alvos principais do HCV são os hepatócitos e, muito provavelmente, os linfócitos B<sup>3</sup>. A replicação viral é extremamente prolífica, estimando-se que aproximadamente 10 trilhões de partículas virais (vírions) sejam produzidas por dia, mesmo na fase de infecção crônica<sup>4</sup>. Essa intensa taxa de replicação excede aquela observada nas infecções pelo HIV-1 e pelo vírus da hepatite B. Mesmo assim, todas as tentativas de induzir o crescimento do HCV em cultura têm sido desapontadoras. A inoculação do RNA-HCV recombinante em macacos leva à propagação do vírus e à infecção dos hepatócitos, acompanhada por manifestações clínicas e histológicas de hepatite<sup>5</sup>. Recentemente, têm sido relatados importantes estudos que utilizam técnicas de manipulação genética do RNA de vírions, o que tem permitido a replicação do HCV em linhagens de células derivadas de hepatócitos e um melhor conhecimento de suas características biológicas e moleculares<sup>6</sup>.

O HCV é constituído por uma única poliproteína de 3.011 aminoácidos que, após clivagem, resulta em 10 estruturas protéicas estruturais e reguladoras. Os componentes estruturais incluem o core e duas proteínas do envelope (E1 e E2). Existem duas regiões hipervariáveis em E2, nas quais ocorrem altas taxas de mutações, possivelmente resultantes de interações provocadas por anticorpos virais específicos. Na proteína E2, também está situado o sítio de ligação para CD81, uma tetrapepsina que se expressa em hepatócitos e em linfócitos B, atuando como receptor celular ou co-receptor para o vírus<sup>7</sup>. O HCV também codifica a helicase, a protease e a polimerase, proteínas que exercem funções críticas na replicação viral.

Até o momento, foram identificados seis diferentes genótipos e múltiplos subtipos do HCV, com base nas variações de sua estrutura molecular. Nos Estados Unidos e na Europa Ocidental, predominam os genótipos 1a e 1b, seguidos dos genótipos 2 e 3. Os demais genótipos não são encontrados nesses países, mas são comuns em certas regiões, como o genótipo 4 no Egito, o genótipo 5 na África do Sul e o genótipo 6 no sudeste asiático. Ocorre melhor resposta à terapêutica antiviral em portadores dos genótipos 2 e 3, quando comparados aos portadores do genótipo 1. Na maioria dos infectados, a viremia torna-se persistente, acompanhando-se de inflamação hepática e fibrose de intensidades variáveis. Estudos recentes têm mostrado que 50% ou mais dos hepatócitos albergam continuamente o vírus<sup>8</sup>.

## RESPOSTA IMUNOLÓGICA À INFECÇÃO PELO HCV

O estudo da resposta imunológica inicial à infecção pelo HCV em humanos apresenta uma série de limitações, uma vez que, na maioria dos relatos, o diagnóstico do processo infeccioso faz-se de forma retrospectiva. Algumas observações preliminares indicam que a soroconversão, caracterizada pela detecção de anticorpos, aparece logo após a fase de viremia e do início da doença hepática. O perfil dessa resposta humoral é extremamente variável e, caracteristicamente, a soroconversão não previne o quadro da hepatite aguda e tampouco o da infecção crônica<sup>9</sup>. Dessa forma, a infecção pelo HCV e a produção correspondente de anticorpos podem levar à formação de imunocomplexos e seu depósito no fígado, pele e glomérulos renais. Esses complexos contêm antígenos e anticorpos relacionados ao HCV, fator reumatóide e fração C3 do complemento<sup>10,11</sup>.

A presença de linfócitos no parênquima hepático de pacientes infectados pelo HCV tem sido interpretada como um dos possíveis mecanismos imunológicos de agressão. Na realidade, estudos recentes em chimpanzés e em humanos sugerem que a resposta celular linfocitária constitua uma importante etapa de controle da agressão viral aos hepatócitos. Tem sido observado que a negatização da carga viral está geralmente associada a uma forte e persistente resposta vírus-específica mediada por linfócitos T citotóxicos e linfócitos T CD4+<sup>12,13</sup>. A resposta protetora das células CD4+ assume importância crítica, desde que, na sua ausência, ocorra recrudescimento da viremia<sup>14</sup>. Por outro lado, a fraca reatividade de linfócitos T citotóxicos em pacientes com infecção crônica pelo HCV seria insuficiente para controlar tanto a replicação viral como a evolução genética do vírus, mas suficiente para provocar agressão hepatocelular pelos efeitos da liberação de citocinas inflamatórias no fígado<sup>15</sup>. A ocorrência de superinfecção por diferentes genótipos virais poderia ser outra possível consequência desse estado de imunidade ineficaz<sup>16</sup>.

## HCV E DOENÇAS HEMATOLÓGICAS

A infecção pelo HCV está associada a diversos tipos de doenças hematológicas, incluindo-se a crioglobulinemia mista essencial, gamopatias monoclonais e linfomas.

### CRIOGLOBULINEMIA MISTA ESSENCIAL

As crioglobulinas podem ser detectadas em diversas doenças e estão agrupadas em duas categorias principais: **tipo I**, caracterizada pela pre-

sença de um único tipo de imunoglobulina monoclonal (por exemplo, mieloma múltiplo e macroglobulinemia), e **tipo II ou mista**, caracterizada pela presença de mais de uma classe de imunoglobulinas. As crioglobulinas mistas geralmente pertencem aos isótipos G e M das imunoglobulinas, sendo que a IgM apresenta atividade de fator reumatóide diretamente contra as moléculas de IgG, levando à formação de imunocomplexos, crioprecipitação e desencadeamento de glomerulonefrites ou vasculites. As crioglobulinemias mistas têm sido classificadas como essenciais ou secundárias a doenças do tecido conjuntivo, infecções ou hepatopatias crônicas<sup>17</sup>.

A crioglobulinemia mista essencial constitui uma doença linfoproliferativa que leva ao depósito de imunocomplexos em vasos sanguíneos de pequeno e médio calibres. Comumente, está associada a uma variedade de manifestações cutâneas, tais como púrpura palpável, *livedo reticularis*, urticária e vasculite leucocitoclástica com fator reumatóide positivo, acompanhada de artrite e fraqueza, embora também possam ocorrer hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, glomerulonefrite e mononeurite *multiplex*.

A presença de crioglobulinemia mista essencial tem sido associada à infecção pelo HIV, aparentemente sem relação com o genótipo viral<sup>18</sup>. A relação causal entre as duas doenças tem sido fortemente sugerida durante estudos abrangentes, tendo sido observada em aproximadamente 95% dos pacientes com crioglobulinemia a presença de anticorpos IgG anti-HCV e de HCV-RNA na circulação e/ou nos crioprecipitados<sup>19,20</sup>. A produção de auto-anticorpos tem sido atribuída à capacidade de o HCV ligar-se a linfócitos B por meio do receptor de superfície CD81, pertencente ao complexo de transmissão de sinais CD19/CD21/CD81/CD225, baixando o limiar de ativação dessas células e promovendo a síntese de auto-anticorpos<sup>7</sup>. Por outro lado, a presença de crioglobulinas tem sido detectada em apenas 50% dos pacientes com hepatite crônica pelo vírus C, em geral com anticorpos anti-HCV e HCV-RNA concentrados nos crioprecipitados. Essa incorporação dos anticorpos e dos vírus aos crioprecipitados pode resultar em níveis séricos abaixo do limiar de detecção, induzindo a diagnósticos errôneos de ausência de infecção pelo HCV<sup>21</sup>.

## LINFOMAS

Embora afetando principalmente hepatócitos, a infecção pelo HCV é generalizada e envolve outras células, tais como as células progenitoras hematopoéticas, linfócitos T e B periféricos e macrófagos<sup>22-24</sup>. O acometimento de células mono-

nucleares ou de células precursoras pode alterar suas funções, explicando os distúrbios imunológicos observados em portadores crônicos, sintomáticos ou não.

Há diversos relatos de associação entre a infecção pelo HCV e linfomas não-Hodgkin (NHL) de linfócitos B. Em um dos estudos, anticorpos anti-HCV e viremia foram detectados em 30% e 32%, respectivamente, dos pacientes com NHL de células B<sup>25</sup> e em apenas 3% de pacientes com linfomas Hodgkin e 1,3% de controles normais. Por outro lado, entre pacientes infectados pelo HCV, a incidência de NHL de células B tem sido estimada em apenas 3% dos casos<sup>26,27</sup>.

Há relatos bem documentados de pacientes com crioglobulinemia mista essencial que evoluíram para doenças linfoproliferativas<sup>20,28,29</sup>. É possível que a crioglobulinemia seja resultante da estimulação crônica do sistema imune pelo HCV, predispondo a doenças linfoproliferativas por meio de mecanismos ainda não esclarecidos, tais como translocação t(14;18) com aumento da expressão do protooncogene antiapoptótico bcl-2<sup>30</sup> e de rearranjos bcl-2<sup>31</sup>, sugerindo que o bcl-2 pode contribuir para o desenvolvimento do linfoma.

São descritos dois subtipos de NHL associados à infecção pelo HCV. Um deles é representado por linfomas que ocorrem ao longo da evolução da crioglobulinemia mista essencial sintomática; em sua maioria, apresentam baixa malignidade, acometendo a medula óssea<sup>25</sup>. HCV-RNA tem sido detectado em cerca de 98% desses pacientes<sup>19</sup>, sendo que a ocorrência desse tipo de linfoma já era descrita antes mesmo que a crioglobulinemia fosse relacionada ao HCV. O segundo subtipo de linfoma parece ser mais comum em pacientes com infecção pelo HCV, em geral associado à crioglobulinemia assintomática e que frequentemente se localiza em órgãos onde a infecção viral está ativa, como, por exemplo, em mucosa gástrica<sup>32,33</sup>. Essas características são muito semelhantes às aquelas observadas em linfomas associados à síndrome de Sjögren<sup>34,35</sup>, sugerindo a hipótese de uma patogênese comum.

Embora a associação entre a infecção pelo HCV e os linfomas não tenha sido observada em todos os estudos realizados<sup>36</sup>, a alta ocorrência de HCV em condições não-malignas, tais como a linfadenopatia hiperplástica reativa com gamopatia monoclonal ou o desenvolvimento de crioglobulinemia, sugere que o vírus preceda a transformação neoplásica. Desse modo, o desenvolvimento de anemia sem causa aparente ou linfadenopatia ou crioglobulinemia sistêmica em pacientes com HCV pode estar associado a uma doença linfoproliferativa subclínica<sup>20</sup>.

## HCV E GLOMERULONEFRITES

A infecção crônica pelo HCV pode estar associada a vários tipos de lesão glomerular. Nos estudos iniciais realizados nos Estados Unidos e na Itália, foi observada elevada prevalência da infecção pelo HCV em pacientes com **crioglobulinemia mista do tipo II**, acompanhada de manifestações renais<sup>37,38</sup>. Ao exame histológico, tais pacientes mostravam um padrão de glomerulonefrite membranoproliferativa tipo 1 (GNMP), com depósitos de imunocomplexos contendo imunoglobulinas IgG, IgM e complemento (C3). O que distinguia essa lesão da GNMP idiopática eram os pseudotrombos nas alças capilares e o aspecto de "impressão digital" dos depósitos densos à microscopia eletrônica, com estruturas anulares e finamente fibrilares, que correspondem aos crioprecipitados. Antígenos relacionados ao HCV foram detectados ao longo do capilar glomerular e no mesângio em 8 de 12 pacientes HCV positivos e com crioglobulinemia mista, porém em nenhum dos oito casos controles HCV negativos com crioglobulinemia ou com GNMP idiopática<sup>39</sup>. Existem, no entanto, algumas controvérsias sobre a possibilidade de a GNMP tipo 1 estar associada à infecção pelo HCV, sem a concomitância da crioglobulinemia, supondo-se que tal fato possa ocorrer em determinadas regiões do mundo, como no Japão<sup>40</sup>. Quando se analisam as 14 séries publicadas com enfoque na prevalência do HCV na GNMP "primária", pode-se observar que: 1. somente 3,2% de 405 pacientes com GNMP sem crioglobulinemia são HCV positivos; 2. 96% de 55 pacientes com GNMP com crioglobulinemia são HCV positivos<sup>41</sup>. Esses dados sugerem que a GNMP tipo 1 aparentemente não está associada à infecção pelo HCV em pacientes sem crioglobulinemia. Evidentemente, existem dois problemas importantes nessa questão: a sensibilidade dos diferentes métodos para a detecção da crioglobulinemia e o caráter flutuante de sua dosagem sérica, que pode tornar-se positiva somente após alguns meses do diagnóstico das manifestações renais.

Outras glomerulopatias têm sido descritas em associação à infecção pelo HCV: glomerulonefrite membranosa (GNM), glomerulonefrite membranoproliferativa tipo 3, glomerulonefrite fibrilar e glomerulopatia imunotactóide. De modo geral, essas associações se referem a descrições de casos isolados e de difícil comprovação. A glomerulonefrite membranosa tem sido considerada por alguns autores como uma possível lesão histológica secundária ao HCV, porém os dados disponíveis são conflitantes<sup>41</sup>. Morales et al. (1997) descreveram maior prevalência de GNM "de novo"

em pacientes transplantados: 15 casos de GNM ocorreram em 409 pacientes HCV positivos (3,6%) e em apenas 0,36% de pacientes HCV negativos<sup>42</sup>. Esses dados, no entanto, não foram confirmados em outras séries<sup>43,44</sup>.

A glomerulonefrite membranoproliferativa do HCV manifesta-se clinicamente com quadro de proteinúria, hematúria e hipertensão. Síndrome nefrótica pode estar presente em 20% dos casos e, quando a crioglobulinemia for positiva, ocorre, com certa freqüência, um quadro de síndrome nefrítica aguda com redução da filtração glomerular e sintomatologia extra-renal. Os achados laboratoriais característicos incluem: hipocomplementemia com maior redução de C4 em comparação ao C3, fator reumatóide da classe IgM, crioprecipitado contendo crioglobulinas do tipo II ou III. A biópsia renal revela, habitualmente, depósitos intraglomerulares de localização subendotelial, preenchendo quase totalmente a luz dos capilares, especialmente nos casos de insuficiência renal. A imunofluorescência mostra depósitos grosseiros de imunoglobulinas (IgM, IgG) ao longo dos capilares, e a microscopia eletrônica revela as estruturas fibrilares ou cilíndricas, que correspondem aos crioprecipitados, que contêm os mesmos idiotipos do fator reumatóide circulante da classe IgM monoclonal.

Aproximadamente 30% dos pacientes com GNMP e crioglobulinemia apresentam vasculites renais em artérias de pequeno e médio calibre, nas quais se pode notar necrose fibrinóide e infiltrado inflamatório com predomínio de monócitos.

## AUTO-ANTICORPOS E DOENÇAS AUTO-IMUNES

Algumas manifestações de auto-imunidade têm sido freqüentemente associadas à infecção pelo HCV, incluindo desde a produção de auto-anticorpos, na ausência de manifestações clínicas, até o desencadeamento de doenças tireóideas e reumatológicas. A detecção de auto-anticorpos é comum em pacientes com infecção crônica pelo HCV: têm sido descritos anticorpos antinucleares (10 a 30% dos pacientes), fator reumatóide (76%) e anticorpos antímúsculo liso (66%)<sup>45</sup>, antimicrosomo de fígado e rim<sup>46,47</sup>, antitireóide (42%)<sup>48</sup> e anticardiolipina (22%)<sup>49</sup>. Auto-anticorpos anti-DNA, SSA, SSB, Sm, RNP, Scl-70 e anticentrômero são raramente encontrados. De modo geral, todos os anticorpos citados, quando presentes, ocorrem em títulos baixos, não estão associados a doenças extra-hepáticas auto-imunes nem parecem influenciar o curso da infecção pelo HCV. Por outro lado, sua detecção pode resultar em confusões diagnósticas.



Assim, indivíduos infectados pelo HCV apresentando artralgia, artrite e fator reumatóide positivo podem ser diagnosticados erroneamente como portadores de artrite reumatóide. Nesses casos, a detecção de outros auto-anticorpos habitualmente não associados à infecção pelo HCV, tais como anticorpos antiqueratina, pode auxiliar no diagnóstico diferencial<sup>45</sup>.

A infecção crônica pelo HCV também tem sido associada ao desenvolvimento de anticorpos antiactina e antimicrosômicos de fígado e rim (anti-LKM – *anti-liver-kidney-microsomal*)<sup>46,47</sup>. Esses anticorpos são característicos da hepatite auto-imune tipo 1 e 2, respectivamente, sendo detectados mais comumente na Europa<sup>46,50</sup>. A maioria dos pacientes com hepatite C e anticorpos anti-LKM, assim como outros tipos de auto-anticorpos não-órgão específicos, parece beneficiar-se da terapia com IFN- $\alpha$ , do mesmo modo que pacientes apenas com HCV, embora haja observações sugestivas de que aqueles pacientes se comportem como se tivessem também hepatite auto-imune<sup>47,48</sup>.

Os auto-anticorpos podem ser detectados antes do tratamento, como também podem surgir após o início da terapêutica com interferon. Em um estudo clínico, 42% de pacientes eutireóides tinham anticorpos antitireóides e 14% altos títulos de anticorpos antinucleares (ANA) antes do início do tratamento com IFN- $\alpha$  recombinante. A administração de IFN- $\alpha$  aumentou a positividade de ANA para 36% e induziu a síntese de anticorpos antitireóides em 40% dos indivíduos que eram anteriormente soronegativos<sup>48</sup>. Entretanto, desde que a presença desses auto-anticorpos não afete o curso da doença ou a resposta à terapêutica, sua detecção não constitui motivo para a suspensão do tratamento. Ainda não está esclarecido se a produção de auto-anticorpos secundária ao IFN- $\alpha$  constitui um fenômeno isolado associado apenas ao interferon, se o IFN- $\alpha$  exacerba a síntese de auto-anticorpos induzida pela infecção viral ou se a associação entre o HCV e o IFN- $\alpha$  em indivíduos suscetíveis leva à síntese desses anticorpos.

A variabilidade quanto à prevalência e tipo de auto-anticorpos associados à infecção pelo HCV depende, provavelmente, da taxa de infecção da população estudada, da atividade e da cronicidade da infecção viral, idade dos pacientes e HLA. Kawamoto et al. (1993) observaram maior positividade para ANA e hipergamaglobulinemia em pacientes com infecção pelo HCV do que pelo HBV, com uma prevalência aumentada em indivíduos com o genótipo HLA-DR4<sup>50</sup>. Até o momento, não parece haver associação entre o subtipo de HCV e os fenômenos relacionados à

auto-imunidade<sup>51</sup>, sugerindo que os fatores dependentes do hospedeiro provavelmente desempenham um papel primordial na expressão da resposta auto-imune<sup>52</sup>.

## DOENÇAS TIREÓIDEAS

Há evidências de que a infecção pelo HCV induza ao desencadeamento de doenças auto-imunes da tireóide. Embora haja forte associação entre a presença do vírus C e de auto-anticorpos antitireoglobulina e antiperoxidase da tireóide (TPO) em pacientes infectados, o percentual de doenças tireóideas permanece relativamente baixo: enquanto os auto-anticorpos estão presentes em 5 a 10% dos pacientes, as doenças tireóideas, especialmente o hipertireoidismo, ocorrem em apenas 2 a 5% dos indivíduos<sup>46</sup>. De modo geral, a maior prevalência dos auto-anticorpos e das tireoideopatias tem sido observada entre mulheres infectadas pertencentes a grupos etários mais elevados, não estando totalmente estabelecido se é mais alta em comparação aos grupos controles pareados para a idade e sexo<sup>53,54</sup>.

Por outro lado, a associação entre doenças auto-imunes da tireóide e presença do HCV tornou-se mais evidente após o início da terapêutica da infecção viral com IFN- $\alpha$ : aproximadamente 1 a 5% dos pacientes desenvolvem tireoidite, principalmente aqueles com auto-anticorpos preexistentes<sup>55</sup>. Outros distúrbios também podem estar presentes, variando desde a produção de auto-anticorpos antitireóides com ausência de disfunção do órgão, até o desencadeamento de doença de Graves com hipertireoidismo permanente<sup>54-56</sup>. De modo geral, as disfunções tireóideas surgem três meses após o início do tratamento com IFN- $\alpha$ , desaparecendo com a suspensão da droga na maioria dos casos<sup>48</sup>. Frequentemente, a presença do hipotireoidismo não requer a interrupção do IFN- $\alpha$ , sendo suficiente a reposição de hormônios tireóides. Por outro lado, a presença de hipertireoidismo clínico constitui indicação de suspensão do tratamento. Os principais fatores de risco para doenças auto-imunes da tireóide em pacientes com HCV e submetidos ao tratamento com IFN- $\alpha$  e que requerem monitorização são: presença prévia de anticorpos anti-TPO<sup>56</sup>, sexo feminino, grupos etários mais elevados e presença de outros auto-anticorpos<sup>55</sup>.

## DOENÇAS REUMATOLÓGICAS

Tem sido observada baixa prevalência de infecção pelo HCV em pacientes com **lúpus eritematoso sistêmico (LES)** submetidos ou não a tratamento com corticosteróides ou agentes imunos-

supressores<sup>51,57,58</sup>. Tendo em vista a associação entre HCV e a presença de auto-anticorpos, hipocomplementemia, lesões cutâneas e glomerulonefrite, cabe ressaltar que o diagnóstico de infecção pelo HCV mimetizando LES sempre deve ser considerado em pacientes com história anterior ou atual de hepatite ou com fatores de risco para contaminação pelo HCV.

Durante a fase aguda da infecção pelo HCV, pode ocorrer poliartralgia, enquanto a poliartrose é mais comum na fase crônica da doença, na presença de hepatopatia<sup>59,60</sup>. **Artrite reumatóide** clássica, associada ou não a lesões erosivas<sup>61,62</sup>, assim como **doença de Still** com início na idade adulta<sup>63</sup> também têm sido descritas de modo esporádico, sem uma nítida relação causal.

Diversas infecções virais têm sido implicadas na etiopatogenia da **polimiosite** e da **dermatomiosite**<sup>64</sup>, incluindo-se o HCV<sup>65-68</sup>. Embora nenhuma relação etiológica tenha sido estabelecida até o momento, há evidências de que a resposta imune à infecção pelo HCV, ou o próprio vírus, possa ser importante na patogênese de alguns casos de miopatia inflamatória.

Em pacientes com infecção crônica pelo HCV, frequentemente tem sido descrita **sialoadenite linfocítica** e, apenas raramente, xerofalmia e xerostomia sugestivas de **síndrome de Sjögren**<sup>69</sup>. No entanto, as alterações observadas nesses pacientes parecem diferir da síndrome de Sjögren primária, uma vez que a análise histológica demonstra apenas um discreto infiltrado linfocítico pericapilar; nessa situação, geralmente não se detectam os auto-anticorpos SSA e SSB característicos da síndrome<sup>70-72</sup>.

## OUTRAS DOENÇAS AUTO-IMUNES

A associação entre a infecção pelo HCV e outras doenças auto-imunes tem sido sugerida em relatos de casos clínicos, embora uma relação causal ainda não tenha sido bem estabelecida. Essas doenças incluem púrpura trombocitopênica idiopática auto-imune<sup>73</sup>, *miastenia gravis*<sup>74,75</sup>, uveítes e esclerites<sup>76</sup>. Em algumas situações, essas associações têm sido observadas após a introdução da terapêutica com interferon, sugerindo a possibilidade de exacerbação de uma doença subclínica preexistente<sup>77,78</sup>.

## CONCLUSÕES

A auto-imunidade ocorre apenas em um pequeno número de pacientes infectados pelo HCV, sugerindo que seja restrita a um subgrupo de indivíduos predispostos. A molécula HLA-DR B1\* 11 tem sido observada mais frequentemente em pa-

cientes com crioglobulinemia, embora não constitua marcador de gravidade<sup>79</sup>. Conforme citado anteriormente, tem sido proposto que a molécula CD81, que é expressada em células suscetíveis à infecção pelo HCV, possa constituir um receptor ou co-receptor para o vírus<sup>7</sup>, sendo possível que a associação entre a região do envelope viral e o CD81 possa modular algum sinal de ativação celular reduzindo o limiar necessário para ativação de linfócitos B e aumentando as respostas auto-imunes. Os vírus e outros patógenos podem quebrar a tolerância imunológica do hospedeiro, interferindo direta ou indiretamente com a resposta imune ou mimetizando antígenos do hospedeiro<sup>80</sup>. Como exemplos de mimetismo são citados: a) homologia de 47% em uma seqüência de aminoácidos presente em um antígeno do hospedeiro infectado e uma região do nucleocapsídeo do HCV<sup>81</sup>; b) homologia entre um peptídeo do citocromo P450-2D6 (alvo dos auto-anticorpos LKM-1) e uma seqüência do core do HCV<sup>82</sup>. Os vírus não somente desencadeiam doenças auto-imunes, mas, provavelmente, também são importantes na reativação e na cronicidade da auto-imunidade.

Os eventos imunológicos aqui descritos decorrem do fato de o HCV infectar não somente hepatócitos, mas também células hematopoéticas, ativando a transcrição de alguns genes ou induzindo rearranjos gênicos no DNA ou RNA. Como conseqüência, pode ocorrer expansão clonal de linfócitos B, produção de fator reumatóide, desencadeamento de crioglobulinemia e, eventualmente, evolução para vasculites sistêmicas ou, mais raramente, para doenças linfoproliferativas. Por outro lado, a presença de mimetismo antigênico entre proteínas do vírus e do hospedeiro pode levar à quebra da tolerância imunológica e, dependendo da constituição genética do hospedeiro, ao desencadeamento de doenças auto-imunes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALTER MJ, MARGOLIS HS, KRAWCZYNSKI K, et al: The natural history of community acquired hepatitis C in the United States. *N Engl J Med* 327:1899-1903, 1992.
2. ROBERTSON B, MYERS G, HOWARD C, et al: Classification, nomenclature, and database development for hepatitis c virus (HCV) and related viruses: proposals for standardization. *Arch Virol* 143:2493-2503, 1998.
3. ZIGNEGO AL, De CARLI M, MONTI M, et al: Hepatitis C virus infection of mononuclear cells from peripheral blood and liver infiltrates in chronically infected patients. *J Med Virol* 47:58-64, 1995.
4. NEUMANN AU, LAM NP, DAHARI H, et al: Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. *Science* 282:103-107, 1998.
5. KOLYKHALOV AA, AGAPOV EV, BLIGHT KJ, et al: Transmission of hepatitis C by intrahepatic inoculation with transcribed RNA. *Science* 277:570-574, 1997.

6. BLIGHT KJ, KOLYKHALOV AA, RICE CM: Efficient initiation of HCV RNA replication in cell culture. *Science* 290:1972-1974, 2000.
7. PILERI P, UEMATSU Y, CAMPIGNOLI S, et al: Binding of hepatitis C virus to CD 81. *Science* 282:938-941, 1998.
8. AGNELLO V, ABEL G, KNIGHT GB, et al: Detection of widespread hepatocyte infection in chronic hepatitis C. *Hepatology* 28:573-584, 1998.
9. KOZIEL MJ: Immunology of viral hepatitis. *Am J Med* 100:98-109, 1996.
10. SANSONNO D, CORNACCHIULO V, IACOBELLI AR, et al: Localization of hepatitis C virus antigens in liver and skin tissues of chronic hepatitis C virus-infected patients with mixed cryoglobulinemia. *Hepatology* 21:305-312, 1995.
11. SINICO RA, WINERALS CG, SABADINI E, et al: Identification of glomerular immune deposits in cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 34:109-116, 1988.
12. COOPER S, ERICKSON AL, ADMS EJ, et al: Analysis of a successful immune response against hepatitis C virus. *Immunity* 10:439-449, 1999.
13. TAKAKI A, WIESE M, MAERSTENS G, et al: Cellular immune responses persist and humoral responses decrease two decades after recovery from a single-source outbreak of hepatitis C. *Nat Med* 6:578-582, 2000.
14. GERLACH JT, DIEPOLDER HM, JUNG MC, et al: Recurrence of hepatitis C virus after loss of virus-specific CD4(+) T-cell response in acute hepatitis C. *Gastroenterology* 117:933-941, 1999.
15. KOZIEL MJ, DUDLEY D, AFDHAL N, et al: HLA class-I restricted cytotoxic T lymphocytes specific for hepatitis C virus: identification of multiple epitopes and characterization of patterns of cytokine release. *J Clin Invest* 96:2311-2321, 1995.
16. KAO JH, CHEN PJ, WANG JT, et al: Superinfection by homotypic virus in hepatitis C virus carriers: studies on patients with post-transfusion hepatitis. *J Med Virol* 50:303-308, 1996.
17. ZIGNEGO FC, PILERI SA: Cryoglobulins. *J Clin Pathol* 55:4-13, 2002.
18. WILLENS M, SHENG L, ROSKAMS T, et al: Hepatitis C virus and its genotypes in patients suffering from chronic hepatitis C with or without a cryoglobulinemia related syndrome. *J Med Virol* 44:266-271, 1994.
19. AGNELLO V, CHUNG RT, KAPLAN LM: A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 327:1490-1495, 1992.
20. POZZATO G, MAZZARO C, CROVATTO M, et al: Low grade malignant lymphoma, hepatitis C virus infection, and mixed cryoglobulinemia. *Blood* 84:3047-3053, 1994.
21. LUNEL F, MUSSET L, CACOUB P, et al: Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: Role of hepatitis C virus and liver damage. *Gastroenterology* 106:1291-1300, 1994.
22. SANSONNO D, LOTESORIERI C, CORNACCHIULO V, et al: Hepatitis C virus infection involves CD34+ hematopoietic progenitor cells in hepatitis C virus chronic carriers. *Blood* 92:3328-3337, 1998.
23. GABRIELLI A, MANZIN A, CANDELA M, et al: Active hepatitis C virus infection in bone marrow and peripheral blood mononuclear cells from patients with type II mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Immunol* 97:87-93, 1994.
24. ZIGNEGO AL, MACCHIA CD, MONTI M, et al: Infection of peripheral blood mononuclear cells by hepatitis C virus. *J Hepatol* 15:382-386, 1992.
25. SILVESTRI F, PIPAN C, BARILLARI G, et al: Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with lymphoproliferative disorders. *Blood* 87:4296-4301, 1996.
26. FERRI C, La CIVITA L, MONTI M, et al: Can type C hepatitis infection be complicated by malignant lymphoma? *Lancet* 346:1426-1427, 1995.
27. PEREZ SANCHEZ I, RIVERA REDONDO J, GARCIA MONFORTE A, et al: B-lymphoproliferative disorders in patients with hepatitis C virus infection. *Haematologica* 946-948, 1998.
28. MONTEVERDE A, RIVANO MT, ALLEGRA GC, et al: Essential mixed cryoglobulinemia type II: a manifestation of low-grade malignant lymphoma? *Acta Hematol* 79:20-25, 1988.
29. RASULI I, SHEPERD FA, KAMEL-REID S, et al: Detection of occult low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma in patients with chronic hepatitis C infection and mixed cryoglobulinemia. *Hepatology* 29:543-547, 1999.
30. ZIGNEGO AL, GIANELLI F, MARROCCHI ME, et al: T(14;18) translocation in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 31:474-479, 2000.
31. ZUCKERMAN E, ZUCKERMAN T, SAHAR D, et al: bcl-2 and immunoglobulin gene rearrangement in patients with hepatitis C virus infection. *Br J Haematol* 112:364-369, 2001.
32. LUPPI M, LONGO G, FERRARI MG, et al: Additional neoplasms and HCV infection in low-grade lymphoma of MALT type. *Br J Haematol* 94:373-375, 1996.
33. De VITA S, De RE V, SANSONNO D, et al: Gastric mucosa as an additional extrahepatic localization of hepatitis C virus: Viral detection in gastric low-grade lymphoma associated with autoimmune disease and chronic gastritis. *Hepatology* 31:182-189, 2000.
34. De VITA S, SACCO C, SANSONNO D, et al: Characterization of overt B-cell lymphomas in patients with hepatitis C virus infection. *Blood* 90:776-782, 1997.
35. ZUCKERMAN E, ZUCKERMAN T, LEVINE AM, et al: Hepatitis C virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med* 127:423-428, 1997.
36. COLLIER JD, ZANKE B, MOORE M, et al: No association between hepatitis C and B-cell lymphoma. *Hepatology* 29:1259-1261, 1999.
37. CASSATO M, TALIANI G, PUCILLO LP, et al: Cryoglobulinemia and hepatitis C virus. *Lancet* 337:1047-1048, 1991.
38. JOHNSON RJ, GRETCH DR, COUSER W, et al: Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis: effect of alpha-interferon therapy. *Kidney Int* 46:1700-1707, 1994.
39. SANSONNO D, GESUALDO L, MANNO C, et al: Hepatitis C virus-related proteins in kidney tissue from hepatitis C virus-infected patients with cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis. *Hepatology* 26:1687-1688, 1997.
40. YAMABE H, JOHNSON RJ, GRETCH DR, et al: Hepatitis C virus infection and membranoproliferative glomerulonephritis in Japan. *J Am Soc Nephrol* 6:220-223, 1995.
41. POUTEIL-NOBLE C, MAIZA H, DIJOUF F, et al: Glomerular disease associated with hepatitis C virus infection in native kidneys. *Nephrol Dial Transplant* 15(Suppl 8):28-33, 2000.
42. MORALES JM, PASCUAL-CAPDEVILA J, CAMPISTOL JM, et al: Membranous glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection in renal transplant patients. *Transplantation* 63:1634-1639, 1997.
43. ROLLINO C, ROCATELLO D, GIACHINO O, et al: Hepatitis C virus infection and membranous glomerulonephritis. *Nephron* 59:319-320, 1991.
44. HAMMOUD H, HAEM J, LAURENT B, et al: Glomerular disease during HCV infection in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 11(Suppl 4):54-55, 1995.
45. CLIFFORD BD, DONAHUE D, SMITH L, et al: High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 21:613-619, 1995.
46. ABUAF N, LUNEL F, GIRAL P, et al: Non-organ specific autoantibodies associated with chronic C virus hepatitis. *J Hepatol* 18:359-364, 1993.

47. MURATORI L, LENZI M, MA Y, et al: Heterogeneity of liver/kidney microsomal antibody type I in autoimmune hepatitis and hepatitis C virus related liver disease. *Gut* 37:406-412, 1995.
48. PREZIATI D, LaROSA L, COVINI G, et al: Autoimmunity and thyroid function in patients with chronic active hepatitis treated with recombinant interferon-alpha 2a. *Eur J Endocrinol* 132:587-593, 1995.
49. PRIETO J, YUSTE JR, BELOQUI O, et al: Anticardiolipin antibodies in chronic hepatitis C: implication of hepatitis C virus as cause of the antiphospholipid syndrome. *Hepatology* 23:199-204, 1996.
50. KAWAMOTO H, SAKAGUCHI K, TAKAKI A, et al: Autoimmune responses as assessed by hypergammaglobulinemia and the presence of autoantibodies in patients with chronic hepatitis C. *Acta Med Okayama* 47:305-310, 1993.
51. PAWLITSKY JM, ROUDOT-THORAVAL F, SIMMONDS P, et al: Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C virus serotypes. *Ann Intern Med* 122:169-173, 1995.
52. MONTEVERDE A, AIROLDI G, BALLARÈ M, et al: Reliability of immunoassays for anti-HCV antibodies (ELISA and RIBA 2) in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol* 11:609-613, 1993.
53. ROTI E, MINELLI R, GIUBERTI T, et al: Multiple changes in thyroid function in patients with chronic active HCV hepatitis treated with recombinant interferon-alpha. *Am J Med* 101:482-487, 1996.
54. MARAZUELA M, GARCIA-BUEY L, GONZALEZ-FERNANDEZ B, et al: Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during interferon-alpha therapy. *Clin Endocrinol* 44:635-642, 1996.
55. NAGAYAMA Y, OHTA K, TSURUTA M, et al: Exacerbation of thyroid autoimmunity by interferon alpha treatment in patients with chronic viral hepatitis: Our studies and review of the literature. *Endocr J* 41:565-572, 1994.
56. DEUTSCH M, DOURAKIS S, MANESIS EK, et al: Thyroid abnormalities in chronic viral hepatitis and their relationship to interferon-alpha therapy. *Hepatology* 26:206-210, 1997.
57. CACCIARELLI TV, MARTINEZ OM, GISH RG, et al: Immunoregulatory cytokines in chronic hepatitis C virus infection: pre-and pos-treatment with interferon alpha. *Hepatology* 24:6-9, 1996.
58. MARCHESONI A, BATTAFARANO N, PODICO M, et al: Hepatitis C virus antibodies and systemic lupus erythematosus [letter]. *Clin Exp Rheumatol* 13:267-268, 1995.
59. SIEGEL LB, COHN L, NASHEL D: Rheumatic manifestations of hepatitis C infection. *Semin Arthritis Rheum* 23:149-154, 1993.
60. UENO Y, KNOSHITA R, KISHIMOTO I, et al: Polyarthritits associated with hepatitis C virus infection. *Br J Rheumatol* 33:289-291, 1994.
61. HIROHATA S, INOUE T, ITO K: Development of rheumatoid arthritis after chronic hepatitis caused by hepatitis C virus infection. *Intern Med* 31:493-495, 1992.
62. SAWADA T, HIROHATA S, ITO K: Development of rheumatoid arthritis after hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum* 34:1620-1621, 1991.
63. CASTANET J, LACOUR JP, FUZIBET JG, et al: Adult Still's disease associated with hepatitis C virus infection. *J Am Acad Dermatol* 31:807-808, 1994.
64. DALAVACS MC: Polymyositis, dermatomyositis, and inclusion body myositis. *N Engl J Med* 325:1487-1498, 1991.
65. NISHIKAI M, MIYAIRI M, KOSAKA S: Dermatomyositis following infection with hepatitis C virus [letter]. *J Rheumatol* 21:1584-1585, 1994.
66. HORMANS Y, GEUBEL AP: Symptomatic myopathy in hepatitis C infection without interferon therapy [letter: comment]. *Lancet* 345:1236, 1995.
67. UENO Y, KONDO K, KIDODORO N, et al: Hepatitis C infection and polymyositis [letter: comment]. *Lancet* 346:319-320, 1995.
68. WEIDENSAU D, IMAN T, HOLYST MM, et al: Polymyositis, pulmonary fibrosis, and hepatitis C. *Arthritis Rheum* 38:437-439, 1995.
69. HADDAD J, DENY P, MUNZ-GOTHEIL C, et al: Lymphocytic sialoadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet* 339:321-323, 1992.
70. POET JL, TOROLLI-SERABIAN I, GARNIER PP: Chronic hepatitis C and Sjögren's syndrome [letter]. *Rheumatol* 21:1376-1377, 1994.
71. MARRONE A, DiBISCEGLIE AM, FOX P: Absence of hepatitis C viral infections among patients with primary Sjögren's syndrome [letter]. *J Hepatol* 22:599, 1995.
72. KING PD, McMURRAY RW, BECHERER PR: Sjögren's syndrome without mixed cryoglobulinemia is not associated with hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 89:1047-1050, 1994.
73. PAWLITSKY JM, BOUVIER M, FROMONT P, et al: Hepatitis C virus infection and autoimmune thrombocytopenic purpura. *J Hepatol* 23:635-639, 1995.
74. EDDY S, WIM R, PETER VE, et al: Myasthenia gravis: another autoimmune disease associated with hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci* 44:186-189, 1999.
75. READING PJ, NEWMAN PK: Untreated hepatitis C may provoke myasthenia gravis [letter]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64:820, 1998.
76. ALI Y, GHAFOURI M, WEITZMAN M, et al: Refractory scleritis in a patient with cryoglobulinemia and hepatitis C [letter]. *J Clin Rheumatol* 5:371, 1999.
77. HARADA H, TAMAOKA A, KOHNO Y, et al: Exacerbation of myasthenia gravis in a patient after interferon-beta treatment for chronic active hepatitis C. *J Neurol Sci* 165:182-183, 1999.
78. GURTUBAY IG, MORALES G, ARECHAGA O, et al: Development of myasthenia gravis after interferon alpha therapy. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 39:75-78, 1999.
79. AMOROSO A, BERRINO M, CANALE J, et al: Are Class II and immunoglobulin constant region genes involved in the pathogenesis of mixed cryoglobulinemia type II after hepatitis C infection? *J Hepatol* 29:36-44, 1998.
80. von HERRTH, OLDSTONE MBA: Virus induced autoimmune disease. *Curr Opin Immunol* 8:878-879, 1996.
81. MISHIRO S, HOSHI Y, TAKEDA K, et al: Non-A, non-B hepatic specific antibodies directed at host derived epitope: implication for an autoimmune process. *Lancet* 336:1400-1403, 1990.
82. KAMMER AR, VAN DER BURG SH, GRABSCHEID B, et al: Molecular mimicry of human cytochrome P450 by hepatitis C virus at the level of cytotoxic T cell recognition. *J Exp Med* 190:169-176, 1999.

INTELLIGÊNCIA SEÇÃO 12  
ASPECTOS CLÍNICOS E PATOLÓGICOS

**Obstrução Urinária**



# INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA OBSTRUTIVA: ASPECTOS CLÍNICOS E FISIOPATOLÓGICOS

Benedito Jorge Pereira  
Américo Lourenço Cuvello Neto  
Nelson Afonso Lutaif



## DEFINIÇÕES

No texto que se segue, serão utilizadas as seguintes definições:

**Nefropatia obstrutiva** – refere-se às alterações funcionais e patológicas do rim resultantes do impedimento estrutural ou funcional ao fluxo urinário normal em qualquer porção do trato urinário desde a pelve até a uretra, resultando no aumento da pressão no trato urinário proximal à obstrução.

**Hidronefrose** – trata-se da dilatação anormal dos cálices e pelve renal, proximal a um ponto de obstrução.

**Hidroureter** – é o termo aplicado para a dilatação ureteral que freqüentemente acompanha a hidronefrose quando o nível de obstrução é distal à junção ureteropélvica.

**Insuficiência renal aguda obstrutiva** – é quando a obstrução do trato urinário ocorre de forma rápida levando a importante comprometimento da filtração glomerular.

## INTRODUÇÃO

A nefropatia obstrutiva pode manifestar-se como insuficiência renal aguda (IRA). A IRA obstrutiva ou pós-renal é diagnosticada, em geral, quando a obstrução acomete, de forma usualmente rápida e completa, ambos os rins, ou quando um rim é obstruído e o contralateral é ausente ou gravemente lesado. Trata-se de uma causa importante de IRA, e a perda de função renal é potencialmente reversível quando o tratamento é instituí-

do precocemente<sup>1</sup>. Quando a nefropatia obstrutiva não é tratada, pode ocorrer perda da função renal progressiva e irreversível, levando à insuficiência renal crônica terminal. Todavia, a nefropatia obstrutiva representa uma das formas potencialmente curáveis de doença renal e deve ser considerada no diagnóstico diferencial de qualquer paciente que apresente IRA ou insuficiência renal crônica (IRC) de causa indeterminada. Como o sucesso da intervenção terapêutica é diretamente ligado à duração e ao grau da obstrução, o diagnóstico precoce da nefropatia obstrutiva é crucial<sup>1,2</sup>.

## EPIDEMIOLOGIA

Nos Estados Unidos, aproximadamente 400.000 pacientes são hospitalizados por problemas relacionados à nefropatia obstrutiva<sup>3</sup>. Estudo retrospectivo de 59.064 necropsias mostrou uma prevalência de hidronefrose de 3,1% (3,3% nos homens e 2,9% nas mulheres)<sup>4</sup>. Esses dados obviamente subestimam a real prevalência de distúrbios temporários, como a nefrolitíase, que não estariam incluídos nesses dados.

Em levantamento de 2.909 casos de IRA acompanhados pelo Grupo de Insuficiência Renal Aguda do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), no período de janeiro de 1997 a janeiro de 2001, foi encontrada prevalência de 4,7% de IRA obstrutiva (137 casos). A distribuição dos casos foi semelhante em ambos os sexos: 44,5% de mulheres e 55,5% de homens. O acompanhamento nefrológico foi em média de 14 dias, variando de 1 a 286 dias.

## OBSTRUÇÃO DO TRATO URINÁRIO

Diferenças na frequência e na etiologia da obstrução do trato urinário ocorrem entre homens e mulheres quando se consideram diferentes faixas etárias. Nas crianças com idade inferior a 10 anos, as malformações dos ureteres e uretra, como a presença de válvula de uretra posterior ou anormalidades neurológicas, são causas comuns de nefropatia obstrutiva<sup>1</sup>. No adulto jovem, a obstrução aguda por cálculos renais é comum, mas, como em geral é temporária e unilateral, não leva à IRA. Nos adultos mais idosos, as neoplasias são as mais importantes causas de IRA obstrutiva: no sexo feminino, o câncer de colo uterino, e no sexo masculino, a hipertrofia prostática benigna ou maligna<sup>1,2</sup>. Nesse levantamento realizado no HC-FMUSP, a idade média foi de  $57,6 \pm 17$  anos (21 a 96 anos). As neoplasias malignas foram as causas mais frequentes entre as mulheres (77,2%), sendo o câncer de colo uterino o mais prevalente, com 65,9% das neoplasias malignas. Entre os homens, ocorreu distribuição mais homogênea da amostra, 46,7% eram de causas neoplásicas e 53,3% das etiologias não eram relacionadas a neoplasias. Na tabela 52.1 estão discriminadas as causas da IRA obstrutiva.

A obstrução do trato urinário é causa comum de insuficiência renal crônica em crianças. A obstrução que ocorre no início da gestação pode causar displasia renal, enquanto aquelas que ocorrem mais tardiamente ou após o nascimento podem causar perda irreversível da função renal<sup>4</sup>.

A obstrução do trato urinário é classificada baseando-se na duração, na localização e na intensidade do processo obstrutivo. A duração da obstrução, quando possível de ser identificada, é descrita como aguda (horas a dias), subaguda (dias a semanas) e crônica (meses a anos). A duração da obstrução, para que ocorra a destruição total do parênquima renal, varia conforme a espécie animal, sendo de aproximadamente 4 meses para ratos, 10 meses para coelhos e 18 meses para cães<sup>5,6</sup>. Esse tempo no homem não é conhecido, pois em geral não se consegue determinar o momento exato em que ocorreu a obstrução ou mesmo se a obstrução é completa ou parcial<sup>4, 8, 9</sup>.

A localização da obstrução pode ir desde a obstrução intratubular por cristais, até à obstrução do meato uretral. Pode ainda afetar um rim (obstrução unilateral) ou ambos (obstrução bilateral). Quanto ao grau de obstrução, pode ser parcial ou completa<sup>3,4,9</sup>. Cabe enfatizar que somente uma obstrução de grau importante e que acometa ambos os rins, ou somente o único rim funcionante, de forma mais ou menos rápida leva a um quadro de IRA.

## FISIOPATOLOGIA

O conhecimento que se tem da fisiopatologia da nefropatia e da IRA obstrutivas é baseado em modelos experimentais, havendo poucos estudos em humanos. A obstrução do trato urinário leva a

**Tabela 52.1** – Etiologia da insuficiência renal aguda obstrutiva, categorizada por sexo, em 133 pacientes atendidos no HC-FMUSP no período de 1998-2001.

	<b>Masculino</b> <b>n = 76 (57%)</b>	<b>Feminino</b> <b>N = 57 (43%)</b>
<b>Neoplasias do aparelho reprodutor</b>		
Câncer de colo uterino		29 (22%)
Câncer de próstata	13 (10%)	
Neoplasia de útero e ovário		3 (2%)
<b>Outras neoplasias malignas</b>		
Linfoma	2 (2%)	6 (5%)
Câncer de bexiga	15 (11%)	1 (1%)
Câncer de cólon	5 (4%)	5 (4%)
Câncer de reto	7 (5%)	
Câncer renal	1 (1%)	
<b>Causas não-neoplásicas</b>		
Litíase	9 (7%)	10 (8%)
Hiperplasia prostática benigna	18 (14%)	
Bexiga neurogênica		1 (1%)
Estenose de vias urinárias	2 (2%)	1 (1%)
Miomatose uterina	3 (2%)	
Extrofia de bexiga		1 (1%)
Tuberculose de vias urinárias	1 (1%)	

alterações hemodinâmicas, morfológicas e moleculares, cujos mecanismos fisiopatológicos serão abordados a seguir, conforme revistos por Lutaif em sua dissertação de mestrado<sup>10</sup>.

#### ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS

Estudos de micropunção em modelos experimentais de IRA obstrutiva têm mostrado uma diminuição do fluxo sanguíneo renal (FSR) e da filtração glomerular (FG). No entanto, nas primeiras 2 horas pós-obstrução ocorre aumento transitório do FSR, o qual tem sido atribuído principalmente à maior produção intra-renal de prostaglandinas vasodilatadoras, como a PGE<sub>2</sub>, e pode ser bloqueado pela administração de inibidores da ciclooxigenase. O aumento inicial do FSR contrabalança o aumento da pressão intratubular (PIT), produzido pela obstrução e que se opõe à pressão de ultrafiltração. Dessa forma, na fase inicial, a FG cai somente para 50 ou 80% do seu valor normal nos modelos de obstrução unilateral. Nos modelos de obstrução bilateral, o aumento do FSR não é tão intenso e o da PIT é maior, e a diminuição da FG é mais intensa. Estudos realizados 24 horas após a obstrução mostram que tanto o FSR quanto a FG se encontram em cerca de 25% do seu valor normal. Esses achados têm sido atribuídos ao aumento intrarrenal de substâncias vasoconstritoras, como a angiotensina II e o tromboxano A<sub>2</sub>. Em rins obstruídos, pode-se detectar aumento do RNA mensageiro de renina no aparelho justaglomerular, bem como um aumento do seu número. A administração de inibidores do tromboxano sintetase pode minorar a queda da FG, que se mantém pós-desobstrução. Também, as catecolaminas participam na diminuição do FSR. Essa participação é atenuada pela administração de bloqueadores alfa-adrenérgicos. Vinte e quatro horas pós-obstrução, a PIT encontra-se em valores normais ou pouco elevados nos modelos de obstrução unilateral e muito elevados nos modelos de obstrução bilateral. Se nessa fase a obstrução é desfeita, o FSR e a FG permanecem muito diminuídos na obstrução unilateral. Já nos modelos de obstrução bilateral, os dados sobre o FSR não são uniformes, e foi encontrado FSR normal, pouco elevado ou pouco diminuído; porém, a FG permanece bastante diminuída. A PIT cai para valores abaixo dos normais na obstrução unilateral, porém permanece elevada na obstrução bilateral.

#### ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS

Em modelos experimentais de obstrução de trato urinário, tem-se detectado já nas primeiras 24 horas pós-obstrução um rico infiltrado, tanto na

medula como no córtex, composto principalmente por macrófagos, e em menor número por linfócitos T supressores. Em animais depletados de leucócitos, observa-se menor queda da FG do que em animais normais. Três dias após a obstrução, já se pode observar aumento do volume do interstício cortical com depósito de colágeno tipos I, III e IV no interstício e tipo IV na membrana basal tubular. Mesmo após cinco dias de obstrução, os glomérulos à microscopia óptica não demonstram alterações significativas.

Essas alterações histológicas podem ser muito discretas, mas podem progredir até esclerose glomerular progressiva, atrofia tubular e fibrose intersticial. A intensidade dessas alterações depende da duração da obstrução e da espécie animal estudada. Os dados em humanos são escassos e baseados principalmente em necropsias. Lutaif, em sua dissertação de mestrado, realizou biópsia renal de três pacientes com IRA obstrutiva por câncer de colo uterino no momento em que era feita a nefrostomia para tratamento da obstrução<sup>10</sup>. O autor encontrou lesões tubulointersticiais de intensidade semelhante nas três pacientes: interstício dissociado por fibrose e atrofia tubular. Duas delas também apresentavam glomérulos parcialmente fibrosados. No entanto, a FG foi diferente no sétimo dia após a nefrostomia: uma apresentava creatinina plasmática de 7,5mg/dL e as outras duas, de 2,7mg/dL. Uma dessas últimas apresentava glomérulos sem fibrose. Chama a atenção o fato de que a paciente com pior recuperação tinha uréia e creatinina plasmáticas normais 10 dias antes da nefrostomia. Esses fatos apontam que pode haver uma dissociação entre o achado histológico e o comprometimento funcional.

#### ALTERAÇÕES MOLECULARES E CELULARES

Expressão aumentada de moléculas, como TGF- $\beta$  (*transforming growth factor-1*), TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor- $\alpha$* ), fator nuclear-kB, MCP-1 (*monocyte chemoattractant peptide-1*), ICAM-1 (*intercellular adhesion molecular-1*) e VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecular-1*), foi encontrada em rins obstruídos.

O TGF- $\beta$  é elemento importante na gênese da fibrose, tanto estimulando a síntese da matriz proteica como diminuindo sua degradação por meio da inibição de proteases. A expressão do seu mRNA apresenta-se aumentada no rim obstruído por cinco dias. Tanto as células renais como os macrófagos podem estar implicados nessa produção aumentada de TGF- $\beta$ .

Os macrófagos circulantes e as células renais residentes também podem produzir o TNF- $\alpha$ , o qual faz com que as células mesangiais e tubula-



res passem a expressar diversos fatores que causam lesão tecidual, como fatores de crescimento, moléculas de adesão e interleucinas. O aumento da expressão do mRNA do TNF- $\alpha$  inicia-se 1 hora depois da obstrução, com um pico após 4 horas. O NF-kB está presente no citoplasma das células renais e hepáticas, principalmente em sua forma inativa. Uma vez ativado, seja pelo TGF- $\beta$ , seja pela angiotensina II, promove *up regulation* dos genes produtores de angiotensinogênio e de TGF- $\beta$ , além de estimular a produção de citocinas quimioatrativas para monócitos.

De modo geral, o tratamento com inibidores de angiotensina II atenua o aumento inicial da expressão do mRNA dessas substâncias, indicando que a angiotensina II deve participar da gênese da fibrose.

A expressão de EGF (*epidermal growth factor*) está diminuída em rins obstruídos, o que talvez contribua para um aumento da apoptose.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS

A apresentação clínica típica de um paciente com obstrução aguda de trato urinário é dor de início súbito que pode ser acompanhada de hematúria macroscópica. Se o processo é unilateral e alto, junto à pelve renal ou ureter, pode ocorrer dor intensa no flanco homolateral. Essa dor é frequentemente descrita como cólica e pode essar associada a abdômen agudo ou íleo paralítico. As obstruções altas em geral são conseqüência de um processo intraluminal do trato urinário, como a nefrolitíase ou a necrose de papila. Quando a obstrução é baixa, ao nível da bexiga, pode manifestar-se como dor suprapúbica. Quando a obstrução é parcial, esse quadro pode ser acompanhado de polaciúria e urgência. Quando a obstrução é completa e acomete a uretra, observa-se anúria. Ao exame físico, pode-se encontrar dor no flanco à percussão ou massa suprapúbica que pode corresponder a bexigoma ou invasão pélvica tumoral<sup>3,4,11</sup>.

Nos pacientes com ambos os rins funcionando, as manifestações laboratoriais de obstrução unilateral podem limitar-se somente ao achado de anormalidades ao exame de urina. O achado mais comum é a hematúria macro ou microscópica, que pode ou não ser acompanhada de leucocitúria. A presença de leucocitúria nem sempre indica a presença de infecção urinária. Lutaif, analisando a urina de 12 pacientes com IRA obstrutiva colhida no momento da desobstrução e em condições estéreis, encontrou hematúria e leucocitúria em todas as amostras, porém somente em duas a uro-

cultura foi positiva<sup>10</sup>. Uma avaliação realizada no Hospital Brigadeiro (São Paulo – SP) de 14 pacientes com IRA obstrutiva também mostrou a presença de leucocitúria na urina colhida antes de qualquer procedimento invasivo, em todos os pacientes, porém em somente um a cultura do material foi positiva. No entanto, infecção secundária pode ocorrer e resultar em piúria franca<sup>3,4,12</sup>.

Em condições de obstrução completa bilateral, ou unilateral em pacientes com rim único, são encontrados os achados laboratoriais característicos da IRA: uremia, acidose metabólica e hipercalemia. As duas últimas em geral são mais precoces e graves do que nas IRA por necrose tubular aguda.

Os achados clínicos na obstrução subaguda ou crônica são geralmente mais insidiosos. Dor intensa em flanco ou suprapúbica, além do desenvolvimento de sintomas vagais, como extravasamento vesical, podem ser descritos, dependendo da localização da obstrução. Os pacientes podem relatar poliúria, nictúria, dificuldade de iniciar a micção ou anúria, bem como urgência urinária. Os achados ao exame físico podem incluir massa em flanco, decorrente do rim hidronefrótico, ou massa suprapúbica, estendendo-se até a cicatriz umbilical, devido à grande distensão vesical. A avaliação laboratorial da urina pode ser similar àquela encontrada na obstrução aguda e incluir proteinúria (em geral menor que 2g/dia), achados laboratoriais de uma doença renal crônica, hipercalemia, acidose tubular renal e inabilidade de concentrar urina.

Logo após a desobstrução, pode ocorrer poliúria. A poliúria pós-desobstrução pode ser intensa (até cerca de 10L/dia) e levar à depleção volêmica. Alguns fatores podem explicar sua gênese. A poliúria pós-desobstrução ocorre principalmente nas obstruções bilaterais. Quando ocorre anúria ou grande oligúria, a poliúria pode ser justificada pela sobrecarga volêmica acumulada antes da desobstrução, a qual deve ser eliminada. Também, o acúmulo de substâncias pouco absorvíveis, como a uréia, induz uma diurese osmótica, por meio de uma ação diurética proximal. O tratamento dialítico antes da desobstrução corrige a hipervolemia e a uremia; no entanto, muitas vezes não impede que a poliúria pós-desobstrução ocorra, indicando existir outros fatores para explicar o fato. Esses fatores podem ser a retenção de substâncias natriuréticas e a perda da capacidade de concentração urinária. Modelos experimentais têm mostrado que na obstrução bilateral ocorre aumento do peptídeo atrial natriurético, cuja ação é aumentar a natriurese. Também foi recentemente descrita a redução da expressão de aquaporina-2 pelas

células dos ductos coletores na fase em que ocorre a poliúria pós-desobstrução. A diminuição da aquaporina pode explicar os quadros de *diabetes insipidus* nefrogênico, que são observados pós-desobstrução e que muitas vezes são permanentes<sup>10</sup>.

Outro defeito tubular bastante comum pós-desobstrução, e também muitas vezes permanentes, é a acidose tubular hipercalêmica, ou acidose tubular tipo IV. A acidose tubular renal hipercalêmica resulta da lesão das porções distais do néfron, responsáveis pela secreção de hidrogênio e de potássio. Também pode ocorrer um quadro de hipoaldosteronismo hiporreninêmico, o que provoca diminuição da secreção de potássio e de hidrogênio. Na nefropatia obstrutiva, essas alterações podem ocorrer tanto isolada como conjuntamente<sup>3,4,10,12</sup>.

## DIAGNÓSTICO

Quando o diagnóstico de nefropatia obstrutiva é suspeitado, uma história cuidadosa, exame físico e avaliação laboratorial, que inclui a avaliação da FG, eletrólitos, exame de urina e cultura, conduzem ao diagnóstico, que deve ser confirmado pela comprovação da presença de obstrução do trato urinário.

A nefropatia obstrutiva deve ser sempre lembrada como diagnóstico em pacientes com insuficiência renal aguda ou crônica, especialmente quando ocorre anúria ou quando a etiologia da insuficiência renal não é evidente. Na presença de dados clínicos de obstrução do trato urinário baixo, como disúria, dor suprapúbica, repleção vesical e bexiga palpável, a cateterização vesical é indicada sempre que possível, tanto para diagnóstico como para tratamento inicial<sup>1,3,13</sup>.

A ultra-sonografia tem sido o método de escolha para confirmar, localizar a causa e definir a gravidade da obstrução, por suas características de ser rápido, pouco invasivo e evitar a nefrotoxicidade do contraste radiológico, necessário em outros procedimentos como a urografia excretora<sup>3,4,13-16</sup>.

A ultra-sonografia tem sensibilidade de 98% e especificidade de 75% para o diagnóstico de obstrução crônica. Nas obstruções agudas, é necessário que tempo suficiente tenha decorrido entre a obstrução e o exame para que a dilatação do trato urinário possa ser percebida<sup>4</sup>. Resultados falso-positivos são freqüentes devido à compressão normal das vias urinárias por vasos sanguíneos, que podem ser identificados pelo Doppler dúplex. Resultados falso-positivos também podem ocorrer na gravidez ou na presença de refluxo vesico-ureteral<sup>4,16</sup>. O uso de Doppler dúplex na determinação dos índices de resistividade é também útil

na distinção de obstrução verdadeira, que apresenta aumento do índice de resistência, de casos de dilatação do trato urinário não-obstrutiva, com índice de resistência normal<sup>3</sup>. Um resultado falso-negativo é extremamente raro na obstrução crônica, porém pode ocorrer na obstrução aguda quando o exame é feito nas primeiras 8 horas pós-obstrução. A dilatação do sistema coletor é mais bem visibilizada 24 a 36 horas após o início da obstrução. A dilatação não-obstrutiva do trato urinário pode ser diferenciada da obstrutiva também por meio do renograma e da urografia excretora. O renograma estimulado com diurético avalia a capacidade de cada rim eliminar o radionucleotídeo. A retenção prolongada de radioatividade após a administração do diurético é muito sugestiva de obstrução. Na dilatação não-obstrutiva, há rápido clareamento da radioatividade com a diurese. Os resultados obtidos com o uso da urografia excretora são semelhantes<sup>3,4,7</sup>.

A obstrução pode ser classificada pela ultrasonografia como: *discreta*, quando o sistema coletor estiver dilatado, porém se as papilas ainda forem identificáveis; *moderada*, quando houver dilatação moderada dos cálices; e *acentuada*, quando houver intensa dilatação dos cálices<sup>1,3,4</sup>. Lutaif, analisando 34 pacientes com IRA obstrutiva por câncer de colo uterino, encontrou dilatação acentuada em 9, moderada em 18 e discreta em 7 delas, no rim submetido à nefrostomia unilateral<sup>10</sup>. No levantamento das obstruções do trato urinário ocorridas no HC-FMUSP, 61 pacientes tiveram a ultra-sonografia avaliada. A hidronefrose foi moderada em 39 casos (64%), acentuada em 14 (23%) e discreta em 8 (13%).

Na suspeita de obstrução aguda, como acontece na cólica renal, a urografia excretora é o método de escolha, porém a ultra-sonografia tem muitas vantagens e pode mostrar até mesmo uma dilatação discreta<sup>4</sup>.

O sucesso da ultra-sonografia no diagnóstico da obstrução aguda pode variar de 50 a 90%. Essa variabilidade é atribuída à sua natureza subjetiva, operador-dependente, fazendo com que muitos resultados falso-negativos sejam devidos aos casos de hidronefrose discreta ou nefropatia obstrutiva não-dilatada, como ocorre na fibrose de retroperitônio<sup>3,4,16</sup>.

A nefrolitíase é causa freqüente de obstrução aguda. Além disso, mais de 90% dos cálculos renais são radiopacos. Esses dois fatos fazem com que a combinação de uma radiografia simples de abdômen com a ultra-sonografia renal permita a detecção da obstrução em mais de 95% dos casos, sem grande aumento no custo e sem o inconveniente da nefrotoxicidade do contraste<sup>5</sup>.

A tomografia computadorizada (TC) pode ser mais acurada que a ultra-sonografia para identificar lesões obstrutivas. No entanto, para se obter boas imagens é necessário o uso de contraste iodado, com sua nefrotoxicidade intrínseca. A TC espiral pode ser uma melhor opção apesar do seu custo bem mais elevado. A avaliação de um quadro de cólica renal por TC espiral leva apenas 50 segundos e obtêm-se imagens nítidas desde o pólo superior do rim até à base da bexiga, sem ser necessário o uso de contraste<sup>1,3</sup>.

Nas obstruções do trato urinário alto, a pielografia retrógrada ou anterógrada pode ser necessária para melhor definir o local e a causa da obstrução. O uso da pielografia retrógrada pode ser particularmente valioso na situação em que há nefropatia obstrutiva sem dilatação. Embora esses estudos possam ser úteis, deve-se sempre ter em mente o risco de infecção do trato urinário<sup>3,4,7</sup>.

Para avaliar e tratar as causas de obstrução do trato urinário baixo, a cistoscopia e os estudos urodinâmicos podem ser indicados. Os estudos urodinâmicos são indicados na suspeita de uma anormalidade funcional da bexiga, como bexiga neurogênica<sup>3,4</sup>.

Embora seja uma condição crônica, a estenose/obstrução da junção ureteropélvica (JUP) está freqüentemente associada com sintomas, que são agudos na natureza e reproduzem-se somente nos períodos de fluxo urinário alto<sup>2,16,17</sup>. Frequentemente, o diagnóstico de obstrução/estenose da JUP requer a realização de urografia excretora, combinada com o uso de furosemida por via intravenosa. Essa combinação induz um grande aumento do fluxo urinário, permitindo melhor avaliar a dilatação e o esvaziamento da pelve renal<sup>3,4,14</sup>.

## TRATAMENTO

O tratamento da nefropatia obstrutiva consiste essencialmente em reverter a obstrução e é orientado não somente pela causa de base, mas também pela localização. É óbvio que a presença de insuficiência renal, seja aguda, seja crônica, é uma situação de emergência. A urgência e a agressividade do tratamento são determinadas pela gravidade dos sintomas, pela presença de infecção e pela possibilidade de tratamento da doença de base<sup>3,4,18</sup>. No caso de nefropatia obstrutiva causada por neoplasias malignas, a impossibilidade de tratamento da doença de base ou o estado terminal do paciente podem levar à opção de não se abordar a obstrução<sup>19</sup>.

A nefrolitíase, causa mais comum de obstrução unilateral, pode ser tratada com métodos conservadores, como fluidos intravenosos e medica-

ção para dor. Como 90% dos cálculos com menos de 5mm são eliminados espontaneamente somente com o aumento do fluxo urinário, nenhum outro tratamento é indicado. Todavia, em cálculos maiores, a probabilidade de eliminação diminui, e métodos mais agressivos podem ser necessários. Em situações extremas de obstruções unilaterais recorrentes e crônicas, com hidronefrose acentuada e com dor intensa, ou pielonefrite recorrente, ou piónefrose, a nefrectomia é indicada principalmente quando a função renal do rim afetado é mínima<sup>3,18</sup>.

O tratamento inicial para os pacientes que apresentam obstrução bilateral e insuficiência renal é ditado pela localização da obstrução. Nos pacientes com bexiga neurogênica ou doenças envolvendo o trato urinário baixo, como a hipertrofia prostática, a passagem de uma sonda vesical freqüentemente é suficiente. Para os pacientes nos quais essa passagem não é possível, pelo grau de obstrução da uretra, a cistostomia suprapúbica faz-se necessária. As lesões obstrutivas dos ureteres são resolvidas, de preferência, pela passagem de um cateter (duplo J). Se a passagem do duplo J não é possível, a realização de nefrostomia percutânea resulta em melhora clínica em 70% dos pacientes. Complicações graves associadas à nefrostomia, como abscessos, sepse ou hematomas, ocorrem em menos de 5% dos pacientes<sup>3,4</sup>.

Uma vez que a obstrução foi resolvida, o tratamento específico da doença de base torna-se o objetivo principal. Por exemplo, em alterações neurológicas da bexiga como em pacientes com bexiga espástica, o uso de agentes colinérgicos, como oxibutina ou brometo de propantelina, pode ser útil, mas, em muitos pacientes, particularmente aqueles com bexiga atônica, a cateterização intermitente da bexiga (4 vezes/dia) é necessária. Para homens com hiperplasia prostática, uma abordagem de tratamento a longo prazo é dependente da gravidade da obstrução baixa. Se os sintomas são mínimos e não existe infecção ou anormalidades do trato urinário alto, a observação e o acompanhamento são as condutas mais apropriadas. Caso o paciente esteja com sonda vesical, é aconselhável que o procedimento de resolução da doença de base seja indicado o mais precocemente possível, a fim de minimizar a probabilidade de infecção urinária. Casos com sintomas leves a moderados de prostatismo podem ser meditados com antagonistas alfa-adrenérgicos ou inibidores da 5-alfa-redutase. Antagonistas alfa-adrenérgicos (doxazosina ou terazosina) agem promovendo o relaxamento do músculo liso da próstata e da bexiga, o que diminui a pressão intravesical. A terapia hormonal com inibidores da 5-alfa-redutase (finasterida) inibe a conversão de testos-

terona na sua forma ativa, diidrotestosterona, o que induz uma redução no tamanho próstático. O uso conjunto desses agentes pode ser benéfico em alguns pacientes, já que eles têm ações sinérgicas. Em pacientes com hiperplasia de próstata resultando em sinais e sintomas de obstrução grave, retenção urinária significativa e insuficiência renal, é necessária a intervenção cirúrgica, em geral ressecção ou incisão transuretral da próstata<sup>5-7,12,18</sup>.

Em processos que levam a lesões graves do trato urinário baixo, como no câncer de bexiga, próstata ou colo uterino, diversos procedimentos, como derivação ileal ou nefrostomia, são necessários. Em pacientes com nefropatia obstrutiva secundária a processos malignos, a nefrostomia percutânea pode melhorar até 75% dos casos e resultar em aumento de sobrevivência de mais de seis meses em 50% dos casos. A melhoria da qualidade de vida, avaliada pelo aumento no número de dias sem hospitalização passados pelos pacientes, ocorre naqueles em quem o procedimento foi realizado. Os pacientes com doença terminal podem ser beneficiados com medidas não-invasivas de controle da dor<sup>5,6,19</sup>.

Mesmo sendo a IRA obstrutiva um quadro que pode reverter rapidamente após a desobstrução, muitas vezes a uremia é tão grave que o tratamento dialítico é necessário para dar condições mais seguras para os procedimentos invasivos de desobstrução. Em levantamento realizado no HC-FMUSP, de 134 pacientes portadores de IRA obstrutiva atendidos de 1998 a 2001, verificou-se que 90% deles foram submetidos a algum procedimento para desobstruir ou derivar o trato urinário. Em 35% deles a diálise foi necessária. O tempo médio entre o diagnóstico de IRA obstrutiva e o procedimento de desobstrução foi bastante variável, 1 a 39 dias, em média três dias, o que deve refletir tanto a necessidade da melhoria clínica do paciente quanto a sobrecarga de trabalho do pronto-socorro de urologia onde esses procedimentos são realizados.

## RECUPERAÇÃO FUNCIONAL

A recuperação da função renal pós-desobstrução depende da duração da obstrução, da sua intensidade (parcial ou completa), do fato de ser uni ou bilateral e da espécie animal estudada<sup>10</sup>. Na nefropatia obstrutiva em seres humanos, principalmente quando subaguda ou crônica, é muito difícil precisar a duração e a intensidade da obstrução, pois são processos de evolução lenta, fazendo-se necessária a identificação de fatores que possam prever uma recuperação funcional pós-desobstrução. Em um paciente em que a desobstrução foi realizada 150 dias após a obstrução houve recuperação parcial da FG<sup>20</sup>.

Com esse objetivo, foi realizado um estudo retrospectivo de 31 pacientes atendidas no Hospital Pérola Byngton com IRA obstrutiva por câncer de colo uterino e que foram submetidas à desobstrução por meio de nefrostomia percutânea por apresentarem IRA obstrutiva. As pacientes foram analisadas duas semanas após a desobstrução e divididas em dois grupos: grupo 1 (n = 15), aquelas com creatinina plasmática  $\leq 3\text{mg/dL}$ ; e grupo 2 (n = 16), aquelas com creatinina plasmática  $> 3\text{mg/dL}$ . Observou-se que as pacientes do grupo 2 tiveram maior prevalência de anúria durante as 24 horas pré-nefrostomia (50% *versus* 7%,  $p < 0,05$ ) e de oligúria nas primeiras 24 horas pós-desobstrução (50% *versus* 13%,  $p < 0,05$ ). A idade das pacientes e o grau de hidronefrose não foram diferentes em ambos os grupos. Esse estudo indicou que a presença de anúria antes da desobstrução e de oligúria após ela podem ser fatores indicadores de mau prognóstico quanto à recuperação da FG<sup>21</sup>.

No entanto, em sua dissertação de mestrado, Lutaif, estudando uma população semelhante de 35 pacientes com IRA obstrutiva por câncer de colo de útero, porém com outro nível de creatinina plasmática para a divisão dos grupos (creatinina plasmática  $>$  ou  $\leq 1,4\text{mg/dL}$ ), verificou que a não-recuperação da FG estava associada à idade mais avançada ( $52 \pm 10$  versus  $43 \pm 9$  anos,  $p = 0,025$ ), menor diurese no sétimo dia pós-nefrostomia ( $1,9 \pm 0,5$  *versus*  $2,7 \pm 0,7\text{L}/24\text{h}$ ,  $p = 0,04$ ) e menor espessura do córtex do rim submetido a nefrostomia ( $13,2 \pm 0,8$  *versus*  $17,0 \pm 1\text{mm}$ ,  $p = 0,009$ )<sup>10</sup>.

Nesse levantamento feito no HC-FMUSP, os fatores associados com a não-recuperação (creatinina plasmática  $\geq 3,8\text{mg/dL}$  ao fim do acompanhamento nefrológico) foram a menor espessura cortical do rim esquerdo e os maiores valores da creatinina plasmática antes da desobstrução e, também, 24 e 48 horas após a desobstrução, como pode ser visto na tabela 52.2.

**Tabela 52.2** – Valores da espessura cortical do rim esquerdo ( $EC_{\text{RE}}$ ) e da creatinina plasmática antes da desobstrução ( $P_{\text{creat}} \text{ pré}$ ) e 24 ( $P_{\text{creat}} 24$ ) e 48 horas ( $P_{\text{creat}} 48$ ) após a desobstrução em pacientes com insuficiência renal aguda obstrutiva atendidos no HC-FMUSP e que tiveram ou não recuperação funcional. Recuperação da função renal definida como creatinina plasmática  $< 3,8\text{mg/dL}$  na alta do acompanhamento nefrológico.

	Com recuperação	Sem recuperação
$EC_{\text{RE}}$ (cm)*	$1,55 \pm 0,5$	$1,2 \pm 0,2$
$P_{\text{creat}} \text{ pré}$ (mg/dL)*	$7,8 \pm 4,5$	$11,4 \pm 4,2$
$P_{\text{creat}} 24$ (mg/dL)*	$6,82 \pm 4,5$	$8,56 \pm 3,4$
$P_{\text{creat}} 48$ (mg/dL)*	$5,42 \pm 3,2$	$7 \pm 2,9$

\*  $p < 0,05$ .

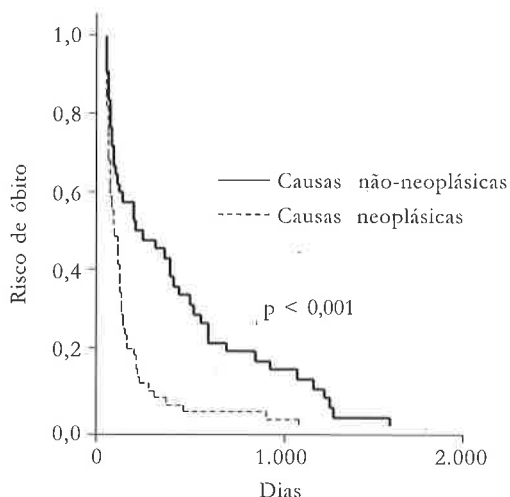
Em humanos, o achado de pH urinário < 6,0 pré-desobstrução tem sido considerado como valor preditor de recuperação de função renal pós-desobstrução<sup>5,6,17</sup>. No entanto, Lutaif não encontrou relação entre o pH urinário no momento da desobstrução e a creatinina plasmática 30 dias após<sup>10</sup>. Em 14 pacientes estudados no Hospital Brigadeiro, a frequência de um pH urinário  $\leq$  6,0 antes da desobstrução não foi diferente nos pacientes que apresentavam creatinina plasmática > ou  $\leq$  3,8mg/dL ao fim do acompanhamento nefrológico.

## MORTALIDADE

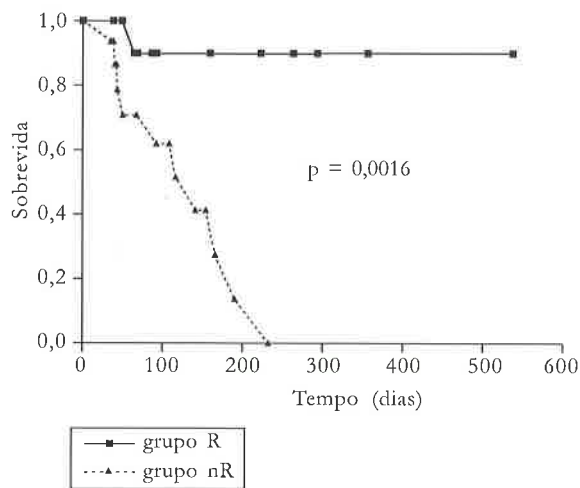
A mortalidade da IRA obstrutiva está associada à doença que levou à obstrução, sendo muito mais elevada nas neoplasias malignas. No levantamento feito no HC-FMUSP citado anteriormente, observou-se que em 87 (65%) dos 133 pacientes estudados a IRA obstrutiva era consequência de uma neoplasia maligna (ver Tabela 52.1). A sobrevida desses pacientes com neoplasias malignas foi menor (Fig. 52.1). A mortalidade em casos de obstrução urinária secundária a doenças malignas tem sido associada ao tipo de doença maligna<sup>21,22</sup>, à propagação da doença<sup>23</sup> e à possibilidade de tratamento da neoplasia<sup>22,24,25</sup>. Pacientes com câncer de próstata e obstrução do trato urinário apresentam melhor sobrevida quando alguma forma de tratamento para o câncer é instituída após a desobstrução<sup>3</sup>. No referido levantamento de IRA obstrutiva desenvolvido no HC-FMUSP, observou-se mortalidade de 15%. Embora 10% dos pacientes estudados fossem diabéticos e 18% hipertensos, nenhuma dessas condições influenciou a mortalidade. O uso de ventilação mecânica e drogas vasoativas durante a internação foi maior nos pacientes que morreram (Tabela 52.3). Essa pior condição clínica e uma maior gravidade da IRA, avaliada por creatinina plasmática mais elevada e acidose metabólica mais intensa antes de qualquer abordagem terapêutica, contribuíram de forma significativa para a mortalidade.

A recuperação da função renal pode melhorar a sobrevida do paciente com IRA obstrutiva mesmo na presença de neoplasia maligna avançada. Lutaif<sup>10</sup>, estudando pacientes com IRA obstrutiva por câncer de colo uterino graus III e IV, verificou maior sobrevida entre aquelas com creatinina plasmática normal 30 dias após a desobstrução (Fig. 52.2).

A IRA obstrutiva por neoplasia maligna traz um dilema ético, pois, muitas vezes, a desobstrução só pode ser realizada por meio de procedimentos invasivos, como a nefrostomia percutâ-



**Figura 52.1** – Curva de sobrevivência de pacientes atendidos no HC-FMUSP com insuficiência renal aguda obstrutiva causada por neoplasias malignas ou outras doenças não-neoplásicas.



**Figura 52.2** – Curva de sobrevivência de pacientes com insuficiência renal aguda obstrutiva por câncer de colo uterino. Grupo R: pacientes com creatinina plasmática normal 30 dias após nefrostomia unilateral. Grupo nR: pacientes com creatinina > 1,4mg/dL 30 dias após a nefrostomia unilateral<sup>7</sup>.

**Tabela 52.3** – Fatores que interferiram na mortalidade de 133 pacientes com insuficiência renal aguda obstrutiva atendidos no HC-FMUSP.

	Óbito	Sobrevida
DVA*	32%	11,3%
VM*	75%	11,9%
P <sub>creat</sub> pré* (mg/dL)	11,9 ± 4,53	8,2 ± 3,85
pH*	7,21 ± 0,3	7,33 ± 0,25

\* p < 0,05.

DVA= drogas vasoativas; VM = ventilação mecânica; P<sub>creat</sub> pré = creatinina plasmática pré-desobstrução; pH = pH sanguíneo antes da desobstrução.

nea, os quais podem diminuir a qualidade de vida. Em retrospectiva, Fallon et al.<sup>24</sup> avaliaram 100 pacientes que necessitaram de nefrostomia uni ou bilateral por obstrução das vias urinárias causada por câncer invasivo e incurável. A localização primária do câncer era próstata em 37 pacientes, bexiga em 29, câncer de colo uterino em 15 e outras localizações em 19. Não ocorreram mortes decorrentes do procedimento cirúrgico. Cinquenta e nove pacientes estavam bem o suficiente para receber algum tratamento contra o câncer e seis deles tiveram a nefrostomia posteriormente removida. A avaliação da qualidade de vida nesses pacientes mostrou que 87% deles apresentaram boa qualidade de vida com pouca ou nenhuma dor e discreta limitação às suas atividades.

Feuer et al.<sup>19</sup> sugerem que a nefrostomia percutânea não deve ser realizada em pacientes com câncer ginecológico quando ele está evoluindo, a despeito de tratamento adequado, quando existem outras condições clínicas que aumentam muito o risco do procedimento, quando não existe mais tratamento para a doença de base, quando o paciente não aceita o procedimento, quando a qualidade de vida avaliada pelo índice de Zubrod já é muito pobre ou quando a dor é de difícil controle.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. PENA CJM, SCHOR N: Insuficiência renal aguda pós-renal, em *Insuficiência Renal Aguda: Fisiopatologia, Clínica e Tratamento*, editado por Schor N, Boim MA, Santos OJP, São Paulo, Sarvier, 1997, pp 93-108.
2. YARGER EW: Obstructive urinary disease as cause of acute renal failure, in *Acute Renal Failure*, (3<sup>rd</sup> ed), edited by Lazarus MJ, Brenner BM, New York, Churchill Livingstone Inc, 1993, pp 393-415.
3. KORBET SM: Obstructive uropathy, in *Primer on Kidney Diseases*, (3<sup>rd</sup> ed), edited by Greenberg A, Orlando, Academic Press Inc, 2001, pp 336-344.
4. CURHAN GC, McDOUGAL WS, ZEIDEL ML: Urinary tract obstruction, in *The Kidney*, (3<sup>rd</sup> ed), edited by Brenner BM, Rector FC, Philadelphia, Saunders, 2000, pp 1820-1843.
5. WEN JG, FROKIAER J, JORGENSEN TM: Obstructive nephropathy: an update of experimental research. *Urol Res* 27:29-39, 1999.
6. NAGLER RB, BULGER RF: Unilateral obstructive nephropathy in rabbit: late morphologic changes. *Lab Invest* 51:515-523, 1984.
7. KLAHR S: Obstructive nephropathy. *Kidney Int* 54:286-300, 1998.
8. SACKS SH, APARÍCIO SAJR, BEVAN A, et al: Late renal failure due to prostatic outflow obstruction: a preventable disease. *BMJ* 298:156-159, 1989.
9. COHEN EP, SOBRERO M, ROXE DM, et al: Reversibility of long-standing urinary tract obstruction requiring long-term dialysis. *Arch Intern Med* 152:177-179, 1992.
10. LUTAIF NA: *Estudo da função renal pós-desobstrução em pacientes com câncer de colo uterino e nefropatia obstrutiva*. São Paulo, 2001. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
11. MITTAL S, KHER V, GULATI S, et al: Chronic renal failure in India. *Ren Fail* 19:763-770, 1997.
12. KLAHR S: Urinary tract obstruction. *Semin Nephrol* 21:133-145, 2001.
13. STEINHAUSEN M, SNOEI H, PAREKH N, et al: Hydronephrosis: a new method to visualize vas afferens efferens, and glomerular network. *Kidney Int* 23:794-806, 1983.
14. THOMPSON A, GOUGH DCS: The use of renal scintigraphy in assessing the potential for recovery in the obstructed renal tract in children. *Kidney Int* 87:853-856, 2001.
15. TAHA SA, AL-MOHAYA S, ABDULKADER A, et al: Prognosis of radiologically non-functioning obstructed kidneys. *Br J Urol* 62:209-213, 1988.
16. WEBB JAW: Ultrasonography in diagnosis of renal obstruction. *BMJ* 301:944-946, 1990.
17. KLAHR S, MORRISSEY JJ: The role of growth factors, cytokines and vasoactive compounds in obstructive nephropathy. *Semin Nephrol* 18:622-632, 1998.
18. CHAVALIER RL, KLAHR S: Therapeutic approaches in obstructive uropathy. *Semin Nephrol* 18:652-658, 1998.
19. FEUER GA, FRUCHTER R, SERURI E, et al: Selection for percutaneous nephrostomy in gynecologic cancer patients. *Gynecol Oncol* 42:60-63, 1991.
20. SHAPIRO SR, BENNETT AH: Recovery of renal function after prolonged unilateral ureteral obstruction. *J Urol* 115:136-140, 1976.
21. LUTAIF NA, YU L, LEAL MC, et al: Early functional recovery of obstructive acute renal failure due to cervical carcinoma: analysis of 31 patients. (Abstract number 136) XV International Congress of Nephrology, Buenos Aires, Argentina, 1999, pp 34.
22. LAU MWM, TEMPERLEY DE, MEHTA S, et al: Urinary tract obstruction and nephrostomy drainage in pelvic malignant disease. *Br J Urol* 76:565-569, 1995.
23. EMMERT C, RABLER J, KOHLER U: Survival and quality of life after percutaneous nephrostomy for malignant ureteric obstruction in patients with terminal cervical cancer. *Arch Gynecol Obstetr* 259:147-151, 1997.
24. FALLON B, OLNEY L, CULP DA: Nephrostomy in cancer patients: to do or not to do. *Br J Urol* 52:237-242, 1980.
25. PAUL AB, LOVE C, CHISHOLM GD: The management of bilateral ureteric obstruction and renal failure in advanced prostate cancer. *Br J Urol* 74:642-645, 1994.

A 1ª SEÇÃO DO  
O HÁBITO DE TOMAR CAFÉ

**Hipertensão Arterial**



## A PRESSÃO ARTERIAL E O HÁBITO DE TOMAR CAFÉ

Rodrigo Bueno de Oliveira  
Jenner Cruz



### INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica é responsável direta ou indiretamente pela primeira causa de morte em vários países do mundo<sup>1</sup>. Nas últimas décadas, o conhecimento acerca dessa entidade nosológica cresceu, impulsionado por numerosas pesquisas, mas muitas dúvidas perduram e uma delas é o possível efeito pressor do café.

Há muito tempo suspeita-se que o consumo de café possa ter efeitos adversos sobre o sistema cardiovascular. Diversos estudos tentaram estabelecer relações entre pressão arterial (PA), doença cardiovascular, dislipidemia e o hábito de tomar café, obtendo respostas variadas.

Conseqüentemente, em termos práticos, existe grande dificuldade na orientação do tratamento não-farmacológico da hipertensão com relação ao costume de beber café.

Sabe-se que consumir café faz parte da cultura de muitos países. No Brasil, por exemplo, o café é produto integrante da cesta básica de alimentação. Na Holanda, 94% dos adultos bebem 1 (um) copo de café por dia e o consumo *per capita* chega a 4,5 copos por dia<sup>2</sup>; nos Estados Unidos, o consumo *per capita* de cafeína é em média de 170 a 200mg/dia. Cerca de 90% dessa quantidade resulta da ingestão de café<sup>3</sup>.

O objetivo deste capítulo é fornecer argumentos científicos para que o leitor possa nortear sua conduta com relação ao hábito de tomar café e sua influência sobre a saúde de seus pacientes.

### HISTÓRICO

A base da popularidade de todas as bebidas que contêm cafeína é a antiga crença de que elas pos-

suem ações estimulantes, aumentando a capacidade de trabalho, melhorando o temperamento e diminuindo a fadiga.

Segundo a lenda, em 850, Kaldi, um pastor de cabras, observou que o seu rebanho se comportava de modo estranho após comer frutos de uma certa planta. Esses frutos, quando ingeridos por humanos, aumentavam o rendimento no trabalho, diminuiam a fadiga e melhoravam o raciocínio. Essa planta foi denominada *Coffea*, que compreende várias espécies, sendo mais importantes a *Coffea arabica*, um arbusto da família das Rubiaceas, originária da província Kaffa do sudoeste da Etiópia, e a *Coffea robusta*, originária da floresta equatorial da África<sup>4,5</sup>.

Embora a *Coffea arabica* fosse oriunda da África, foi difundida pela Arábia, a partir do século XV, para onde foi levada pelos etíopes ao invadirem o Yemen. No fim do século XVII, foi introduzida no Ceilão, Java e ilhas da Índia Holandesa, e no século XVIII, no Haiti, São Domingos, Suriname e Martinica. Após, foi introduzida no Brasil, em 1727, pelo sargento-mor Francisco de Mello Palheta, no Pará, de onde se originaram todas as lavouras brasileiras<sup>4,5</sup>.

### BEBIDAS QUE CONTÊM CAFEÍNA: DIFERENÇAS

A cafeína é provavelmente o principal componente ativo do café<sup>6</sup>. Ela pode ser removida do café por meio de processos químicos com solventes orgânicos, resultando em café descafeinado.

Numerosas outras substâncias presentes no café, além da cafeína, podem possuir atividade farmacológica. Exemplo disso pode ser notado em



trabalhos que comparam efeitos entre café e chá, com quantidades equivalentes de cafeína, sobre o sistema cardiovascular. Efeitos opostos têm sido relatados entre essas bebidas com relação a fatores de risco cardiovasculares<sup>7,8</sup>.

Por essas razões, o uso de café descafeinado como grupo controle em trabalhos está sujeito a críticas<sup>9,10</sup>.

O consumo de café descafeinado nos Estados Unidos é cada vez maior, motivado pelos efeitos negativos da cafeína sobre o sono e sistema cardiovascular. Em 1987, 20% das pessoas que consumiam café, naquele país, preferiam a forma descafeinada. Contudo, os efeitos do consumo do café descafeinado a longo prazo sobre o sistema cardiovascular ainda não estão claros<sup>2</sup>. Na tabela 53.1, apresentamos a quantidade de cafeína contida em 180mL de várias bebidas que a contêm<sup>3</sup>.

**Tabela 53.1** – Quantidade de cafeína em 180mL de várias bebidas.

Café comum	80-140mg
Café instantâneo	60-100mg
Café descafeinado	1-6mg
Chá preto	30-80mg
Refrigerantes tipo cola	30-65mg

### EFEITO AGUDO DO CONSUMO DE CAFÉ SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL

O efeito pressor agudo do café tem sido reconhecido por muitos autores e parece estar bem documentado atualmente. Esse efeito é maior após período de abstinência de cerca de 12 horas, e 1 (um) copo de café pode aumentar a PA diastólica de hipertensos em 8mmHg, e esse efeito pode persistir por várias horas<sup>11</sup>.

Estudou-se em Mogi das Cruzes 47 pacientes hipertensos e com o hábito de tomar café<sup>12</sup>, idade média de 54,9 anos, divididos em três grupos: grupo I (GI) controle; grupo II (GII) e grupo III (GIII). Esses pacientes, após período de abstinência de cafeína, afastados de fatores que pudessem interferir com a PA, como exercício, bexiga cheia, estresse, fumo, entre outros, realizavam três testes em dias diferentes.

Utilizou-se no primeiro teste 50mL de suco artificial de laranja (GI), 50mL de café comum (GII) ou 50mL de café descafeinado (GIII), respectivamente. No segundo teste, 150mL de suco (GI), 150mL de café comum (GII) ou 150mL de café descafeinado (GIII); e no terceiro teste, 300mL de suco (GI), 300mL de café comum (GII) ou 300mL de café descafeinado (GIII). Nesses testes, a PA foi aferida a cada 15 minutos, durante 1 ½ hora, permitindo estudar clinicamente a variação da PA em função da substância e da dose utilizadas.

Obteve-se, como resultado, aumento significativo da PA diastólica no grupo que realizou os testes com 300mL de café comum, mostrando **associação positiva entre ingestão de café e aumento agudo da PA**. A PA sistólica também subiu 5mmHg, não significativamente. Como a cafeína ingerida por via oral é rapidamente absorvida e atinge a concentração plasmática máxima em cerca de 1 hora, esse resultado estaria de acordo com a idéia de que o café seria capaz de aumentar agudamente a PA e que esse aumento seria proporcional à dose e após sua completa absorção.

Não ocorreu variação significativa no GI, que realizou testes com suco. No grupo que realizou testes com café descafeinado, ocorreu aumento não significativo da PA, e essa elevação foi maior do que a obtida com o grupo que realizou os testes com suco, o que estaria de acordo com a idéia de que o café possui outras substâncias com atividade pressora em sua composição, além da cafeína<sup>7,8</sup>.

Alguns autores descreveram que esse efeito pressor agudo é perdido com a ingestão crônica de café graças ao desenvolvimento de tolerância<sup>13,14</sup>, o que pode ser contestado pelos seguintes motivos:

1. Embora o efeito pressor se instale desde o primeiro copo de café pela manhã<sup>15</sup> e a tolerância seja adquirida rapidamente, em cerca de quatro dias, ela também é perdida rapidamente após 12 horas de abstinência.
2. Os efeitos pressores agudos do café são mais nítidos em um período de até 4,5 meias-vidas da cafeína; uma meia-vida de cafeína varia individualmente de 1,5 hora até 9,5 horas. Se um paciente apresentar *clearance* de cafeína alto (por exemplo, em 8 horas após a ingestão de café), ele começará a comportar-se como um abstêmio e, assim que beber café novamente, poderá ocorrer nova resposta pressora<sup>15</sup>.
3. Indivíduos que consomem pouco café, e raramente, e que possuem alto *clearance* podem perder rapidamente a tolerância e apresentar aumento da PA durante várias horas após o consumo de café<sup>15</sup>.
4. A tolerância desenvolvida pode ser parcial e, com a ingestão de uma quantidade maior de café, pode ser perdida, mesmo sem haver período significativo de abstinência<sup>15</sup>.
5. Alguns pacientes podem ser sensíveis à cafeína e não desenvolver tolerância, além de apresentar uma resposta quase tóxica mesmo com uma única xícara de café<sup>16</sup>. No estudo realizado em Mogi das Cruzes<sup>12</sup>, um paciente, provavelmente cafeína-sensível, apresentou aumento da PA sistólica de 29mmHg e 54mmHg com uma e com seis xícaras de café comum, respectivamente. Aumento importante também ocorreu com a PA diastólica.

6. O efeito pressor agudo do café, causando aumento da PA, parece ser mais intenso se associado ao estresse mental ou ao fumo<sup>17</sup>.
7. O *clearance* de cafeína pode ser afetado pela idade e pelo hábito de fumar<sup>6</sup>.

A maioria dos *trials* sobre investigação experimental dos efeitos do consumo de café sobre a PA em humanos é pequena, de curta duração e não demonstra resultado definitivo.

Em uma metanálise de 11 *trials* que incluíam critérios considerados essenciais e ingestão de cinco xícaras de café por dia, ao longo de mais de uma semana, as pressões sistólica e diastólica elevaram-se em 2,4mmHg (variação entre 1 e 3,7) e em 1,2mmHg (variação entre 0,4 e 2,1), respectivamente, apontando relação positiva entre consumo de café e aumento da PA. Com o passar de duas semanas, esses efeitos ficavam menos intensos, refletindo os efeitos cardiovasculares adaptativos decorrentes da ingestão do café<sup>18</sup>.

### **EFEITO CRÔNICO DO CONSUMO DE CAFÉ SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL**

Embora o efeito pressor agudo decorrente da ingestão de café esteja bem descrito, os efeitos sobre a PA, por causa de seu uso repetido, permanecem inconclusivos. Devido ao grande número de variáveis de difícil controle envolvidas em estudos sobre a PA por causa da ingestão repetida de café, os resultados dessa associação têm sido inconsistentes em investigações epidemiológicas, com alguns estudos mostrando associação positiva, e outros, negativa.

Em um trabalho<sup>11</sup>, 1.071 médicos foram seguidos por 32 anos e notou-se que a incidência de hipertensão foi três vezes maior naqueles que consumiam 1 a 5 copos de café por dia, do que naqueles que não tinham esse hábito. Isso pode sugerir que o uso repetido de café possa ter participação na gênese da hipertensão arterial.

Para alguns autores, mesmo considerando o desenvolvimento de tolerância, algum efeito pressor pode ser observado com o consumo crônico<sup>19</sup>, enquanto para outros a ingestão continuada é associada ao desenvolvimento de tolerância plena<sup>20</sup>.

### **EFEITO AGUDO DO CONSUMO DE CAFÉ SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL EM NORMOTENSOS**

Ponto controverso também existe com relação ao efeito agudo do café sobre a PA de normotensos. A administração de 250 a 300mg de cafeína a uma pessoa que nunca ingeriu cafeína, ou o faz de modo infrequente, pode produzir diminuição na frequência cardíaca e um pequeno aumento tanto na PA sistólica quanto na diastólica<sup>21</sup>.

Em jovens normotensos, não bebedores crônicos de café, após a ingestão aguda de cafeína, seu nível plasmático máximo é alcançado em cerca de 1 hora, acompanhado de aumento considerável de renina (57%) e adrenalina (207%) séricas<sup>22</sup>.

Em nosso trabalho<sup>23</sup>, 11 pacientes normotensos, com o hábito de tomar café, após período importante de abstinência, **não apresentaram variações significativas da PA**, com a administração de café comum na quantidade de 50, 150 ou 300mL.

Esses resultados sugerem que os mecanismos adaptativos de controle da PA em normotensos devem ser mais eficazes do que em pacientes hipertensos.

### **CONSUMO DE CAFÉ *versus* RISCO DE DOENÇA CORONARIANA**

A possível associação entre o consumo de café e o aumento do risco de doença coronariana tem sido discutida há décadas, sem um adequado entendimento da relação causal. Alguns trabalhos apontam uma associação positiva<sup>24</sup>, outros, associação negativa<sup>25,26</sup>.

Consumidores crônicos de café não-filtrado apresentam aumento do nível de lipoproteína-a, devido ao fato de que o café não-filtrado possui uma substância chamada diterpeno, implicada no aumento dos níveis de LDL-colesterol<sup>27</sup>.

### **COMENTÁRIOS FINAIS**

O sucesso no manejo da hipertensão arterial está relacionado a um dos pilares do exercício da arte da medicina: a relação médico-paciente. Conhecer bem o paciente, seus valores de vida, hábitos, crenças, aliado a uma boa anamnese e exame físico, nos dão ferramentas preciosas e estimulam o paciente a reconhecer nosso esforço em promover a sua saúde, melhorando a adesão ao tratamento.

Sabemos que modificações no estilo de vida são importantes no tratamento da hipertensão, mas devem ser criteriosas, respeitando o paciente. Medidas rígidas e intensas interferem na qualidade de vida, podendo tornar o paciente infeliz e acabar motivando a perda da adesão ao tratamento.

À luz do conhecimento científico atual, não podemos definir se o hábito de tomar café implica dano à saúde. Não há evidência conclusiva indicando que a interrupção desse hábito tenha relevância terapêutica. Em outro extremo, também não há conclusão mostrando que o consumo de café é seguro para a saúde. Faz-se necessário que mais ensaios clínicos bem conduzidos sejam realizados para chegarmos a um consenso.

Pessoalmente, acreditamos que o hábito de tomar café deva ser desencorajado para algumas pessoas. É possível que elas tenham alta sensibilidade à cafeína, a qual pode apresentar efeito pressor indesejado. O consumo de café em altas doses pode ser prejudicial em alguns hipertensos ou hipertensos predispostos, devendo ser considerado fator de risco potencial<sup>6</sup>. Além disso, o desenvolvimento de tolerância sofre influência de vários fatores, sendo individualmente variável.

Kaplan<sup>11</sup> recomenda que os próprios pacientes testem o uso de café cafeinado/descafeinado para observar a resposta pressora individual à cafeína. A implementação dessa prática em nosso meio seria difícil e de pouca confiabilidade.

Também, ignora-se se pequenos aumentos da PA induzidos pela cafeína, repetidamente, ao longo de anos, causem aumento significativo na morbidade e mortalidade da população.

Não se deve esquecer que fatores externos, como aqueles oriundos da alimentação, são geralmente menos danosos à saúde do que fatores internos, endógenos e metabólicos, próprios de cada indivíduo, transmitidos geneticamente.

Continua sendo um guia confiável para todos nós a velha e confiável "fórmula da saúde": bom senso, moderação, atividade física regular, não fumar, manter peso ideal, dieta equilibrada à base de produtos naturais e evitando produtos industrializados, associados a medidas de combate ao estresse.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BENSEÑOR IM, ATTA JA, MARTINS MA: *Semiologia Clínica*, São Paulo, Sarvier, 2002, pp 514.
2. Van DUSSELDORP M, SMITS P, THIEN T, et al: Effect of decaffeinated versus regular coffee on blood pressure. *Hypertension* 14:563-569, 1989.
3. TIERNEY Jr LM, McPHEE SJ, PAPADAKIS MA: *Current Medical - Diagnosis & Treatment* (40<sup>th</sup> ed), New York, McGraw-Hill Co, Inc, 2001, pp 1079-1080.
4. BENTON W: *Enciclopédia Barsa*, Rio de Janeiro, Encyclopaedia Britannica Editores Ltda, 1964, vol 3, pp 437-443.
5. PREECE WE, ARMITAGE J, KASCH HE: *Encyclopaedia Britannica*, Chicago, Encyclopaedia Britannica Inc., 1965, vol 6, pp 26-30.
6. NURMINEN ML, NIITYNEN L, KORPELA R, et al: Coffee, caffeine and blood pressure: a critical review. *Eur J Clin Nutr* 53:831-839, 1999.
7. GREEN MS, HARARI G: Association of serum lipoproteins and health-related habits with coffee and tea consumption in free-living subjects examined in the Israeli CORDIS study. *Prev Med* 21:532-544, 1992.
8. KONO S, SHINCHI K, IKEDA N, et al: Green tea consumption and serum lipid profiles: a cross-sectional study in northern Kyushu, Japan. *Prev Med* 21:526-531, 1992.
9. GROBBEE DE, RIMM EB, GIOVANNUCCI E, et al: Coffee, caffeine, and cardiovascular disease in men. *N Engl J Med* 323:153-159, 1990.
10. STAVRIC B: An update on research with coffee/caffeine (1989-1990). *Food Chem Toxicol* 30:533-555, 1992.
11. KAPLAN N: *Clinical Hypertension* (7<sup>th</sup> ed), Baltimore, Williams and Wilkins, 1998, pp 27, 85, 170, 173, 242.
12. OLIVEIRA RB, CRUZ J, MACHADO JQP, et al: Acute effects of coffee on blood pressure of treated hypertensive patients (abstract). *J Am Soc Nephrol* 12:488A, 2001.
13. SHI J, BENOWITZ NL, DENARO CP, et al: Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of caffeine: tolerance to pressor effects. *Clin Pharmacol Ther* 53:6-14, 1993.
14. SHARP DS, BENOWITZ NL: Pharmacoevidence of the effect of caffeine on blood pressure. *Clin Pharmacol Ther* 47:57-60, 1990.
15. GOLDSTEIN IB, SHAPIRO D, HUI KK: Blood pressure response to the "second cup of coffee". *Psychosom Med*, 52:337-345, 1990.
16. SERAFIN WE: Methylxanthines, in *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics* (9<sup>th</sup> ed), edited by Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, New York, McGraw-Hill, 1995, pp 672-682.
17. RAMSAY LE, FREESTONE S, TONER JM: Cigarette smoking, caffeine ingestion and blood pressure. *Scand J Lab Invest Suppl* 176:100-106, 1985.
18. JEE SH, HE J, WHELTON PK, et al: The effect of chronic coffee drinking on blood pressure: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Hypertension* 33:647-652, 1999.
19. MYERS MG: Effects of caffeine on blood pressure. *Arch Intern Med* 148:1189-1193, 1988.
20. ROBERTSON D, WADE D, WORKMAN R, et al: Tolerance to the humoral and hemodynamic effects of caffeine in man. *J Clin Invest* 67:1111-1117, 1981.
21. SMITS P, THIEN TH, Van't LAAR A: The cardiovascular effects of regular and decaffeinated coffee. *Br J Clin Pharmacol* 19:852-854, 1985.
22. ROBERTSON D, FROLICH JC, CARR RK, et al: Effects of caffeine on plasma renin activity, catecholamines and blood pressure. *N Engl J Med* 298:181-186, 1978.
23. OLIVEIRA RB, CRUZ J, MACHADO JQP, et al: Efeitos agudos do café sobre a pressão arterial de normotensos e hipertensos com o hábito de tomar café (resumo). *XX Congresso Médico Universitário de Mogi das Cruzes*, 2000, pp 4.
24. JAMES EE: Is habitual coffee use a preventable cardiovascular risk factor? *Lancet* 349:279-281, 1997.
25. KAWACHI I, COLDITZ GA, STONE CB: Does coffee drinking increase the risk of coronary heart disease? *Br Heart J* 72:269-273, 1994.
26. WILLETT WC, STAMPFER MJ, MANSON JE, et al: Coffee consumption and coronary heart disease in women. A ten-year follow-up. *JAMA* 275:458-462, 1996.
27. URGERT R, WEUSTEN-van der WOUW MP, HOVENIER R, et al: Chronic consumers of boiled coffee have elevated serum levels of lipoprotein(a). *J Intern Med* 240:367-371, 1996.

## TABAGISMO COMO FATOR DE RISCO PARA DOENÇA RENAL

Gisela Rufino Oliveira  
João Isuk Suh  
Ronaldo R. Bérghamo



### INTRODUÇÃO

Há evidências de que a dependência de nicotina é a maior causa prevenível de morbidade e mortalidade nos Estados Unidos<sup>1</sup>, devido a isso suas repercussões sobre o sistema cardiovascular e imunológico são objeto de intenso estudo. Recentemente, tem-se investigado as repercussões do tabagismo sobre o aparelho geniturinário, sua associação com disfunção renal e conseqüente progressão para a cronicidade<sup>2</sup>, bem como sua relação com outras doenças como o *diabetes mellitus* (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e glomerulonefrites (GN).

### EPIDEMIOLOGIA

O *diabetes mellitus* é a primeira causa de insuficiência renal crônica (IRC) nos Estados Unidos, ficando em segundo lugar a HSA<sup>3</sup>, mas alguns fatores de risco não estão bem definidos. Um grande problema ao estudar a associação do tabagismo com outras doenças é a aderência ao tratamento entre os pacientes tabagistas e não-tabagistas<sup>4</sup> e a diferença quanto às condições socioeconômicas, como pode ser observado no estudo entre índios Xavantes, nos quais o aumento da prevalência de hipertensão não podia ser dissociado das mudanças no estilo de vida, tais como dieta, álcool e tabagismo<sup>5</sup>.

Apesar desse fato, a HAS, quando associada ao tabagismo, em estudo prospectivo realizado em 53 pacientes analisando idade, sexo, etnia, pressão arterial média, creatinina e proteinúria, mostrou que o hábito de fumar era o melhor preditor da queda do ritmo de filtração glomerular. Mesmo com controle pressórico adequado, constatou-se que o tabagismo é um fator de risco isolado para o desenvolvimento de nefrosclerose hipertensiva na população de pacientes negros<sup>6</sup>.

Em estudo prospectivo de 7.476 participantes, verificou-se, entre os tabagistas que consumiam mais de 20 cigarros por dia, maior incidência de microalbuminúria e/ou alterações da taxa de filtração glomerular, mostrando alterações funcionais potencialmente deletérias decorrentes do hábito de fumar<sup>7</sup>, podendo ser observada a ocorrência de proteinúria irreversível com o tabagismo a longo prazo, mesmo em quantidades moderadas<sup>8</sup>.

Em populações de diabéticos tipo 2 e tabagistas, evidencia-se o dobro de risco de morte prematura em comparação ao de não-tabagistas, sendo o hábito de fumar o maior preditor de mortalidade em geral e por causa cardiovascular<sup>9</sup>.

Analisando as alterações da função renal na população de diabéticos tipo 2 tabagistas, há aumento da incidência de micro e macroalbuminúria. Ocorre também maior prevalência de taba-

gismo nos pacientes com nefropatia diabética, quando esta última era definida como depuração de creatinina alterada ou excreção urinária de albumina acima de 300mg/dia<sup>4</sup>.

Outra associação existente é a maior incidência de doença cardiovascular quando a nefropatia diabética está presente<sup>10</sup>. Essa maior incidência fica mais evidente em pacientes tabagistas. Esse aumento também pode ser observado em populações de diabéticos que desenvolveram IRC terminal<sup>11</sup>.

Nos indivíduos com IRC em hemodiálise, constatou-se, em um seguimento de 5 anos, que a taxa de mortalidade era maior em tabagistas quando comparados a não-tabagistas, 80 e 68%, respectivamente<sup>12</sup>.

O tabagismo também está relacionado à gravidade das glomerulopatias primárias, independente de seu tipo histológico; esse efeito se acentua em homens com idade superior a 40 anos, hipertensos ou não, com maior risco de desenvolvimento de IRC<sup>13</sup>.

Em estudo caso controle de 582 pacientes, com doença renal primária (doença policística e glomerulopatia por IgA), constatou-se maior risco de evolução para IRC entre os tabagistas. Nesse mesmo estudo, os pacientes que faziam uso de inibidor de enzima de conversão não apresentavam esse risco<sup>14</sup>.

Nas glomerulonefrites secundárias, como no lúpus eritematoso sistêmico, o tabagismo mostrou ser fator de risco independente de outras variáveis, como HAS e imunossupressão<sup>15</sup>.

Além de lesões à microvasculatura glomerular decorrentes do tabagismo, há maior risco de desenvolvimento de neoplasia de células renais (risco relativo de 1,6) e um risco ainda maior de neoplasia de pólvis renal em fumantes (risco de 3,5)<sup>16</sup>.

### **TABAGISMO E DIABETES MELLITUS**

O estudo da associação entre tabagismo e DM mostra vários efeitos deletérios, entre eles, alguns estudos prospectivos levantam a possibilidade de o tabagismo aumentar o risco relativo do desenvolvimento de *diabetes mellitus* tipo 2 em proporção direta ao número de cigarros consumidos<sup>17</sup>.

O DM pode causar albuminúria com maior frequência, decorrente de alterações na estrutura glomerular. Os pacientes fumantes e com DM apresentam maior incidência dessa alteração.

Muitos mecanismos são propostos para explicar tal fato. Um deles é que o tabagismo induz disfunção endotelial por meio de mediadores humorais, como a endotelina (ET-1), que em ratos tem maior efeito vasoconstritor sobre a arteríola

eferente, aumentando a pressão capilar glomerular e conseqüentemente alterando o coeficiente de ultrafiltração, além do aumento na resistência da vasculatura renal, como observado em cães<sup>18</sup>. Tais alterações poderiam somar-se à hialinose arteriolar, decorrente do aumento da matriz que também atinge as arteríolas glomerulares no DM<sup>19</sup>.

Outro mecanismo envolvido seria a menor liberação de óxido nítrico observada em fumantes, contribuindo para a vasoconstrição eferente pela ET-1 e deterioração da função glomerular<sup>20</sup>.

### **TABAGISMO E DOENÇA RENAL PRIMÁRIA**

Para explicar a pior evolução dos pacientes tabagistas com doença renal primária encontrada em alguns estudos, têm sido propostas algumas teorias que levam em consideração os efeitos do tabagismo em vários sistemas.

Primeiramente, chama-se a atenção para a estimulação do sistema adrenérgico via nervo simpático pós-ganglionar e da medula adrenal com a liberação de catecolaminas devido à nicotina, com conseqüente aumento dos níveis pressóricos junto a alterações do ritmo circadiano pressórico<sup>21</sup>.

A presença de alteração na concentração de ET-1 causaria modificação da resistência vascular renal e nefroesclerose. Associado a isso, ocorre elevação na concentração de vasopressina com conseqüente aumento de diurese, elevando os níveis tensionais durante o ato de fumar<sup>14</sup>.

Por fim, como encontrado nos nefropatas crônicos, ocorreria maior geração de radicais livres com modificação do perfil de lipoproteínas plasmáticas e do metabolismo dos glicosaminoglicanos, além de aumento na concentração de enzimas antioxidantes (catalase, superóxido dismutase e glutathion peroxidase), favorecendo o aparecimento de lesões aterogênicas na vasculatura<sup>14</sup>.

### **TABAGISMO E HIPERTENSÃO ARTERIAL**

O que se pôde constatar é que existem elevações transitórias da pressão arterial sistólica e frequência cardíaca devido à estimulação simpática pela nicotina, cerca de 30 minutos após o ato de fumar<sup>22</sup>, além de alteração do ritmo diurno e da elevação noturna da pressão arterial, que poderiam, a longo prazo, contribuir para a progressão da doença renal<sup>23-29</sup>.

Por outro lado, em pacientes com hipertensão arterial grave, o tabagismo tem sido imputado como fator de risco independente para o declínio da função renal<sup>6</sup>.

Os mecanismos fisiopatológicos implicados na progressão da doença renal nesses pacientes têm sido relacionados à vasculopatia arteriolar, levando à nefroesclerose pela transmissão da pressão arterial sistêmica ao glomérulo, causando aumento da pressão capilar glomerular e conseqüente lesão da vasculatura glomerular traduzida por hipertrofia glomerular e proteinúria com progressão da doença renal. Essas lesões vasculares seriam devidas a agressão endotelial induzida tanto de forma aguda como crônica<sup>30-32</sup>.

Vários mecanismos propõem-se a explicar as alterações renais em tabagistas saudáveis e naqueles com nefropatia, resultando, a longo prazo, em doença renal isquêmica devido à lesão do leito vascular.

Agudamente, observou-se em tabagista e não-tabagista que a nicotina, via nervo olfatório, estimula a liberação adrenérgica (norepinefrina e epinefrina) com elevações da pressão arterial e da frequência cardíaca por até 30 minutos após o ato de fumar. Sugeriu-se que o estímulo beta-adrenérgico pudesse levar à maior secreção de renina pelo aparelho justaglomerular, com conseqüente liberação de angiotensina II<sup>16,33-35</sup>. Entretanto, nos tabagistas crônicos, não houve alteração do ritmo de filtração glomerular e fluxo plasmático renal devido a esses já apresentarem constrição da arteríola eferente como resultado de lesão vascular<sup>36</sup>.

A resistência à insulina e o efeito direto de produtos do cigarro seriam os principais responsáveis pela vasculopatia observada nesses indivíduos. Ao apresentar hiperinsulinemia, metabolismo lipoprotéico alterado (com diminuição do HDL e elevação de triglicérides), obesidade e hipertensão arterial sal-sensível, que conjuntamente compõem o quadro de resistência periférica à insulina, os tabagistas estão mais propensos à arteriosclerose e ao desenvolvimento de DM não-insulino-dependente. A síntese ineficaz de óxido nítrico pelo endotélio e o aumento da sensibilidade à angiotensina II<sup>37,38</sup>, também observados nesses casos, levam ao comprometimento da resposta vasodilatadora e à alteração morfológica da parede vascular (hipertrofia e hiperplasia da camada intimal), justificando a tendência à arteriosclerose<sup>39-42</sup>.

Além das alterações hemodinâmicas agudas, componentes do tabaco têm sido implicados na lesão vascular do tabagismo crônico. Constata-se disfunção endotelial com predomínio de substâncias vasoconstritoras, principalmente a ET-1, cujo nível sérico se encontra elevado nos tabagistas<sup>43</sup>. Sabe-se que a ET-1 tem maior atividade constritora sobre a arteríola eferente, levando a aumento da resistência vascular e posterior hi-

perensão glomerular e albuminúria. Além dessas alterações funcionais, também causa espessamento arteriolar renal que, somado à síntese diminuída de prostaglandina PGI<sub>2</sub> (prostaciclina) e ao aumento do tromboxano A<sub>2</sub>, resulta em maior lesão endotelial e aterosclerose<sup>43-46</sup>.

O estresse oxidativo causado pelo tabagismo também poderia induzir modificações bioquímicas e estruturais dos glicosaminoglicanos (GAGs). Essas substâncias (heparan sulfato, dermatan sulfato e condroitina sulfato) são os principais constituintes da parede vascular que participam de diversos sistemas enzimáticos, como da cascata da coagulação e da depuração de lípidos. As alterações tanto quantitativas como qualitativas dos GAGs encontradas nos tabagistas correspondem àquelas do envelhecimento, comprometendo sua interação com lipoproteínas, favorecendo o surgimento de células espumosas nas lesões arterioscleróticas e alterando a adesão, a migração e a proliferação de células endoteliais e musculares lisas, que desempenham papel fundamental na aterogênese<sup>35,47</sup>.

## TABAGISMO E ALBUMINÚRIA

Tabagistas (principalmente do sexo masculino) apresentam taxa de filtração glomerular elevada em comparação aos não-tabagistas, mesmo com níveis pressóricos normais<sup>7</sup>. Essa alteração hemodinâmica resulta em microalbuminúria e, no caso de tabagismo crônico, leva a um maior risco de proteinúria irreversível e falência renal<sup>48,49</sup>.

Os mecanismos propostos para explicar albuminúria nesses indivíduos são: 1. síntese de produtos finais da glicosilação avançada formada pela reação de glicotoxinas provenientes da fumaça do cigarro com proteínas teciduais e séricas comprometendo a permeabilidade vascular renal e sistêmica<sup>50-53</sup>; e 2. resistência periférica à insulina, que sabidamente está associada à albuminúria e à perda da função renal em pacientes não-diabéticos<sup>54-58</sup>.

Esses dois mecanismos atuam induzindo lesão endotelial por elevação de substâncias vasoconstritoras (ET-1) em relação às vasodilatadoras (óxido nítrico)<sup>7,30,36</sup>.

## TABAGISMO E IRC TERMINAL

Pacientes com nefropatia crônica avançada geralmente apresentam vários fatores de risco para doença aterosclerótica como idade, DM, hipertensão, dislipidemia e tabagismo, sendo este fator de risco independente para doença vascular cerebral e cardíaca<sup>59</sup>.

Perry et al. comprovaram que nos pacientes nefropatas em hemodiálise os níveis plasmáticos de nicotina são superiores àqueles dos tabagistas saudáveis, tanto antes como após um cigarro<sup>60</sup>. Para justificar tal achado, eles sugeriram que houvesse menor excreção urinária da nicotina naqueles pacientes; no entanto, normalmente, a taxa de excreção dessa substância é relativamente pequena e dependente do pH urinário (em pH > 7,0 pouco mais de 2% é excretado e em pH < 5,0 a excreção atinge 23%). Em contrapartida, dados publicados por Molander et al. não revelaram diferença da taxa de excreção urinária de nicotina nos pacientes nefropatas em hemodiálise (< 2%), em comparação aos tabagistas saudáveis (4%)<sup>61</sup>.

Como se sabe que a depuração de drogas metabolizadas pelo fígado se encontra alterada nos pacientes com IRC e também que a nicotina é rápida e extensivamente metabolizada pelo sistema enzimático do citocromo P450 (isoenzima CYP2A6)<sup>62-64</sup>, postula-se que o acúmulo de toxinas urêmicas modularia a atividade do sistema P450 ou reduziria a quantidade de suas enzimas, resultando em redução da depuração hepática de nicotina na IRC<sup>60</sup>.

## TABAGISMO E TRANSPLANTE RENAL

Estudos retrospectivos sugerem relação de perda crônica do enxerto com tabagismo, provavelmente devido ao seu papel na aterogênese<sup>30</sup>. Outros estudos correlacionam a falência renal principalmente em pacientes tabagistas com lúpus eritematoso sistêmico devido a uma provável alteração na resposta imune<sup>65</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRESLAU N, JOHNSON EO, HIRIPI E, et al: Nicotine dependence in the United States: prevalence, trends, and smoking persistence. *Arch Gen Psychiatr* 58:817- 818, 2001.
- FLISER D, FRANEK E, JOEST M: Renal function in the elderly: impact of hypertension and cardiac function. *Kidney Int* 51:1196-1204, 1997.
- US. Renal Data System: USRDS 1999. Annual Data Report: The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 1999.
- KRIMHOLTZ M, STEPHEN T, GIANCARLO V: Cigarette smoking and diabetic nephropathy. Cigarette smoking and the kidney. *Contrib Nephrol* 130:84-93, 2000.
- COIMBRA JR CE, CHOR D, SANTOS RV, et al: Blood pressure levels in Xavante adults from the Pimentel Barbosa Indian Reservation, Mato Grosso, Brazil. *EthnDis* 11:232-240, 2001.
- REGALADO M, YANG S, WESSON DE: Cigarette smoking is associated with augmented progression of renal insufficiency in severe essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 35:687-694, 2000.
- SARA-JOAN PS, MULDER JAAP, JANSSEN WMT, et al: Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons. *Ann Intern Med* 133:585-591, 2000.
- HALIMI JM, GIRAudeau B, VOL S, et al: Effects of current smoking and smoking discontinuation on renal function and proteinuria in the general population. *Kidney Int* 58:1285-1292, 2000.
- HAMMOND EC, HORN D: Smoking and death rates: report of forty-four months of follow-up of 187, 783 men. II. Death rates by cause. *JAMA* 166:1294-1308, 1958.
- GALL MA, BORCH-JONSEN K, HOUGAARD P, et al: Albuminuria and poor glyceemic control predict mortality in NIDDM. *Diabetes* 44:1303-1309, 1995.
- ETSGMAYR B, LJTHNER F: Tobacco and end stage diabetic nephropathy. *Br Med J Clin Res* 295:581-582, 1987.
- BIESENBACH G, ZAZGORNIK J: Influence of smoking on the survival rate of diabetic patients requiring hemodialysis. *Diabetic Care* 19:625-628, 1996.
- STENGEL B, COUCHOUD C, CÉNÉE S, et al: Age, blood pressure and smoking effects on chronic renal failure in primary glomerular nephropathies. *Kidney Int* 57:2519-2526, 2000.
- ORTH SR, ODONI G, OGATA H, et al: Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in patients with primary renal disease. Cigarette smoking and the kidney. *Contrib Nephrol* 130:109-123, 2000.
- WARD MM, STUDENSKI S: Clinical prognostic factors in lupus nephritis: the importance of hypertension and smoking. *Arch Intern Med* 152:2082-2088, 1992.
- CHOW W, GRIDLEY M, FRAIMENI JF, et al: Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med* 343(18):1305-1311, 2000.
- MANSON JE, AJANI UA, LIU S: A prospective study of cigarette smoking and the incidence of diabetes mellitus among US male physicians. *Am J Med* 109:538-542, 2000.
- REMUZZI G: Effect of cigarette smoking on renal function and vascular endothelium. Cigarette smoking and the kidney. *Contrib Nephrol* 130:45-52, 2000.
- PARVING HH, OSTERBY R, RITZ E: Diabetic nephropathy, in *Brenner & Rector's The Kidney* (6<sup>th</sup> ed), Philadelphia, WB Saunders Company, 2000, pp 1731-1775.
- EBERHARD R, BENEK U, ORTH SR: Acute effects of cigarette smoking on renal hemodynamics. Cigarette smoking and the kidney. *Contrib Nephrol* 130:31-38, 2000.
- HAASS M, KUBLER W: Nicotine and sympathetic neurotransmission. *Cardiovasc Drugs Ther* 10:657-665, 1996.
- MINAMI J, ISHIMITSU T, MATSUOKA H: Effects of smoking cessation on blood pressure and heart rate variability in individual smokers. *Hypertension* 33:586-590, 1999.
- HANSEN KW, PEDERSEN MM, CHRISTIANSEN JS, et al: Night blood pressure and cigarette smoking: disparate association in healthy subjects and diabetic patients. *Blood Press* 3:381-388, 1994.
- CAMPESE VM, BIGAZZI R: The role of hypertension in the progression of renal diseases. *Am J Kidney Dis* 17(Suppl 1):43-47, 1991.
- HOSTETTER TH: Progression of renal disease and renal hypertrophy. *Annu Rev Physiol* 57:263-278, 1995.
- KLAGE MJ, WHELTON PK, RANDALL BL, et al: Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 334:13-18, 1996.
- KLAHR S, LEVEY AS, BECK GJ, et al: For the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study group: 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.
- PETERSON JC, AELLER S, BURKART JM, et al: For the modification of diet in renal disease (MDRD) study group: blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease. The modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 123:754-762, 1995.

29. MASCHIO G, ALBERTI D, JANIN G, et al: The angiotensin-converting-enzyme inhibition in The Progressive Renal Insufficiency Study Group: effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 334:939-945, 1996.
30. ORTH SR: Smoking – a renal risk factor. *Nephron* 86:12-26, 2000.
31. RITZ E, BENCK U, FRANEK E, et al: Effects of smoking on renal hemodynamics in healthy volunteers and in patient with glomerular disease. *J Am Soc Nephrol* 9:1798-1804, 1998.
32. GAMBARO G, VERLATO F, BUDAKOVIC A, et al: Renal impairment in chronic cigarette smokers. *J Am Soc Nephrol* 9:562-567, 1998.
33. BENCK U, CLORIUS JH, ZUNA I, et al: Renal hemodynamic changes during smoking: effects of adrenoreceptor blockade. *Eur J Clin Invest* 29:1010-1018, 1999.
34. BAGGIO B, BUDAKOVIC A, GAMBARO G: Cardiovascular risk factors, smoking and kidney function. *Nephrol Dial Transplant* 13:2-5, 1998.
35. BAGGIO B: Ischemic renal disease: Impact of cardiovascular risk factors and smoking. *Contrib Nephrol* 130:68-74, 2000.
36. HALIMI J-M, PHILLIPON C, MIMRAN A: Contrasting renal effects of nicotine in smokers and non-smokers. *Nephrol Dial Transplant* 13:940-944, 1998.
37. CELERMAJER DS, SORENSEN KE, GEORGAKOPOLOUS D, et al: Cigarette smoking in association with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 88:2149-2155, 1993.
38. BLACK HR, ZEEVI GR, SILTEN RM, et al: Effect of heavy cigarette smoking on renal and myocardial arterioles. *Nephron* 34:173-179, 1983.
39. RAMUZZI G, BENIGNI A: Endothelins in the control of cardiovascular and renal function. *Lancet* 342:589-593, 1993.
40. ROHAN DE: Endothelins in the kidney, physiology and pathophysiology. *Am J Kidney Dis* 22:493-510, 1993.
41. LERMAN A, HIDEBRAND FL, AARHUS LL, et al: Endothelin has biological actions at pathophysiological concentrations. *Circulation* 83:1808-1814, 1991.
42. HAYNES GW, WEBB DJ: The endothelin family of peptides: local hormones with diverse roles in the health and disease? *Clin Sci* 84:485-500, 1993.
43. FACCHINI FS, HOLLENBECK CB, JEPPESEN J, et al: Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet* 339:1128-1130, 1992.
44. ATTVAL S, FOWELIN J, LAGER I, et al: Smoking induces insulin resistance – a potential link with insulin resistance syndrome. *J Intern Med* 233:327-332, 1993.
45. ELIASSON B, TASKINEN M-R, SMITH U: Long term of nicotine gum is associated with hyperinsulinemia and insulin resistance. *Circulation* 94:878-881, 1996.
46. PINTO-SIETSMA SJ, JANSSEN WM, HILLEGE HL, et al: Urinary albumin excretion is associated with renal function abnormalities in a non-diabetic population. *J Am Soc Nephrol* 11:1882-1888, 2000.
47. ESPOSITO C, GERLÄCH H, BRETT J, et al: Endothelial receptor-mediated binding of glucose – modified albumin is associated with increased monolayer permeability and modulation of cell surface coagulant properties. *J Exp Med* 170:1387-1407, 1989.
48. JONG EP, DE ZEEUW D, HILLEGE HL, et al: Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in non-diabetic persons. *Ann Intern Med* 133:585-591, 2000.
49. METCALF PA, BAKER JR, SCARGG RK, et al: Albuminuria in people at least 40 years old: effect of alcohol consumption, regular exercise and cigarette smoking. *Clin Chem* 39:1793-1797, 1993.
50. VLASSARA H, FUH H, MAKITA Z, et al: Exogenous advanced glycosylation end products induce complex vascular dysfunction in normal animals: a model for diabetic and age complications. *N Engl J Med* 318:1315-1321, 1988.
51. MAKITA Z, RADOFF S, RAYFIELD EJ, et al: Reactive glycosylation end products in diabetic uremia and treatment of renal failure. *Lancet* 343:1519-1522, 1994.
52. MAKITA Z, RADOFF S, RAYFIELD EJ, et al: Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 325:836-842, 1991.
53. CERAMI C, FOUNDS H, NICHOLLI, et al: Tobacco smoke is a source of toxic reactive geation products. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:13915-13920, 1997.
54. JANZON L, BERNTORP K, HANSON M, et al: Glucose tolerance and smoking: a population study of oral and intravenous glucose tolerance tests in middle aged men. *Diabetologia* 25:86-88, 1989.
55. ELIASSON B, ATTVAL S, TASKINEN M-R, et al: The insulin resistance syndrome in smokers is related to smoking habits. *Atheroscler Thromb Vas Biol* 14:1946-1950, 1994.
56. FURSBLOM CM, ERICSON JG, EKSTRAND AV, et al: Insulin resistance and abnormal albumin excretion in non-diabetic first degree relatives of patients with NIDDM. *Diabetologia* 38:363-369, 1995.
57. FLISER D, PACINI G, ENGELLEITEN R, et al: Insulin resistance and hyperinsulinemia are already present in patients with incipient renal disease. *Kidney Int* 53:1343-1347, 1998.
58. KIEWSKI W, LINDER L, STOSCHITZKY K, et al: Diminished vascular response to inhibition of endothelium-derived nitric oxide and enhanced vasoconstriction to exogenously administered endothelin-1 in clinically healthy smokers. *Circulation* 90:27-34, 1994.
59. SOUCIE JM, MCCLELLAN WM: Early death in dialysis patients: risk factors and impact on incidence and mortality rates. *J Am Soc Nephrol* 7:2196-2175, 1996.
60. PERRY RJ, GRIFFITH W, DEXTRAZE P, et al: Elevated nicotine levels in patients undergoing hemodialysis: a role in cardiovascular mortality and morbidity? *Am J Med* 76:241-246, 1984.
61. MOLANDER L, HANSSON A, LUNEL E, et al: Pharmacokinetics of nicotine in kidney failure. *Clin Pharmacol Ther* 68:250-260, 2000.
62. NAKAGIMA M, YAMAMOTO T, NUNOYA KI, et al: Role of cytochrome P450A26 in c-oxidation of nicotine. *Drug Metab and Dispos* 24:1212-1217, 1996.
63. MESSINA ES, TYNDALE RF, SELLERS EM: A major role for CYP2A6 in nicotine c-oxidation by human liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther* 282:1608-1614, 1997.
64. OSCARSSON M, GULLSTEN H, RAUTIO A, et al: Genotyping of human cytochrome P450A6 (CYP2A6), a nicotine c-oxidase. *FEBS Lett* 438:201-205, 1998.
65. COSIO FG, FALKENHAIN MF, PESAVENTO TE, et al: Patient survival after renal transplantation. II. Impact of smoking. *Clin Transplant* 13:336-341, 1999.



## QUAL A PRESSÃO ARTERIAL NORMAL?

Jenner Cruz

Helga Maria Mazzarolo Cruz

Silvana Kesrouani



### INTRODUÇÃO

Sabemos que na infância a pressão arterial (PA) é igual em ambos os sexos. Com o crescimento, ela tende a ficar mais elevada no sexo feminino, cuja puberdade é anterior à do sexo masculino. A partir da puberdade masculina, passa a ser maior nesse sexo<sup>1</sup>, permanecendo assim até a terceira idade, quando, ao redor dos 50 anos, volta a ser mais elevada no sexo feminino<sup>2</sup>.

Portanto, estatisticamente, a PA tende a aumentar com a idade<sup>2</sup>, o que não ocorre nas comunidades que não têm o hábito de ingerir sal<sup>3</sup>.

Embora realmente a PA tenda a aumentar com a idade, esse aumento não deve ser considerado normal, pois há décadas verificou-se que a elevação da PA, por qualquer causa, diminuía o tempo de expectativa de vida<sup>4</sup>. Por exemplo, um homem de 45 anos de idade e pressão arterial igual a 130/90mmHg viveria três anos menos que outro com PA normal<sup>5-7</sup>. Em mulher, em condições idênticas, a perda seria apenas de um ano e meio<sup>5-7</sup>.

### DEFINIÇÕES

Hipertensão arterial (HA) foi definida como uma condição na qual a resistência periférica ao fluxo de sangue circulante está cronicamente aumentada, a ponto de a pressão arterial diastólica (PAD) se elevar a 90mmHg ou mais. Quando isso ocorre, a pressão arterial sistólica (PAS) é usualmente de 140mmHg<sup>8</sup>. Nessa época, considerava-se HA apenas um achado do exame físico como febre, hiperglicemia ou hiperuricemia, pois a sua constatação dependia de uma grande variedade de doenças subjacentes.

A manutenção da pressão em níveis elevados pode lesar os vasos, levando à doença vascular hipertensiva, caracterizada por alterações patológicas na parede das arteríolas que podem ser vistas microscopicamente<sup>8</sup>. A manutenção da HA deixa de ser um achado semiológico para se tornar uma doença. O limite de 90mmHg é arbitrário e provavelmente PA diastólica de 85mmHg também possa induzir doença vascular hipertensiva<sup>9</sup>.

Segundo o estudo HARVEST em (1998), pacientes com hipertensão do avental branco, com PAD inferior a 90mmHg, têm maior risco cardiovascular que normotensos<sup>10</sup>.

### QUAL O VALOR LIMITE A PARTIR DO QUAL UM PACIENTE DEVE SER CONSIDERADO HIPERTENSO?

Como a curva de distribuição da PA é a de Gauss, é impossível definir-se, com precisão, seus limites normais. Além disso, o valor da PA não é estável e, ao contrário, varia muito no decorrer do dia, dependendo da atividade simpática, da postura, da hidratação e do tônus muscular<sup>11</sup>.

Até o momento, a maior parte dos nefrologistas, bem como os últimos consensos brasileiro<sup>12</sup> e norte-americano<sup>13</sup>, usam o limite de 140/90mmHg, proposto na década de 1920<sup>14</sup> e consolidado na era de 1930<sup>4,15</sup>, como o limite entre hipertensão e normotensão. Porém, até 1938 não havia, segundo Allen, um estudo sério avaliando qual seria a PA normal da população norte-americana, segundo diferentes idades e sexos<sup>16</sup>.

Em 1939, Robinson e Brucer, após estudarem a PA de 11.383 indivíduos normais, acharam es-

tranho que se tivesse escolhido 90mmHg como limite entre hipertensão e normotensão<sup>4</sup>. Para eles, a PA normal deveria ser igual ou inferior a 120/80mmHg e que elevações transitórias da PA não deveriam ser ignoradas, pois poderiam resultar em freqüentes elevações futuras e possivelmente aumento permanente da PA<sup>4</sup>.

### ALTERAÇÕES NOS NÍVEIS PRESSÓRICOS CONSIDERADOS NORMAIS

Na década de 1930, quando não existia uma forma efetiva de tratar a HA, estava claro que o limite de 140/90mmHg entre hipertensão e normotensão era excessivo e que a pressão normal seria aquela igual ou inferior a 120/80mmHg<sup>4</sup>, mas nos anos seguintes esse conhecimento foi abandonado. Passou-se a aumentar esse limite até 180/110mmHg<sup>17</sup>. Concordando com esse número, Oigman e Neves, em 1999<sup>18</sup>, indicam tratamento farmacológico imediato apenas para pressões arteriais iguais ou superiores a 180/110mmHg, após uma semana para reavaliação. Para Fishberg (em 1954), PAD de 100mmHg seria provavelmente sempre patológica e de 95mmHg muito suspeita<sup>19</sup>.

A Organização Mundial de Saúde (OMS), em 1978, definiu como PA normal no adulto aquela igual ou inferior a 140/90mmHg e HA como aquela igual ou superior a 160/95mmHg<sup>20</sup>, embora diversos estudos tivessem demonstrado consistentemente que, a partir dos valores 130-140/80-85mmHg, havia aumento progressivo do risco de complicações cardiovasculares e até morte<sup>9,20</sup>. Em 1984, a OMS voltou a considerar HA com níveis superiores a 160/95mmHg<sup>9</sup>.

Recentemente, em 1995, Kaplan relatou que, embora nos Estados Unidos fosse recomendado o tratamento medicamentoso para a maioria dos pacientes com PAD superior a 90mmHg, a maior parte dos especialistas de outros países recomendava o uso de medicamentos somente quando a PA diastólica estivesse acima de 100mmHg<sup>21</sup>. O VI Relatório do Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (1997), considerou a PA inferior a 120/80mmHg como ótima e PA inferior a 130/85mmHg como normal, mas indicou tratamento medicamentoso apenas para PA iguais ou superiores a 160/100mmHg, exceto quando o paciente tivesse alto risco (risco do grupo C), reservado para os portadores de *diabetes mellitus*, lesão de órgão-alvo ou doença cardiovascular clínica<sup>13</sup>. Nesses, a PA deve ser controlada até 130/85mmHg, ou menos (125/75mmHg) em pacientes com proteinúria maior que 1g por 24 horas, com qualquer tratamento anti-hipertensivo necessário<sup>13</sup>. Os demais, com PA superior a 130/85mmHg, de-

veriam fazer apenas tratamento não-farmacológico, com mudança do estilo de vida<sup>13</sup>. Ora, qualquer médico habituado a tratar hipertensos sabe que é muito mais fácil convencer um paciente assintomático a tomar um ou mais medicamentos do que diminuir o sal da dieta, emagrecer, mudar a sua dieta ou ter tempo e vontade para fazer exercícios. Sjöström et al. (2001) demonstraram que o tratamento convencional não-farmacológico para obesidade, durante oito anos, foi incapaz de reduzir o peso dos pacientes testados<sup>22</sup>.

### TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

Tratar HA é benéfico, pois reduz a mortalidade e a morbidade cardiovascular, havendo ainda dúvidas sobre até quanto a PA deva ser reduzida<sup>23</sup>.

O estudo HOT pretendeu responder a essa pergunta, recrutando 19.567 pacientes, em 26 países, por 1.904 investigadores, dos quais foram randomizados e seguidos 18.790, com 50 a 80 anos de idade (média 61,5), PAD entre 100 e 115mmHg (média 105), com três objetivos terapêuticos: um terço deveria atingir PAD  $\leq$  90mmHg, um terço PAD  $\leq$  85mmHg e o terço restante PAD  $\leq$  80mmHg<sup>24</sup>. Os principais resultados mostraram ser correto reduzir a PA de hipertensos até 140/85mmHg ou menos. Esforços para reduções maiores, até 120/70mmHg parece adicionar pequeno benefício, mas não causa nenhum risco adicional significativo<sup>24</sup>. Porém, o estudo HOT baseou-se no efeito hipotensor de um bloqueador de canais de cálcio, a felodipina, e de 75mg de ácido acetilsalicílico, capazes de reduzir o risco de infarto do miocárdio em 36%, mas sem efeito em acidente vascular cerebral<sup>25</sup>. Finalmente, o estudo HOT não resolveu a controvérsia da **curva J**<sup>26</sup>.

Alguns autores acham que a redução medicamentosa da PA acarreta diminuição da incidência de coronariopatias somente até a PAD atingir 85mmHg. Caindo a níveis mais baixos, 80mmHg ou menos, essa incidência se elevaria progressivamente descrevendo um **J**<sup>27</sup>. Seria a **curva J**, descrita por Stewart em 1979<sup>28</sup>. Logicamente, se um paciente iniciar tardiamente o tratamento hipotensor, quando os vasos já apresentarem lesões átero, artério ou arterioloscleróticas graves, pode ocorrer diminuição importante na irrigação de um órgão vital, induzindo acidente vascular cerebral, angina ou infarto do miocárdio, proteinúria e elevação dos níveis de creatinina<sup>29</sup>. Geralmente, a redução para níveis mais baixos não só é isenta de riscos, como também é recomendável, mesmo em idosos<sup>30</sup>, e todas as evidências disponíveis confirmam o valor da redução da PAD e da PAS em todas as idades<sup>21</sup>.

O estudo de Framingham encontrou alto risco em reduzir a PA a níveis muito baixos apenas em portadores de infarto do miocárdio<sup>31</sup>.

Se o tratamento hipotensor instituído for discreto, com correção insuficiente dos níveis pressóricos, como ocorreu nos estudos realizados em Dalby<sup>32</sup> e em Glasgow<sup>33</sup>, os resultados obtidos podem ser decepcionantes, não reduzindo os níveis de morbidade e de mortalidade.

Segundo Ritz e Stefanski<sup>34</sup> (1996), está crescendo um consenso, segundo o qual os níveis aceitáveis de PA devam ser revistos para baixo, pelo menos em diabéticos com proteinúria, especialmente do tipo I, cuja PA deva ser mantida aproximadamente em 120/70mmHg. Concordando com essa opinião, Ruilope e Garcia-Robles (1997), concluíram que há indícios de que a intervenção terapêutica em diabéticos deve ser precoce e agressiva e, embora o valor ótimo de sua PA não esteja completamente estabelecido, ele deve ser menor que 130/85mmHg<sup>35</sup>. Recentemente, o estudo Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT), avaliando 1.715 pacientes diabéticos tipo 2 e hipertensos, com idade variando entre 30 e 70 anos, com excreção urinária de proteínas superior a 900mg/24horas, níveis séricos de creatinina entre 1 e 3mg/dL e PA acima de 135/85 mmHg, objetivou reduzir a PA a níveis inferiores a esse (135/85mmHg)<sup>36</sup>.

O III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial<sup>12</sup> (1998), acompanhando o VI Relatório do Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure<sup>13</sup> (1997), resolveu considerar PA normal aquela com níveis inferiores a 130/85mmHg.

Em início de junho de 1998, durante o encontro anual da Sociedade Internacional de Hipertensão, em Amsterdam, os congressistas resolveram considerar 138/82mmHg como a meta a ser atingida sob tratamento hipotensor<sup>37</sup>, enquanto Krakoff, recentemente, situou entre 130 e 137mmHg para a PAS e entre 85 e 90mmHg para a PAD o limite entre hipertensão e normotensão<sup>38</sup>.

Considerando que grande parcela das doenças cardiovasculares ocorre em indivíduos que apresentam níveis tensionais acima daqueles considerados ótimos (120/80mmHg), mas não tão altos que possam ser considerados como hipertensos<sup>13,39,40</sup>, propomos que o nosso objetivo, ao tratarmos um hipertenso, é manter, sempre que possível, a PA igual ou inferior a 120/80mmHg, com o paciente assintomático.

A redução precoce da PA para esses níveis condiciona maior sobrevida e menos complicações cardiovasculares<sup>41</sup>, inclusive menor ocorrência de hipertensão sistólica dominante do

idoso, por aterosclerose da aorta e dos grandes vasos<sup>41-43</sup>, especialmente se associada a outras medidas, como tratamento da obesidade, ingestão excessiva de álcool, tabagismo, isolamento social, inatividade, hipercolesterolemia, hiperuricemia, diabetes<sup>44,45</sup>.

## COMO TRATAR A HIPERTENSÃO ARTERIAL

O moderno tratamento da hipertensão arterial iniciou-se em 1946 quando, por feliz coincidência, o Dr. Edward D. Freis, após o término da Segunda Grande Guerra Mundial, voltou para Boston para completar sua residência em Medicina Interna e para trabalhar em pesquisa em hemodinâmica, com o Dr. Robert Wilkins, no Massachusetts Memorial Hospital. Nessa época, o método mais popular para tratar a HA era a simpatectomia, e o Dr. Wilkins estava envolvido com o Dr. Reginald Smithwick no estudo das alterações cardiovasculares e circulatórias associadas com esse procedimento cirúrgico<sup>46</sup>. Concomitantemente, o Squibb Institute for Medical Research, por meio de seu Diretor, Dr. James Shannon, havia convidado os Drs. Wilkins e Chester Keefer para explorar a possibilidade de desenvolver um tratamento quimioterápico para a HA. A primeira droga testada foi a pentaquina, uma droga desenvolvida para o programa antimalária da Segunda Grande Guerra Mundial. Em uma avaliação anterior, a pentaquina havia provocado hipotensão ortostática, após ser administrada em altas doses, por muitos dias, para tratamento de malária, e o Dr. Shannon queria que ela fosse testada em hipertensos<sup>46</sup>. Coube a Freis conduzir a experiência, e ele e Wilkins viram que ela era realmente capaz de reduzir a PA, mas produzia também efeitos tóxicos sérios<sup>47</sup>. A pentaquina foi capaz inclusive de reverter uma hipertensão maligna, em um paciente médico, cuja simpatectomia foi contra-indicada<sup>46</sup>. Infelizmente, o paciente veio a falecer alguns meses depois<sup>46</sup>. Após, Freis estudou uma preparação de raízes cruas de *Veratrum viride*, uma erva utilizada pelos índios americanos<sup>48</sup>, e a dibenamina<sup>46</sup>, um bloqueador alfa-adrenérgico derivado do ergot. Em 1950, ele ingressou no Veterans Administration Hospital e na Georgetown University em Washington, DC, onde passou a estudar a maioria dos hipotensores descobertos: brometo de hexametônio<sup>49</sup>, 1-hidrazino-ftalazina<sup>50</sup>, reserpina<sup>51</sup>, clorotiazida<sup>52</sup>, pentapirrolidínio<sup>53</sup>, guanetidina<sup>54</sup>, alfa-metildopa<sup>55</sup>, debrisoquina<sup>56</sup> etc. Em 1964, o Dr. Freis e seus colegas, na Administração dos Veteranos, iniciando a instituição do estudo da Medicina baseada em evidências, cria-

ram o VA Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents, para estudar a hipertensão moderada, concluindo, após cinco anos, que o tratamento instituído reduzia a mortalidade em mais de 50% e prevenia as complicações maiores em 67%<sup>57</sup>. Por seus mais de 25 anos dedicados ao tratamento hipotensor e seu trabalho original publicado em 1947<sup>47</sup>, o Dr. Edward D. Freis recebeu o 1971 *Albert Lasker Clinical Research Award* e o título de pai do moderno tratamento hipotensor em 1971<sup>57</sup>.

## MEDICAMENTOS MAIS USADOS ATUALMENTE

Vamos enumerar os medicamentos mais utilizados no Brasil, sem relatar suas dosagens e seus efeitos colaterais:

**Diuréticos** – clortalidona, hidroclorotiazida, furosemida, amilorida, espironolactona

**Inibidores adrenérgicos:**

**Agonista alfa-central** – alfa-metildopa.

**Alfabloqueador** – prazosina.

**Betabloqueadores** – atenolol, metoprolol, nadolol, pindolol, propranolol, timolol.

**Alfa e Betabloqueadores** – carvedilol, labetalol.

**Vasodilatadores diretos** – hidralazina, minoxidil.

**Antagonistas dos canais de cálcio**

**Não-diidropiridinas** – diltiazem, verapamil.

**Diidropiridinas** – amlodipina, felodipina, isradipina, nifedipina.

**Inibidores da enzima conversora da angiotensina** – captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, ramipril.

**Bloqueadores do receptor AT<sub>1</sub> da angiotensina II** – candesartan, losartan, valsartan, irbesartan, telmisartan.

## CONCLUSÕES E OPINIÕES PESSOAIS

1. Pressão arterial normal é aquela igual ou inferior a 120/80mmHg.
2. Todas as pressões arteriais iguais ou superiores a 140/90mmHg, mesmo intermitentemente, como também a hipertensão do avental branco devem ser tratadas, desde o início, com medidas farmacológicas e não-farmacológicas.
3. O objetivo do tratamento é manter a pressão arterial igual ou inferior a 120/80mmHg.
4. Quando o paciente já apresenta lesões vasculares, essa meta pode ser difícil ou impossível de ser alcançada. Nesses casos, o tratamento deve ser cauteloso, com doses iniciais baixas de hipotensores.

5. Quase todo hipertenso deve receber diuréticos, em doses baixas, pois o uso de dietas pobres em sal diminui a qualidade de vida.
6. Faz parte importante do tratamento hipotensor bloquear os sistemas renina-angiotensina-aldosterona e nervoso simpático.
7. As drogas preferidas para bloquear o sistema renina-angiotensina-aldosterona são, na ordem: antagonistas do receptor AT<sub>1</sub> da angiotensina II, inibidores da enzima conversora da angiotensina, betabloqueadores, alfa-metildopa.
8. As drogas preferidas para bloquear o sistema nervoso simpático são, na ordem: betabloqueadores, alfa-metildopa.
9. Os antagonistas dos canais de cálcio são importantes para auxiliar no controle de algumas hipertensões, como hipertensões graves ou de idosos, mas eles não agem no sistema renina-angiotensina-aldosterona nem no sistema nervoso simpático. O verapamil, embora sem ação direta no sistema nervoso simpático, possui alguns efeitos farmacológicos semelhantes.
10. Os vasodilatadores diretos só devem ser usados por períodos curtos, nunca indefinidamente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SIMONATTO DMM, DIAS MD, MACHADO RL, et al: Hypertension in 1,000 students from Great São Paulo, Brazil (abstract). *Kidney Int* 44:1407, 1993.
2. MASTER AM, DUBLIN LI, MARKS HH: The normal blood pressure range and its clinical implications. *JAMA* 143:1464-1470, 1950.
3. OLIVER WJ, COHEN EL, NEEL JB: Blood pressure, sodium intake, and sodium related hormones in the Yanomamö. A "no salt" culture. *Circulation* 52:146-151, 1975.
4. ROBINSON SC, BRUCER M: Range of normal blood pressure: a statistical and clinical study of 11,383 persons. *Arch Intern Med* 64:409-444, 1939.
5. Report of the Joint Committee on Mortality of the Association of Life Insurance Medical Directors and the Actuarial Society of America, New York, Actuarial Society of America, 1925.
6. FISHER JW: *Mortality Statistics*, Milwaukee, The Northwestern Mutual Life Insurance Company, 1935.
7. Actuarial Society of America and the Association of Life Insurance Medical Directors: *Supplement to Blood Pressure Study*, New York, Actuarial Society of America and the Association of Life Insurance Medical Directors, 1941.
8. SCHROEDER HA: *Hypertensive Diseases: Causes and Control*, Philadelphia, Lea & Febiger, 1953, pp 29-34.
9. *La Hipertensión Arterial como Problema de Salud Comunitario*, Washington, Organization Mundial de la Salud, 1984, pp 10-11.
10. PALATI P, MORMINO P, SANTONASTASO M, et al: Target-organ damage in stage I hypertensive subjects with white-coat and sustained hypertension: results from the HARVEST study. *Hypertension* 31:57-63, 1998.
11. OPARIL S: Arterial hypertension, in *Cecil Textbook of Medicine* (18<sup>th</sup> ed), edited by Wyngaarden JB, Smith Jr LH, Philadelphia, WB Saunders Co, 1988, pp 276-293.
12. *III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial*, São Paulo, BC Cultural, 1998.

13. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 157:2413-2445, 1997.
14. DIFEHL HS, SUTHERLAND KH: Systolic blood pressure of young men. *Arch Intern Med* 36:151-178, 1925.
15. STIEGLITZ EJ: *Abnormal Arterial Tension*, New York, National Medical Book Company, 1935.
16. ALLEN EV: High blood pressure, in *Internal Medicine* (3<sup>rd</sup> ed), edited by Musser JH, Philadelphia, Lea & Febiger, 1938.
17. EVANS W: *Cardiology*, London, Butterworth, 1948, p 172.
18. OIGMAN W, NEVES MFT: Hipertensão arterial. *Jovem Médico* 3:128-139, 1999.
19. FISHBERG AM: *Hypertension and Nephritis* (5<sup>th</sup> ed), Philadelphia, Lea & Febiger, 1954, p 261.
20. Organización Mundial de la Salud: *Hipertensión Arterial. Informe de un Comité de Expertos de la OMS*, Ginebra, Série de Informes Técnicos n° 628, 1978.
21. KAPLAN NN: *Manejo da Hipertensão*, Rio de Janeiro, Editora de Publicações Científicas Ltda, 1998, pp 55-56. (*Clinical Hypertension* (6<sup>th</sup> ed), 1995, Dallas, Texas).
22. SJÖSTRÖM CD, PELTONEN M, WEDEL H, et al: Differentiated long-term effects of intentional weight loss on diabetes and hypertension. *Hypertension* 36:20-25, 2000.
23. HANSSON L: The benefits of lowering elevated blood pressure: a critical review of studies of cardiovascular morbidity and mortality in hypertension (editorial). *J Hypertens* 14:537-544, 1996.
24. HANSSON L, ZANCHETTI A, CARRUTHERS SG, et al: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 35:1755-1762, 1998.
25. PARVING H-H: Correspondence. Hypertension optimal treatment (HOT) trial. *Lancet* 352:574, 1998.
26. KAPLAN N: Commentary. J-curve not burned off by HOT study. *Lancet* 351:1748-1749, 1998.
27. SAMUELSSON OG, WILHELMSEN LW, PENNERT KM, et al: The J-shaped relationship between coronary heart disease and achieved blood pressure level in treated hypertension: further analyses of 12 years of follow-up of treated hypertensives in the Primary Prevention Trial in Gothenburg, Sweden. *J Hypertens* 8:547-555, 1990.
28. STEWART IMcDG: Relation of reduction in pressure to first myocardial infarction in patients receiving treatment for severe hypertension. *Lancet* 1:861-886, 1979.
29. KANNEL WB: Blood pressure as a cardiovascular risk factor. *JAMA* 275:1571-1576, 1996.
30. DAVIS BR: Is there a J-shaped curve relationship between blood pressure reduction and cardiovascular mortality and morbidity in the Systolic Hypertension in Elderly Program? Presented at the American Society of Hypertension Meeting, 1992, IA:21.
31. DÁGOSTINO RB, BELANGER AJ, KANNEL WB: Relation of low blood pressure to coronary heart disease in the presence of myocardial infarction. *BMJ* 303:385-389, 1991.
32. LINDHOLM L, EJLERTSSON G, SCHERSTÉN B: High risk of cardiovascular morbidity in well treated male hypertension. A retrospective study of 40-50 year-old hypertensives in a Swedish primary care district. *Acta Med Scand* 21:251-259, 1984.
33. ISLES CG, WALKER LM, BEEVERS DG, et al: Mortality in patients of the Glasgow Blood Pressure Clinic. *J Hypertens* 4:141-156, 1986.
34. RITZ E, STEFANSKI A: Nephropathy in type II diabetes, em *Atualidades em Nefrologia 4*, editado por Cruz J, Barros RT, São Paulo, Sarvier, 1996, pp 154-161.
35. RUILOPE LM, GARCIA-ROBLES R: How far should blood pressure be reduced in diabetic hypertensive patients? *J Hypertens* 15(Suppl):S63-S65, 1997.
36. LEWIS EJ, HUNSICKER LG, CLARKE WR: Renoprotection effect of the angiotensin-receptor antagonist irbersartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:851-860, 2001.
37. *International Society of Hypertension*, 17<sup>th</sup> Scientific Meeting, Amsdterdan, The Netherlands, 1998.
38. KRAKOFF LR: Treatment decisions in hypertension, in *Therapy in Nephrology and Hypertension: A Companion to Brenner and Rector's The Kidney*, edited by Brady HR, Wilcox CS, Philadelphia, WB Saunders Company, 2000, pp 387-391.
39. STAMLER J: Blood pressure and high blood pressure. Aspects of risk. *Hypertension* 18(Suppl 3):1-95-I-107, 1991.
40. Recomendações do VI Joint National Committee (EUA). Prevenção e tratamento da pressão arterial elevada. *By Heart* 2:3-9, 1998.
41. CRUZ J, CRUZ HMM: Avaliação retrospectiva do tratamento clínico da hipertensão arterial em 90 pacientes idosos. *Temas Livres do XIII Congresso Brasileiro de Nefrologia*, Belo Horizonte, Sociedade Brasileira de Nefrologia, 1986, p 73.
42. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 265:3255-3264, 1991.
43. BURKE V, BEILIN LJ, GERMAN R, et al: Association of lifestyle and personality characteristics with blood pressure and hypertension: a cross-sectional study in the elderly. *J Clin Epidemiol* 45:1061-1070, 1992.
44. STAESSEN JÁ, FAGARD R, THIJS L, et al: Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 350:757-764, 1997.
45. CRUZ J: Hipertensão arterial, em *Nefrologia*, editado por Cruz J, Praxedes JN, Cruz HMM, São Paulo, Sarvier, 1995, pp 359-386.
46. FREIS ED: The chemotherapy of hypertension. *JAMA* 218:1009-1015, 1971.
47. FREIS ED, WILKINS RW: Effect of pentaquine in patients with hypertension. *Proc Soc Exp Biol Med* 64:455-458, 1947.
48. FREIS ED, STANTON JR, CULBERTSON JW, et al: The hemodynamic effects of hypotensive drugs in men: I. Veratrum viride. *J Clin Invest* 28:353-368, 1949.
49. FINNERTY Jr FA, FREIS ED: Experimental and clinical evaluation in man of hexamethonium (C6), a new ganglionic blocking agent. *Circulation* 2:828-836, 1950.
50. FREIS ED, ROSE JC, HIGGINS TF, et al: The hemodynamic effects of hypotensive drugs in man. III. 1-hydrazino-phthalazine. *Circulation* 8:199-204, 1953.
51. FREIS ED: Mental depression in hypertensive patients treated for long periods with large doses of reserpine. *N Engl J Med* 251:1006-1008, 1954.
52. FREIS ED, WILSON IM: Potentiating effect of chlorothiazide (Diuril) in combination with antihypertensive agents: preliminary report. *Med Ann DC* 26:468-469, 1957.
53. FREIS ED, PARTENOPE EA, LILLENFIELD LS, et al: A clinical appraisal of pentapyrrolidinium (M&B 2050) in hypertensive patients. *Circulation* 19:540-546, 1954.
54. FREIS ED: Guanethidine. *Prog Cardiovasc Dis* 8:183-191, 1965.
55. FREIS ED: Medical treatment of hypertension. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 40:17-22, 1971.
56. LURIA MH, FREIS ED: Treatment of hypertension with debrisoquin sulphate (Declinax). *Curr Ther Res* 7:289-296, 1965.
57. Lasker Awards. Citations. *JAMA* 218:1008, 1971.

# CONCEITOS ATUAIS NA PRESCRIÇÃO DE TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL PARA A PACIENTE HIPERTENSA

Sandra Balieiro Abrahão

Táís Tinucci

Décio Mion Jr



## INTRODUÇÃO

Na atualidade, ocorre o maior e mais rápido crescimento populacional da história da humanidade, com aumento anual de 88 milhões de pessoas<sup>1</sup>. As Nações Unidas<sup>2</sup> estimam que esse rápido crescimento da população mundial continue nesse ritmo e que por volta de 2025 vivam 8,3 a 8,5 bilhões pessoas no nosso planeta (Fig. 56.1). Projeta-se, no entanto, diminuição nesse crescimento, que se estima estará em 2050 em tomo de 50 milhões/ano (Tabela 56.1).

As projeções de fertilidade para os próximos 150 anos encontram-se na figura 56.1.

Observa-se que o crescimento populacional é extraordinário, mas as mudanças mais dramáticas estão na composição (Tabela 56.2) e na expectativa de vida das populações.

A expectativa de vida está aumentando para ambos os sexos. No entanto, todas as estatísticas disponíveis indicam diferença consistente de vários anos a mais para as mulheres.

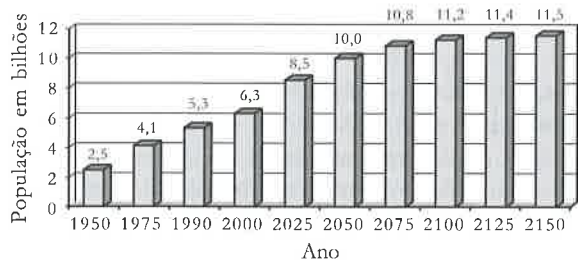


Figura 56.1 – Estimativas e projeções da população mundial entre 1950 e 2150. Crescimento médio da fertilidade<sup>2</sup>.

Tabela 56.1 – Crescimento anual da população mundial<sup>2</sup>.

Ano	Incremento (milhões)
1960	53
1975	76
1990	88
2005	87
2020	84
2035	69
2050	49

Tabela 56.2 – Distribuição regional da população global (% do total) entre 1750 e 2050<sup>2</sup>.

Região	Ano						
	1750	1800	1850	1900	1950	2000	2050
África	13,4	10,9	8,8	8,1	8,9	13,5	21,8
Ásia	63,5	64,9	64,1	57,4	55,7	60,7	58,4
Europa	20,6	20,8	21,9	24,7	21,8	11,8	6,9
América Latina	2,0	2,5	3,0	4,5	6,6	8,5	8,5
América do Norte	0,3	0,7	2,1	5,0	6,6	5,0	3,9
Oceânia	0,3	0,2	0,2	0,4	0,5	0,5	0,5

As estimativas e as projeções globais da expectativa de vida entre 1950 e 2050 encontram-se na tabela 56.3.

Portanto, não é surpreendente que a diferença de expectativa de vida entre os sexos esteja elevando com o aumento da idade.

Tabela 56.3 – Expectativa de vida (anos) ao nascimento no mundo<sup>2</sup>.

Ano	Mulheres	Homens	Diferença entre os sexos
1950	47,8	45,1	2,7
2000	67,8	63,7	4,1
2050	79,3	74,4	4,9

Em 1990, a população mundial era de 5.268 milhões de pessoas e 49,6% eram mulheres; entretanto, para a população de 328 milhões de idosos (acima de 65 anos de idade), 57,9% eram mulheres e, entre os 114 milhões de pessoas acima de 75 anos, 61,4% eram mulheres<sup>2</sup>.

No século XX, cerca de cinco milhões de mulheres americanas atingiram os 50 anos de idade; entretanto, no ano 2000 estima-se que esse número tenha ultrapassado os 50 milhões.

Como a menopausa, última menstruação do ciclo reprodutivo, ocorre em média aos 50 anos e a expectativa de vida, na maioria dos países, está ao redor dos 80 anos, as mulheres estão vivendo um terço de suas vidas no período da pós-menopausa. Define-se climatério como a transição gradual da fase reprodutiva para a não-reprodutiva e menopausa como importante marco na vida da mulher que decorre da falência ovariana natural. Existe a menopausa cirúrgica, após ooforectomia, que pode instalar-se em qualquer faixa etária e cursar com os mesmos sintomas da natural: ondas de calor, cefaléia, dispaurenia, disúria, fadiga, ansiedade, insônia, depressão, irritabilidade, diminuição da memória, da elasticidade da pele e atrofia urogenital.

Ao se prescrever a terapia de reposição hormonal (TRH), deve-se ter como objetivo não só o alívio dos sintomas climatéricos, mas sobretudo a profilaxia e o tratamento da osteoporose, a prevenção de doenças cardiovasculares, a melhora da função cognitiva, podendo-se reduzir o risco e possivelmente retardar o início da doença de Alzheimer<sup>3</sup>. Deve-se pesar os benefícios estabelecidos contra os possíveis riscos documentados, que incluem tromboembolismo venoso e possível aumento do risco de desenvolvimento de câncer de mama após 10 anos de uso. A estrogenoterapia isolada (TRE) está associada a aumento de risco de hiperplasia e/ou câncer de endométrio, sendo, portanto, prescrita a mulheres hysterectomizadas. A associação de estrogênio e de progestogênio, referida como TRH, é prescrita a mulheres com úteros intactos.

O impacto da TRE/TRH sobre a doença cardiovascular, a principal causa de mortalidade e de incapacidade em mulheres, é de grande importância em termos de saúde pública.

## MECANISMO DE AÇÃO DO ESTROGÊNIO NA DOENÇA CARDIOVASCULAR

É sabido que células cardiovasculares, tecidos reprodutivos, ossos, fígado e cérebro expressam receptores alfa e beta de estrogênios. Esses receptores são importantes alvos para estrogênio endógeno, para terapia de reposição estrogênica e para agonistas farmacológicos do estrogênio. Os complexos estrogênio/receptores de estrogênio servem como fatores de transcrição que promovem a expressão dos genes com muitos efeitos vasculares, incluindo regulação do tônus vasomotor e resposta à lesão, que podem ser fatores protetores contra o desenvolvimento de aterosclerose e doenças isquêmicas. Os receptores de estrogênios em outros tecidos, tais como fígado, podem mediar tanto efeitos benéficos (tais como alterações na expressão gênica da apoproteína, que melhora os perfis lipídicos), como efeitos adversos (tais como aumento na expressão gênica das proteínas da coagulação e/ou diminuição das proteínas fibrinolíticas). Dois efeitos vasculares mediados por estrogênio são reconhecidos:

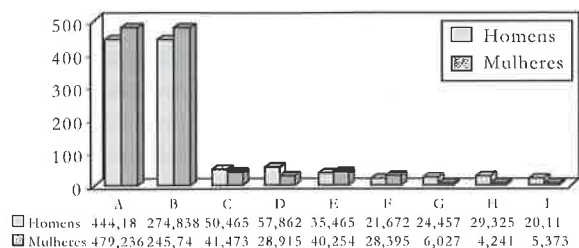
- vasodilatação rápida, transitória, que ocorre minutos após exposição ao estrogênio, independentemente de alterações na expressão gênica<sup>1</sup>. Parece ser devida à ativação da enzima óxido nítrico sintetase endotelial, mediada pelo receptor estrogênico alfa, sem significado fisiológico estabelecido;
- efeitos a longo prazo do estrogênio nos vasos, tais como os relacionados à limitação no desenvolvimento de lesões ateroscleróticas ou lesões vasculares, ocorrem horas a dias após tratamento estrogênico e têm representado as alterações fundamentais na expressão gênica vascular.

É importante salientar que progesterona e outros receptores hormonais também são expressos nos vasos, no entanto seu papel no desenvolvimento da doença cardiovascular não está definido.

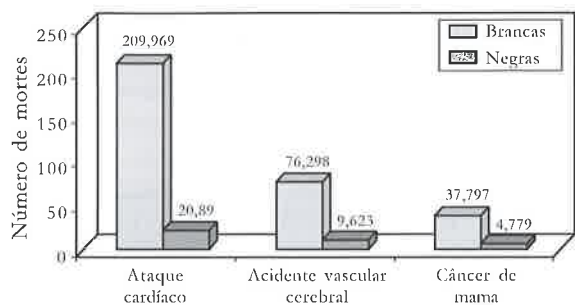
Até o momento, o somatório de efeitos genômicos e não-genômicos de relevância clínica da TRH/TRE não é claro.

## DOENÇAS CARDIOVASCULARES NAS MULHERES

Dados clínicos e epidemiológicos demonstram claramente o que é definido por alguns autores como padrão de dimorfismo sexual no desenvolvimento da doença cardiovascular em humanos<sup>4</sup>. A incidência é baixa em mulheres pré-menopausadas, mas aumenta acentuadamente após a menopausa. É a principal causa de morte nos EUA, com aproximadamente 500.000 mortes por ano (Fig. 56.2). Os



**Figura 56.2** – Causas de mortalidade nos EUA em 1992. Fonte: National Center for Health Statistics and The American Heart Association<sup>3</sup>.



**Figura 56.3** – Mortalidade por ataque cardíaco e acidente vascular cerebral em mulheres brancas e negras nos EUA em 1992. Fonte: National Center for Health Statistics and The American Heart Association<sup>3</sup>.

ataques cardíacos nos EUA matam cinco vezes mais mulheres do que câncer de mama, e acidente vascular cerebral, que é a terceira causa de incapacidade, mata duas vezes mais do que câncer de mama (Fig. 56.3).

A incapacidade devida à doença cardiovascular também é um enorme problema entre as mulheres: 36% das mulheres com 55 e 64 anos com doença coronariana são incapazes, assim como 55% das mulheres acima de 75 anos. Em 1996, o custo estimado nos EUA foi de 151 bilhões de dólares americanos. Mais da metade dos custos de saúde está relacionada à saúde da mulher.

## HIPERTENSÃO EM MULHERES

A hipertensão arterial é o principal fator de risco para doença coronariana e acidente vascular cerebral entre homens e mulheres. Embora quando comparadas a homens, mulheres com idade inferior a 55 anos apresentam tendência à menor prevalência de hipertensão arterial, mulheres entre 55 e 74 anos têm prevalência semelhante, mulheres acima dos 75 anos apresentam prevalência aumentada. Hipertensão arterial é mais prevalente em negros do que em brancos em ambos os sexos. Na tabela 56.4 estão apresentados dados da Associação Médi-

**Tabela 56.4** – Prevalência de hipertensão arterial em adultos com idade superior a 20 anos<sup>5</sup>.

Grupo	Homens (%)	Mulheres (%)
Não-hispânico negro	36,7	36,6
Não-hispânico branco	25,2	20,5
Hispânico	24,2	22,4

ca Americana de prevalência de hipertensão arterial ajustada à idade para homens e mulheres acima de 20 anos<sup>5</sup>.

A prevalência de hipertensão arterial nas mulheres norte-americanas não-hispânicas negras é maior do que nas mulheres hispânicas e nas não-hispânicas brancas entre 30 e 70 anos. Por exemplo, entre 40 e 49 anos de idade, aproximadamente um terço das mulheres não-hispânicas negras tem hipertensão arterial, comparado a 10% entre as mulheres hispânicas e não-hispânicas brancas. Entre 50 e 59 anos, a prevalência nas mulheres negras aumenta para 50%. A prevalência entre mulheres hispânicas e não-hispânicas brancas, no entanto, não atinge 50% até a faixa etária de 60 a 69 anos<sup>6</sup>.

No entanto, se a menopausa isoladamente contribui para o aumento da pressão arterial nas mulheres, é assunto controverso. Não se sabe se o aumento da pressão arterial está relacionado unicamente a diminuição dos níveis de estrogênio e/ou aumento de produção de hormônios pituitários, aumento de peso, resistência à insulina, alteração de função e estrutura endotelial e anatomia vascular, hiperatividade nervosa simpática e/ou combinação de todos esses fatores e influências neuro-hormonais ainda não definidas.

Há, entretanto, importantes aspectos a se considerar quando se trata hipertensão em pacientes na pós-menopausa, entre eles:

1. Qual é a real prevalência de hipertensão arterial entre os diferentes subgrupos e mulheres na pós-menopausa?
2. Como a hipertensão arterial nessas mulheres foi tratada na década de 1990 e como esse tratamento corresponde às atuais recomendações e consensos internacionais e nacionais?
3. Como controlar adequadamente a pressão arterial em mulheres na pós-menopausa?

O Women's Health Initiative é um estudo multicêntrico, atualmente sendo conduzido em 40 centros nos EUA, que avalia mulheres entre 50 e 79 anos de idade e consiste de um braço de estudos clínicos e um braço de estudo observacional<sup>7</sup>.

Os estudos clínicos testam três intervenções: a) terapia de reposição hormonal; b) dieta pobre em gordura; e c) suplementos vitamínico e de cálcio em múltiplos desfechos: doença cardiovascular, câncer e fraturas osteoporóticas.



O estudo observacional conduzido em paralelo é um estudo de coorte a longo prazo para identificar e registrar o impacto dos fatores biológicos, bioquímicos, genéticos e estilo de vida sobre o risco de doença cardiovascular, câncer, osteoporose e outros eventos de saúde importantes. Os dados basais publicados recentemente<sup>7</sup> foram obtidos de 98.705 mulheres (43.427 nos estudos clínicos e 55.278 no estudo observacional, entre setembro de 1993 e fins de fevereiro de 1997). Essa amostra foi constituída por 84% de mulheres brancas, 9% de negras, 3% hispânicas predominantemente mexicanas e 4% de outras. Quarenta por cento tinham idade entre 50 e 59 anos, 40% entre 60 e 69 anos e 20% entre 70 e 79 anos. Cinquenta por cento nunca fumaram e só 7% eram atuais tabagistas. Quarenta e dois por cento eram atuais usuárias de hormônios e 46% eram obesas (índice de massa corpórea – IMC – superior a 27,3kg/m<sup>2</sup>).

A prevalência de hipertensão arterial na amostra total foi de 37,8% (Tabelas 56.5 e 56.6). No entanto, variou segundo subgrupos de acordo com a faixa etária, etnia, peso, consumo de álcool, atividade física, uso de TRH, co-morbidades e história familiar de infarto agudo do miocárdio (Tabelas 56.7 e 56.8).

**Tabela 56.5** – Prevalência de hipertensão arterial entre as mulheres no estudo Women's Health Initiative<sup>7</sup>.

	N (%)
Normotensas	58,1
HAS não confirmada	4
HAS	37,8
Relato próprio, confirmada com medicamento	36,1
PA elevada	35,7
Ambos	28,2
HAS tratada	
Não	34,8
Sim	64,3
HAS controlada	
Não	63,9
Sim	36,1

**Tabela 56.6** – Prevalência de elevação de pressão arterial sistólica isolada entre as mulheres no estudo Women's Health Initiative<sup>7</sup>.

	%
PAD < 90 e PAS ≥ 140mmHg	
Não	82,6
Sim	17,4
PAD < 90 e 140 ≤ PAS < 160mmHg	
Não	85,7
Sim	14,3
PAD < 90 e PAS ≥ 160mmHg	
Não	97
Sim	3,0

De maneira geral, os dados dessa amostra aproximam-se dos dados da Associação Médica Americana, ou seja, mulheres entre 70 e 79 anos de idade apresentam taxa de prevalência (53,4%) duas vezes à das mulheres entre 50 e 59 anos (26,7%). Ainda quanto à etnia, a prevalência foi maior nas mulheres negras do que nas brancas ou hispânicas, 59,3% *versus* 35,5% brancas e 33,4% nas hispânicas. Foi também maior nos níveis socioeconômicos mais baixos, menor nível educacional e níveis salariais.

**Tabela 56.7** – Fatores associados às diferentes taxas de prevalência entre as mulheres no estudo Women's Health Initiative<sup>7</sup>.

Idade (anos)	(%)
50-59	26,7
60-69	41,0
70-79	53,4
Raça/etnia	
Negras	59,3
Branças não-hispânicas	35,5
Asiáticas	43,8
Hispânicas	33,4
Outras	42
Peso	
BMI > 27,3	48
Fumantes	49,6
Não-fumantes	40,3
BMI ≤ 27,3	29,3
(fumantes = não-fumantes)	

**Tabela 56.8** – Fatores associados às diferentes taxas de prevalência entre as mulheres no estudo Women's Health Initiative<sup>7</sup>.

Consumo de álcool	(%)	Co-morbidades	(%)
Não-etilistas	46,2	<i>Diabetes mellitus</i>	
1-7 consumos/semana	31,6	Não	36,2
> 7 consumos/semana	35,6	IDDM	69,8
		NIDDM	63,5
Atividade física		IM	
Nenhuma	45,3	Não	37,3
≤ 2 sessões/semana	35,4	Sim	62,2
> 4 sessões/semana	31	IC	
		Não	37,7
THR		Sim	62,2
Nunca usaram	40,5	AVC	
Ex-usuárias	39,8	Não	37,5
Usuárias atuais	34,9	Sim	66,4
História familiar de IM			
Não	34,3		
Sim	40,6		

IM = infarto do miocárdio; IDDM = *diabetes mellitus* insulino-dependente; NIDDM = *diabetes mellitus* não-insulino-dependente; AVC = acidente vascular cerebral.

Quanto ao uso de TRH/TRE, os dados da amostra demonstraram menor prevalência de hipertensão arterial entre as atuais usuárias de hormônios (34,9%) do que entre as mulheres que nunca usaram preparações hormonais (40,5%). No entanto, porque as usuárias atuais eram mais jovens (60,8 *versus* 63,5 anos) e mais magras (IMC 26,9 *versus* 28,8kg/m<sup>2</sup>), viéses podem ter influenciado os achados dessa análise bivariada. Quando idade, IMC e relação quadril-cintura foram incluídos em uma análise de regressão logística, que também foi ajustada para educação, tabagismo, consumo de álcool, atividade física, níveis altos de colesterol, diabetes, condições co-mórbidas, o uso atual de hormônios esteve associado à maior probabilidade de existência de hipertensão.

O segundo ponto importante a considerar é o padrão de tratamento na década de 1990. No Women's Health Initiative, 64% das hipertensas eram tratadas farmacologicamente; essa taxa é similar às taxas de tratamento encontradas no NHANES<sup>6</sup>.

No entanto, observa-se que o tratamento utilizado na maioria dos casos não corresponde às atuais recomendações e consensos. Por exemplo, 16% das hipertensas tratadas no Women's Health Initiative utilizavam como monoterapia antagonistas dos canais de cálcio e 9% betabloqueadores; diuréticos e inibidores da enzima conversora da angiotensina eram usados por aproximadamente 14,5% das mulheres tratadas. Os consensos vigentes à época, determinados pelo JNCV<sup>8</sup> e JNC VI<sup>9</sup>, recomendavam o uso de diuréticos e betabloqueadores na hipertensão não complicada.

O terceiro ponto a considerar é o controle da hipertensão em mulheres na pós-menopausa. Embora 64% das hipertensas do Women's Health Initiative estivessem em tratamento, apenas um terço apresentava pressão arterial controlada. Há várias explicações, mas os autores do estudo<sup>7</sup> concluem que o controle inadequado dos níveis pressóricos não pode ser explicado por falta de acesso à medicação, mas porque os médicos não tratam a hipertensão arterial de maneira suficientemente agressiva. Nas recomendações do JNC, os níveis de pressão arterial desejáveis são os mesmos, independentemente da idade.

### **MENOPAUSA, TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL E DOENÇA CARDIOVASCULAR**

Avaliações experimentais e metanálise de estudos observacionais mostraram redução de 50% no risco de doença cardiovascular em mulheres pós-menopausadas em uso de TRH<sup>10</sup>. Entretanto, todos os estudos clínicos têm em comum sérias limitações, por apresentarem importantes viéses de seleção:

mulheres em uso de TRH tendem a ser mais saudáveis, mais bem educadas, mais atentas e aderentes a estratégias de mudanças de estilo de vida, para reduzir os riscos para doença cardiovascular e para ter melhores cuidados com sua saúde.

Nachtigall et al.<sup>11</sup> avaliaram pequeno número de casos e constataram efeito protetor expressivo da estrogenerapia contra a doença cardíaca isquêmica.

O estudo Postmenopausal Estrogen/Progestogen Interventions (PEPI) Trial<sup>12</sup> é prospectivo, randômico, duplo-cego, controlado com placebo, patrocinado pelos US National Institutes of Health, que avaliou as diferenças entre placebo, estrogênio não-oposto (isolado), estrogênio/progestogênio sobre fatores de risco selecionados para doença cardiovascular em mulheres pós-menopausadas saudáveis. Os objetivos primários foram pressão arterial sistólica, HDL-colesterol, insulina sérica e fibrinogênio.

Após três anos de seguimento, o estrogênio isolado, e em combinação com progestogênio, aumentou níveis de HDL, diminuiu LDL e fibrinogênio. O PEPI trial não examinou estradiol oral ou preparações transdérmicas.

No PEPI trial, houve elevação dos níveis de pressão arterial sistólica paralela ao aumento de peso em todos os grupos de tratamento; a pressão arterial diastólica manteve-se nos mesmos níveis pré-tratamento.

A ausência de efeito do tratamento sobre os níveis pressóricos nessas mulheres normotensas é consistente com relatos anteriores de que TRH não altera a pressão arterial em mulheres pós-menopausadas com hipertensão<sup>13-15</sup>.

Os resultados do PEPI trial fornecem forte evidência de que estrogênio isolado ou associado a progestogênio têm efeito cardioprotetor em mulheres pós-menopausadas, particularmente naquelas com doença coronariana preexistente ou com alto risco para desenvolver doença coronariana.

O estudo Heart and Estrogen/Progestin Replacement (HERS)<sup>16</sup> foi especificamente desenhado para testar a hipótese de que o tratamento com estrogênios conjugados equínos, 0,625mg/dia, com acetato de medroxiprogesterona, 2,5mg/dia, reduziriam a incidência combinada de morte por infarto do miocárdio e morte por doença coronariana, comparado a placebo em mulheres com história anterior de infarto do miocárdio, revascularização coronariana ou com evidência angiográfica de doença coronariana. Esse foi o primeiro estudo clínico de grande escala, randômico, de TRH para a prevenção de doença coronariana em mulheres pós-menopausadas.

Após 4,1 anos de seguimento, não houve diferença significativa nos objetivos primários entre os dois grupos. Numerosas explicações foram propostas para a falta de efeito da TRH no estudo HERS, e

essas incluem duração inadequada de seguimento, reações adversas do progestogênio utilizado (medroxiprogesterona), efeito bidirecional do estrogênio utilizado (risco a curto e benefício a longo prazo), idade alta da população estudada (média: 66,7 anos), preparação hormonal não adequada (conjugados eqüinos), acaso etc. No entanto, apenas os dados de seguimento a longo prazo da coorte do estudo HERS poderão fornecer informações adicionais sobre o papel da TRH na prevenção secundária.

O Estrogen Replacement and Atherosclerosis (ERA) foi o primeiro estudo randômico angiográfico a testar o efeito da TRH na progressão da aterosclerose em mulheres pós-menopausadas com estenose coronariana documentada e não demonstrou benefício da combinação de conjugados eqüinos + acetato de medroxiprogesterona sobre a progressão da doença<sup>17</sup>.

A generalização desses achados tem sido questionada, devido a relevância dos objetivos angiográficos, esquema terapêutico utilizado, idade avançada das pacientes (média: 65,8 anos) e tempo entre menopausa e início de TRH (média: 23,1 anos).

Embora estudos observacionais anteriores usando objetivos angiográficos tenham demonstrado associação inversa consistente entre o uso de TRH e a extensão de aterosclerose coronariana, eles não eram nem prospectivos, nem randômicos.

Estudos angiográficos prospectivos em andamento (Quadro 56.1) fornecerão dados adicionais sobre o efeito da TRH sobre a progressão da doença coronariana.

Tem sido sugerido que os resultados dos estudos de prevenção secundária podem não se aplicar a mulheres mais jovens; entretanto, é menos comum que eventos cardiovasculares ocorram antes dos 60 anos em mulheres. Também é possível que regimes terapêuticos de ERT/TRH diferentes dos testados (doses menores, diferentes preparações

hormonais de estrogênio e progestogênio, ou diferentes vias de administração) possam ser benéficos para a prevenção secundária da doença coronariana. Também existe a hipótese de que, se a TRH for iniciada precocemente após a menopausa, existe a possibilidade de prevenir o desenvolvimento da doença coronariana mais facilmente do que prevenir sua progressão uma vez estabelecida<sup>18</sup>.

## CONCLUSÕES

### TRH E HAS

1. É importante notar que aproximadamente dois terços das mulheres hipertensas pós-menopausadas, que apresentam maior risco para acidente vascular cerebral e eventos cardiovasculares, não apresentam pressão arterial adequadamente controlada, ou porque não estão sob tratamento farmacológico, ou porque, apesar do tratamento farmacológico, seus níveis pressóricos ainda se mantêm elevados.
2. As recomendações para o tratamento farmacológico da hipertensão determinadas pelo JNC<sup>18</sup> não estão sendo adequadamente seguidas nesse grupo no que diz respeito aos níveis pressóricos desejáveis.
3. A questão sobre quais as classes de agentes anti-hipertensivos a serem recomendados para mulheres pós-menopausadas para maior benefício ainda não está esclarecida.
4. Embora não existam estudos definitivos a respeito, a maioria dos dados disponíveis demonstra que a TRH não altera a pressão arterial em mulheres pós-menopausadas com hipertensão.

### TRH E DOENÇA CORONARIANA\*

#### Prevenção primária

1. Não há recomendações clínicas estabelecidas.
2. Há dados insuficientes para sugerir que a TRH possa ser iniciada exclusivamente para prevenção primária da doença coronariana.

Início e continuidade da TRH devem ser baseados em benefícios e riscos não-coronarianos estabelecidos, benefícios e riscos possíveis coronarianos e preferências das pacientes.

#### Prevenção secundária

1. TRH não deve ser iniciada para prevenção secundária.

\* A maioria dos dados disponíveis que suportam as recomendações clínicas é baseada em doses-padrão de estrogênios conjugados/acetato de medroxiprogesterona.

**Quadro 56.1** – Estudos de TRH e doença coronariana em andamento.

#### Estudos angiográficos

Estrogen and Bypass graft Atherosclerosis Regression Trial (EAGER)

Women's Lipid Lowering Heart Atherosclerosis Trial (WELHART)

Women's Atherosclerosis Vitamin/Estrogen Trial (WAVE)

#### Prevenção primária

Women's Health Initiative (WHI)

Women's International Study of long duration estrogen after Menopause (WISDON)

#### Prevenção secundária

HERS Follow us Study

Estrogen in the Prevention of Reinfarction Trial (ESPRIT)

2. A decisão de continuar ou descontinuar TRH em mulheres com doença coronariana que estejam sob TRH a longo prazo deve ser baseada em benefícios e riscos não-coronarianos e preferências das pacientes.
3. Se uma mulher desenvolve evento coronariano agudo ou é imobilizada sob uso de TRH, é prudente considerar profilaxia de tromboembolismo venoso associado à imobilização. O reinício da TRH deve ser baseado em benefícios e riscos não-coronarianos estabelecidos e preferências das pacientes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MENDELSON ME, KARAS RH: The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 340:1801-1811, 1999.
2. United Nations Department for Economic and Social Information and Policy Analysis, Population Division. World Population Prospects: The 1994 revision. *Doc ST/ESA/SER/A/145*. New York: United Nations, 1995.
3. American Heart Association. Heart and Stroke Facts: Statistical Update. Dallas, Tex: American Heart Association, 2001.
4. GODSLAND IF, WYNN V, CROOK D, et al: Sex, plasma lipoproteins and atherosclerosis: prevailing assumptions and outstanding questions. *Am Heart J* 114:1467-1503, 1987.
5. 2000 Heart and Stroke Statistical Update American Heart Association, Dallas, Texas.
6. BURT VL, WHELTON P, ROCELLA EJ, et al: Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991.
7. WASSERTHEIL-SMOLLER S, ANDERSON G, PSATY BM, et al: Hypertension and its treatment in postmenopausal women - Baseline data from the Women's Health Initiative. *Hypertension* 36:780-789, 2000.
8. The Fifth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of Hypertension: JNC V. *Arch Intern Med* 153:154-183, 1993.
9. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The sixth Report of the Joint National Committee. *Arch Intern Med* 157:2413-2446, 1997.
10. GRADY D, RUBIN SM, PERITTI DB, et al: Hormone therapy prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 117:1016-1037, 1992.
11. NACHTIGALL LE, NACHTIGALL RH, NACHTIGALL RD, BECKMAN EM: Estrogen replacement therapy II: a prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. *Obstet Gynecol* 54:74-79, 1979.
12. PEPI Trial Writing Group: Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 3:199-208, 1995.
13. NABULSI AA, FOLSOM AR, WHITE A, et al: Association of hormone replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *N Engl J Med* 328:1069-1075, 1993.
14. WALSH BW, SCHIFF I, ROSNER B, et al: Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 325:1196-1204, 1991.
15. PFEIFFER RI, KUROSAKI TT, CHARLTON SK: Estrogen use and blood pressure in later life. *Am J Epidemiol* 110:469-478, 1979.
16. HULLEY S, GRADY D, BUSH T, et al: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 280:605-613, 1998.
17. PETITTI DB: Hormone replacement therapy and heart disease prevention: experimentation trumps observation (editorial). *JAMA* 280:650-652, 1998.
18. MOSCA L, COLLINS P, HERRINGTON DM, et al: Hormone replacement therapy and cardiovascular disease - A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association. *Circulation* 104:499-503, 2001.

# HORMÔNIOS SEXUAIS FEMININOS, HIPERTENSÃO ARTERIAL E RISCO CARDIOVASCULAR

Giuliana Patriarca  
Joel Cláudio Heimann



## INTRODUÇÃO

O objetivo deste capítulo é apresentar uma revisão atualizada da literatura pertinente sobre a interação existente entre os hormônios sexuais femininos, hipertensão arterial e risco cardiovascular.

Com o avanço das pesquisas no campo da fisiologia e da fisiopatologia hormonal feminina, muita discussão tem sido gerada com relação aos possíveis efeitos benéficos dos hormônios sexuais femininos no que diz respeito às doenças cardiovasculares, que acometem um grande número de indivíduos de ambos os sexos.

Serão abordados vários aspectos relacionados aos hormônios sexuais femininos, sua importância como terapêutica de reposição hormonal em mulheres que já atingiram a menopausa, as vantagens e as desvantagens do seu uso no dia-a-dia da mulher e os mecanismos envolvidos na possível proteção cardiovascular.

## OS HORMÔNIOS SEXUAIS FEMININOS

Antes de tentar entender o papel dos hormônios sexuais femininos na proteção cardiovascular, é importante que entendamos as bases moleculares desde a sua síntese até a sua ação no órgão-alvo.

Inúmeros são os hormônios que no sexo feminino têm importantes funções que envolvem concepção, determinação do sexo e desenvolvimento fetal, nascimento, crescimento, puberdade, fertilidade e finalmente menopausa, ilustrando a complexidade desse sistema altamente diferenciado.

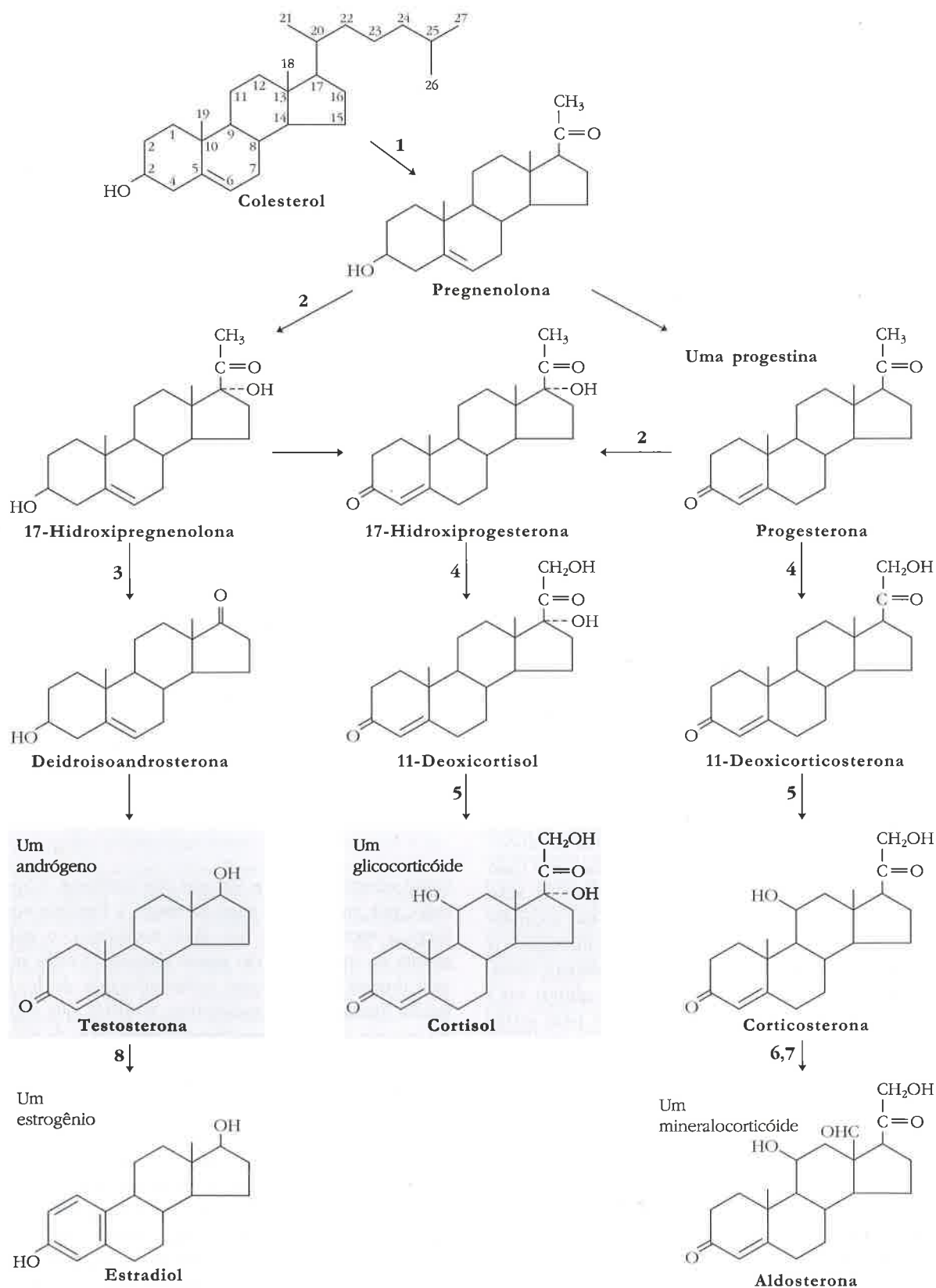
Os principais hormônios ovarianos são os estrogênios e a progesterona, responsáveis por numerosos efeitos. Os estrogênios promovem, principalmente, a proliferação e o crescimento de células específicas no organismo e são responsáveis pelo aparecimento da maioria das características sexuais secundárias da mulher. Por outro lado, a progesterona está implicada quase que inteiramente com o preparo final do útero para a gestação e dos seios para a lactação<sup>1</sup>.

As bases da biossíntese dos hormônios sexuais femininos, bem como a biotransformação e seus receptores já foram bem caracterizados.

A síntese dos estrogênios ocorre principalmente nos ovários (folículo e corpo lúteo) a partir do colesterol ou da acetilcoenzima A. O colesterol é transformado por hidroxilação inicialmente em pregnenolona. A pregnenolona poderá sofrer diferentes ações enzimáticas e ser transformada em progesterona e deidroepiandrosterona. A seguir, a deidroepiandrosterona é transformada em androstenediona, testosterona e finalmente em estradiol (Fig. 57.1).

Os principais estrógenos sintetizados são o 17-beta-estradiol, a estrona e o estriol. A potência do 17-beta-estradiol é 12 vezes maior que a da estrona e 80 vezes maior que a do estriol. Por esse motivo, o 17-beta-estradiol é considerado o principal estrogênio<sup>1</sup>.

O fígado conjuga os estrogênios para formar glucuronetos e sulfatos, e cerca de um quinto desses produtos conjugados é excretado na bile, enquanto a maior parte é excretada pela urina. Além



**Figura 57.1** – Esquema simplificado da biossíntese dos esteróides. As enzimas envolvidas são: 1. enzima clivadora da cadeia lateral de colesterol; 2. C17-hidroxilase; 3. C17 e C20-liase; 4. C21-hidroxilase; 5. 11- $\beta$ -hidroxilase; 6. C18-hidroxilase; 7. 18-hidroxisteróide-oxidase; e 8. aromatase. Adaptado de Voet et al.<sup>2</sup>

disso, o fígado transforma os mais potentes estrogênios em estriol, a forma menos ativa de estrogênios, desempenhando, dessa forma, um importante papel na remoção deste hormônio da circulação.

A forma ativa da grande maioria dos hormônios é liberada da glândula endócrina e transportada pela circulação para vários tecidos-alvo. O tecido-alvo é definido como aquele que possui o receptor específico e permite o acúmulo do esteróide no órgão-alvo contra um gradiente de concentração, permitindo a ocorrência de uma resposta biológica. Dessa maneira, o que vai determinar a resposta biológica é a concentração do hormônio na circulação. A concentração do hormônio no plasma, a qualquer momento, dependerá de três fatores: a parcela de hormônio sintetizada e que entra no compartimento celular; a parcela de esteróide que é metabolizada e inativada por catabolismo e removida dos compartimentos celulares; e a força de ligação do esteróide com a proteína carreadora.

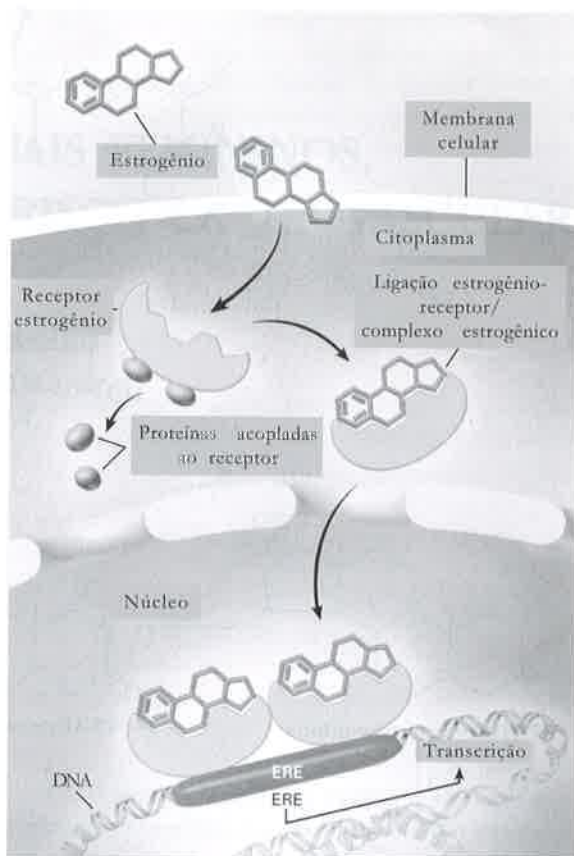
Acredita-se que os estrogênios, assim como outros esteróides, agem principalmente como reguladores da expressão dos genes. Eles se ligam a um receptor presente no núcleo, que é altamente homólogo a receptores para os outros hormônios esteróides. Os receptores estrogênicos são encontrados no trato reprodutivo, na hipófise, no hipotálamo, nos ossos, no fígado e em vários outros tecidos. O receptor, ativado pela ligação com o estrogênio, interage com seqüências nucleotídicas específicas denominadas elementos de resposta estrogênica (ERE), presentes nos genes-alvo (Fig. 57.2). Esta interação aumenta a transcrição dos genes regulados pelos hormônios.

Os estrogênios têm inúmeras ações metabólicas nos seres humanos e em animais. Não está claro em todos os casos se os efeitos resultam de ação direta em alguns tecidos e órgãos ou são secundários às suas ações em outros locais. Entretanto, já está claro que muitos tecidos não-reprodutivos (osso, endotélio, coração, sistema nervoso central etc.) expressam níveis baixos de receptores para estrogênios. Sendo assim, vários efeitos metabólicos dos estrogênios podem resultar diretamente de eventos mediados por receptores nesses órgãos.

## MENSTRUACÃO

Durante o amadurecimento sexual feminino, os estrogênios são responsáveis pelas alterações que ocorrem durante a puberdade e pela determinação das características sexuais secundárias.

Durante o ciclo sexual, as alterações ovarianas dependem totalmente dos hormônios gonadotróficos secretados pela hipófise anterior. Os ovários, quando não estimulados, permanecem inativos,



**Figura 57.2** – Quando a molécula de estrogênio se liga ao receptor, ele se dissocia das chaperonas citoplasmáticas (as proteínas associadas ao receptor). O complexo hormônio-receptor então se move para o núcleo, no qual se liga ao DNA e inicia a transcrição. O complexo formado liga-se ao elemento responsivo ao estrogênio (ERE) por meio de um domínio específico do receptor que estimula a transcrição. Adaptado de Gruber et al.<sup>50</sup>

como ocorre durante a infância das mulheres. Contudo, por volta dos 8 anos de idade, a hipófise começa a secretar cada vez mais hormônio, o que resulta no início do ciclo sexual mensal. O ciclo sexual mensal ou menstrual sofre influência do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), que atua no sistema vascular hipotalâmico-hipofisário de forma intermitente, agindo como um relógio. Ao interagir com seu receptor, o GnRH provoca a liberação do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo-estimulante (FSH) na hipófise anterior. Essas gonadotrofinas atuam sobre os folículos de Graaf no ovário. A natureza intermitente, pulsátil, da liberação hormonal é essencial para a manutenção dos ciclos ovulatórios normais, já que a infusão constante de GnRH resulta em cessação da liberação de LH e FSH com diminuição da produção de estradiol. No dia zero do ciclo menstrual, a liberação pulsátil de LH e FSH estimula o amadurecimento dos folículos de Graaf, que, por sua vez, secretam es-

trógenos. Os efeitos do estrogênio na hipófise, nesse momento, são inibitórios, isto é, provocam redução na produção de LH e FSH. No meio do ciclo, um grupo de interações regulatórias ocorre. O estradiol sérico eleva-se por cerca de 36 horas. Essa elevação sustentada de estrogênio não mais inibe a liberação de gonadotrofinas, mas exerce um breve *feedback* positivo na hipófise para dar início ao pico pré-ovulatório do LH e FSH. Esse surto de gonadotrofinas estimula a rotura folicular em um ou dois dias. O folículo ovariano transforma-se em corpo lúteo, que produz grandes quantidades de progesterona e de estrogênio sob influência do LH durante a segunda metade do ciclo. A não manutenção dos níveis de progesterona faz com que o corpo lúteo regride e assim a menstruação ocorre. Todo o sistema se reajusta e um novo ciclo recomeça.

Atualmente, com o avanço de pesquisas, tornou-se importante também a identificação das fases do ciclo estral em animais de experimentação. As fases do ciclo na rata e no camundongo fêmea estão muito bem caracterizadas. Elas possuem quatro diferentes fases, caracterizadas pelo diestro, metaestro, pró-estro e estro. O ciclo estral na rata dura de quatro a cinco dias e corresponde ao ciclo de 28 dias na mulher.

## GESTAÇÃO

As alterações que ocorrem durante a gestação são marcantes. Alguns hormônios esteróides são gerados especificamente durante a gravidez. O padrão de produção, entretanto, altera-se no decorrer do período gestacional, com o crescimento e o desenvolvimento do feto. A partir da 12<sup>a</sup> semana após a concepção, a principal fonte de progesterona e estrogênio é o corpo lúteo. Tanto a placenta quanto o corpo lúteo produzem progesterona em resposta ao estímulo do hCG (gonadotrofina coriônica humana). A mulher grávida no terço final da gestação produz diariamente cerca de 300mg de progesterona, 15-20mg de 17-beta-estradiol e 50-100mg de estriol, além de outros hormônios. Além disso, tem uma grande produção de somatotrofina e gonadotrofina coriônicas. Ocorrem também níveis circulantes aumentados de angiotensinas e renina.

## MENOPAUSA

A menopausa é definida como o cessar da ovulação. Esse processo ocorre nas mulheres entre os 40 e 50 anos devido ao término de utilização de folículos ovarianos, cuja quantidade é prefixada durante a vida fetal. A cada mês de ovulação, alguns folículos sofrem atresia e, normalmente, apenas um deles amadurece, tornando-se um óvulo. Portanto, em determinado momento, a partir da quarta década

de idade, não existem mais folículos viáveis para dar continuidade a esse fenômeno cíclico. As conseqüências do cessar ovulatório são inúmeras e a variedade dos problemas médicos que podem desenvolver-se depende da variabilidade biológica de cada indivíduo. Na mulher menopausada, as quantidades de FSH e LH circulantes permanecem elevadas pelo resto da vida. O ovário da mulher menopausada não está totalmente destituído da habilidade de secretar esteróides, mas os níveis de produção estão bastante diminuídos em comparação a uma mulher jovem em idade fértil. Na mulher menopausada, a maior parte do estrogênio circulante é a estrona, que é um estrogênio com menor potência<sup>4,5</sup>.

## OUTROS EFEITOS DOS ESTROGÊNIOS

No tecido ósseo, o estrogênio bloqueia a reabsorção e aumenta o depósito de cálcio. Nas mulheres jovens, o amadurecimento sexual é responsável pelo fechamento epifisário.

Os estrogênios têm muitos efeitos no metabolismo lipídico. Eles elevam os triacilgliceróis séricos e reduzem o colesterol total sérico, efeito esse pouco intenso. No entanto, acredita-se que duas das ações mais importantes dos estrogênios sejam o aumento do HDL (lipoproteína de alta densidade) e a diminuição do LDL (lipoproteína de baixa densidade). O estrogênio também parece diminuir um pouco a glicose e a insulina circulantes no jejum<sup>6</sup>, mas não parece ter importantes efeitos no metabolismo de carboidratos. O estrogênio também atua sobre a coagulação, o sistema fibrinolítico, o sistema antioxidante e a produção de outras moléculas vasoativas, como o óxido nítrico e as prostaglandinas. Após a menopausa, a ausência ou a redução desses efeitos pode estar associada ao desenvolvimento de doença vascular. Uma outra ação dos estrogênios, já retromencionada, e que pode estar associada a complicações cardiovasculares na ausência do hormônio e sobre o metabolismo de lípidos. Os estrogênios estimulam a expressão de genes de proteínas hepáticas com repercussão sobre a concentração de lipoproteínas circulantes. Muitos estudos, dentre eles o PEPI Trial<sup>7</sup>, documentaram que a terapia com estrogênio em mulheres após a menopausa diminuiu o colesterol total e o LDL e aumentou as concentrações sanguíneas de HDL e de triacilgliceróis. Como já foi mencionado, o estrogênio ativa a expressão hepática de genes de fatores da coagulação e proteínas fibrinolíticas. Por isso, o tratamento substitutivo com estrogênio diminui as concentrações plasmáticas de fibrinogênio, assim como de outras proteínas envolvidas na coagulação, o que pode ser um fator protetor para doenças cardiovasculares (Fig. 57.3).



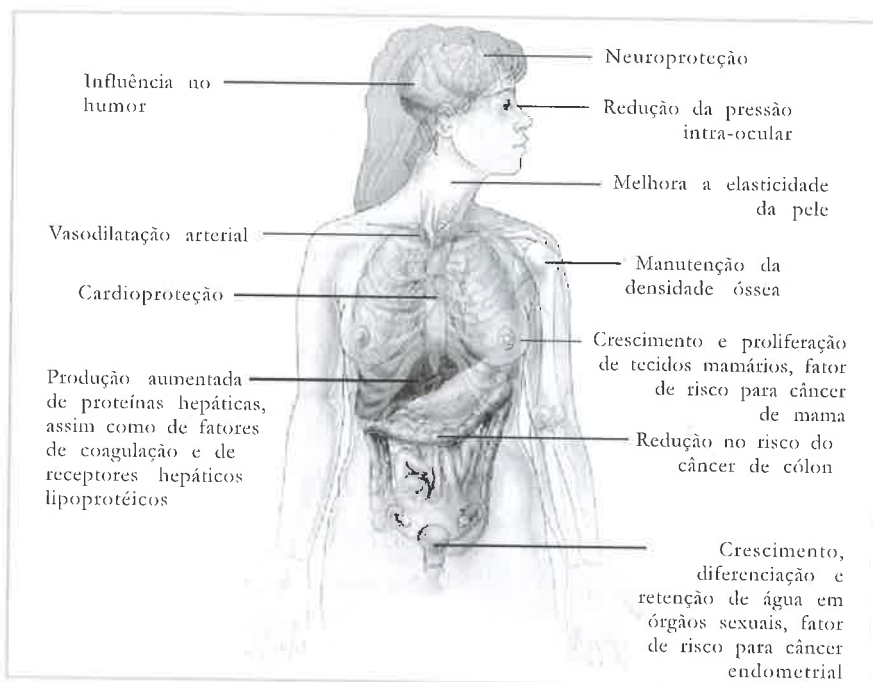


Figura 57.3 – Efeitos dos estrogênios em diferentes órgãos. Adaptado de Gruber et al.<sup>50</sup>

### Efeitos antioxidantes

O 17-beta-estradiol possui um efeito antioxidante que foi verificado em experimentos realizados *in vitro*, no entanto, alguns de seus metabólitos apresentam efeitos antioxidantes e outros até mesmo ações pró-oxidantes<sup>8</sup>. Concentrações de estradiol próximas das do fisiológico podem inibir a oxidação *ex vivo* de LDL no plasma<sup>9,10</sup>. Ainda resta esclarecer se os efeitos antioxidantes do estradiol *in vitro* são fisiologicamente importantes, pois em muitos estudos foram utilizadas grandes concentrações de estrogênio. Esse efeito antioxidante pode ser devido a uma ligação com um receptor, o que resulta em expressão de genes para enzimas que regulam a produção e a degradação local de ânion superóxido<sup>11</sup>.

### Efeitos diretos nas células e tecidos vasculares: rápidos, não-genômicos

Em vasos sanguíneos normais, o endotélio, em resposta a diferentes estímulos, libera óxido nítrico (NO) provocando vasodilatação. Em vasos com alterações morfofuncionais, a liberação de NO está reduzida e os mesmos estímulos provocam a contração da musculatura lisa e paradoxalmente vasoconstrição<sup>12</sup>. Os estrogênios podem provocar a vasodilatação a curto prazo, tanto por mecanismos dependentes como independentes do endotélio. Esses efeitos rápidos parecem não envolver altera-

ções na expressão dos seus genes. Um dos mecanismos que explica esse efeito vasodilatador rápido é o efeito do NO.

### Efeito na liberação e/ou síntese de óxido nítrico

O endotélio normal secreta NO, o qual relaxa a musculatura lisa e inibe a agregação plaquetária<sup>12</sup>. Em cultura de células endoteliais, concentrações fisiológicas de estrogênio provocam rápida liberação de NO sem alteração na expressão do seu gene<sup>13-15</sup>. Ainda não se sabe se esse efeito do estrogênio ocorre sobre um dos seus dois receptores nucleares já identificados ou se ocorre sobre algum receptor na superfície celular que ainda não foi identificado. A existência de receptores de membrana de ação rápida para hormônios esteróides, tanto em células vasculares ou não, tem sido sugerida<sup>16,17</sup>, mas nenhum novo receptor foi isolado ou clonado até o presente momento. Alternativamente, o rápido efeito do estrogênio na célula vascular pode ser mediado por um dos receptores conhecidos, que pode ter migrado para a membrana plasmática e, quando estimulado, o efeito final é a síntese de NO. Essa hipótese é consistente com observações de que a liberação de NO sintase induzida pelo estrogênio nas células endoteliais foi bloqueada por antagonistas de receptores específicos para estrogênio<sup>14,15</sup>. É conhecido também que o receptor alfa para estrogênio pode ativar diretamente a NO sintase endotelial<sup>15</sup>.

## Efeito sobre a transcrição gênica

Além dessa ação rápida, o estrogênio também atua na regulação da expressão de vários genes. Por exemplo, ele pode aumentar a expressão da ciclooxigenase e da NO sintase, com conseqüente aumento da síntese de prostaciclina e NO<sup>18,19</sup>.

## ESTROGÊNIO, PROGESTERONA E RISCO CARDIOVASCULAR

Os estrogênios estão entre os fármacos mais comumente prescritos nos EUA, Europa etc. Os dois principais usos são como componentes dos anticoncepcionais orais combinados e como terapia de reposição hormonal. Uma baixa relação entre risco e benefício é o principal argumento a favor do uso de estrogênios para tratamento substitutivo, pois são eficazes sob diversos aspectos. São várias as indicações do uso de terapia de reposição hormonal em mulheres menopausadas, dentre elas estão a prevenção do tratamento da osteoporose, dos sinais vasomotores mais conhecidos como fogachos e da doença cardiovascular.

No passado, o tratamento da osteoporose, dos sinais vasomotores e de outros sintomas associados à menopausa eram considerados os principais benefícios da terapia de reposição hormonal. Entretanto, hoje se sabe que nos EUA a principal causa de morte em mulheres com idade superior a 65 anos é a doença cardiovascular e, sobretudo, o infarto do miocárdio. Com base no aumento da doença cardiovascular em mulheres após a menopausa, a menor incidência de infartos do miocárdio em mulheres antes da menopausa em relação aos homens de mesma idade e estudos epidemiológicos que evidenciaram redução na doença coronariana nas mulheres após a menopausa que tomavam estrogênios, aceita-se agora que esse hormônio traz um grande benefício à saúde cardiovascular. Por isso, durante os anos 1990, passou a ser rotina o uso de terapia de reposição hormonal para a prevenção de doenças cardiovasculares. Diversos estudos observacionais dão suporte ao efeito redutor dos estrogênios sobre o risco cardiovascular em cerca de 35 a 50%<sup>6,20-23</sup>.

Um outro benefício decorrente do tratamento substitutivo com estrogênios é a repercussão sobre a pressão arterial. Patriarca et al.<sup>24</sup> verificaram o efeito hipotensor do estrogênio em ratas espontaneamente hipertensas (SHR). Ratas ovariectomizadas aumentaram a pressão arterial, e o tratamento com 17-beta-estradiol reduziu a pressão arterial para os valores basais. Além dessa ação direta dos hormônios sexuais femininos, foi demonstrado em mulheres que o estrogênio aumenta a transcrição do mRNA da enzima óxido NO sintase endotelial<sup>25</sup>. Já foi com-

provado, por sua vez, que o NO gerado por essa enzima endotelial está envolvido na regulação da pressão arterial<sup>26,27</sup>. A maior atividade da NO sintase induzida pelos estrogênios pode ser um dos mecanismos responsáveis pela redução da pressão arterial observada no estudo de Patriarca et al.<sup>24</sup>.

A participação do sistema renina-angiotensina (SRA) no controle do sistema cardiovascular é muito importante. Ele é um dos principais mecanismos de controle da pressão arterial e da homeostasia hidroeletrólítica. O estrogênio também pode provocar um incremento na expressão dos genes dos componentes do SRA com conseqüente aumento tanto dos níveis teciduais como circulantes de angiotensinogênio e renina<sup>28,29</sup>.

A ausência de hormônios sexuais por meio da retirada dos ovários em ratas SHR foi associada com a diminuição na expressão de renina, entretanto, o mesmo não foi verificado em ratas SHR ovariectomizadas que receberam terapia estrogênica<sup>30</sup>, demonstrando que esta manteve os níveis de renina semelhantes aos encontrados em condições hormonais normais. Além disso, em ratas normotensas da linhagem Sprague-Dawley, a atividade da enzima conversora da angiotensina I (ECA) está diminuída em resposta à realização de terapia de reposição hormonal<sup>31</sup>. Ratas espontaneamente hipertensas apresentaram aumento da atividade da ECA no rim após a ovariectomia e a terapia de reposição hormonal com estrogênio, e estrogênio associado à progesterona foi capaz de reverter o aumento da atividade da enzima, fazendo com que ela retornasse aos níveis basais.

Em seres humanos, foi verificado que o angiotensinogênio plasmático se apresenta aumentado em mulheres que receberam reposição hormonal na menopausa, tanto normo como hipertensas<sup>32</sup>, embora não tenham sido observadas alterações de angiotensina II no plasma. Foi verificado também que drogas anti-hipertensivas, inibidoras da ECA, administradas em mulheres hipertensas que recebem terapia de reposição hormonal diminuíram a pressão arterial. Apesar de existirem estudos que mostram um efeito hipertensor da reposição hormonal, já foi verificado que esse tratamento substitutivo não modifica o efeito de pelo menos um grupo de anti-hipertensivos, os inibidores da ECA<sup>33</sup>. Os resultados observados sobre a terapia de reposição hormonal em animais e humanos ainda não foram capazes de esclarecer seus efeitos sobre o SRA. Ainda não se sabe se o estrogênio é capaz de contribuir para esse sistema, de modo a diminuir os níveis pressóricos. Alguns resultados nos levam a acreditar que esse hormônio auxilie na diminuição dos componentes do SRA. A quantidade de estudos observacionais é grande, e os resultados não são sempre

concordantes. Uma avaliação definitiva da eficácia da terapia de reposição hormonal para a prevenção da doença coronariana primária em mulheres somente deverá ser obtida por meio de estudos, como a iniciativa do Centro de Estudos da Mulher, nos EUA. Esse estudo se caracteriza por utilizar um grande número de indivíduos, por ser prospectivo e randomizado.

Como mencionado, os efeitos da terapia de reposição hormonal em mulheres são conflitantes. Existem algumas controvérsias quanto à ação protetora do estrogênio, pois dados na literatura ora mostram aumento dos níveis pressóricos com o uso de estrogênio e/ou progesterona<sup>34</sup>, ora diminuição<sup>34,36</sup>. Em 1996, Oelkers<sup>37</sup> concluiu que o uso de estrogênio como reposição hormonal em vez de diminuir os níveis pressóricos pode aumentar a pressão de mulheres hipertensas na menopausa, talvez pelo aumento da retenção de sódio. Osorio-Wender et al.<sup>38</sup> demonstraram que mulheres na menopausa com hipertensão, tratadas com estradiol, não apresentaram redução da pressão arterial após o tratamento. Em 1998, o HERS, o primeiro estudo randomizado que pesquisou o efeito da terapia de estrogênios de equínos conjugados, a medroxiprogesterona, em mulheres na menopausa com doença coronariana, durante 4,1 anos, não verificou redução na taxa de eventos cardiovasculares<sup>39</sup>. Foi verificado aumento dos eventos coronarianos no primeiro ano, nas mulheres tratadas, e diminuição dos eventos coronarianos no quarto e quinto anos. Por outro lado, outros trabalhos demonstraram que a pressão arterial diminuiu com a terapia de reposição hormonal em mulheres hipertensas na menopausa<sup>6,40</sup>. Staessen et al. (1989)<sup>40</sup> demonstraram prevalência quatro vezes maior de hipertensão após a menopausa do que na pré-menopausa, e, mesmo após corrigir a pressão arterial em função do peso, a prevalência de hipertensão foi duas vezes maior do que em mulheres na pré-menopausa, demonstrando que o aumento do peso também pode ser responsável pelo aumento da pressão arterial.

Muitos estudos foram realizados com o intuito de se verificar a ação da progesterona sobre a pressão arterial, mas em nenhum deles essa ação foi comprovada<sup>41-46</sup>. Embora não tenha sido observada alguma ação da progesterona sobre a pressão arterial, sua associação ao estrogênio tem sido preconizada por auxiliar na prevenção ao câncer de útero e mama de mulheres que fazem terapia de reposição hormonal<sup>47</sup>.

Além dessa ação rápida, o estrogênio também atua na regulação da expressão de vários genes. Ele pode aumentar a expressão da síntese de proteínas importantes, como a prostaciclina e a NO sintase<sup>18,19</sup>. Alguns dos rápidos efeitos do estrogênio

podem, no entanto, ocorrer devido a aumentos, a longo prazo, na expressão dos genes para essas enzimas no tecido vascular<sup>15</sup>. O estrogênio *in vitro* reverteu a vasoconstrição provocada pela acetilcolina em anéis vasculares de ratas, nas quais a terapia de reposição hormonal foi descontinuada. Ainda mais, em anéis vasculares de animais ovariectomizados que receberam terapia de reposição hormonal, não há resposta constritora à acetilcolina<sup>48</sup>. Esses efeitos são mediados provavelmente pela ativação da expressão da NO sintase. Outros estudos demonstraram que a ação do estrogênio sobre a síntese de NO é mediada via receptores alfa<sup>48,49</sup>.

## RESUMO E CONCLUSÕES

O estrogênio exerce um efeito importante sobre a musculatura lisa vascular, tanto aguda como cronicamente. Embora tenham sido feitas algumas considerações, os mecanismos envolvidos nos efeitos rápidos do estrogênio ainda não foram completamente elucidados. Os estudos realizados até hoje sugerem que o estrogênio influencia a biodisponibilidade do NO e aumenta a geração de eGMP, provocando o relaxamento da musculatura lisa vascular. Seus efeitos crônicos são devidos, em parte, a alterações na expressão gênica e das respectivas proteínas da célula muscular lisa vascular que podem ser mediadas pelo receptor alfa, beta ou ambos. As proteínas reguladas pelo estrogênio influenciam a função vascular de uma forma autócrina e parácrina. Entretanto, outros genes-alvo presentes na vasculatura, que são regulados por eles ainda necessitam ser identificados. Vários estudos vêm sendo conduzidos em muitos centros de pesquisa no mundo inteiro, com o intuito de se elucidar os mecanismos moleculares envolvidos nas ações dos hormônios sexuais femininos. Muito deverá ser explorado sobre os potenciais efeitos dos metabólitos dos estrogênios, dos fitoestrogênios e da conversão de testosterona em estrogênio.

Há uma década, especialistas em saúde estavam convencidos de que o estrogênio teria um papel-chave na redução do risco cardiovascular em mulheres na menopausa. A prescrição de terapia de reposição hormonal não se restringe a mulheres com histórico familiar ou portadora de doenças cardiovasculares, entretanto, cada paciente deverá ser detalhadamente avaliada e, caso receba a prescrição, acompanhada de perto para evitar que efeitos indesejados, alguns ainda desconhecidos, possam acometê-las. Esperamos que, com o avanço das pesquisas nessa área, em pouco tempo estaremos prescrevendo a terapia de reposição hormonal com doses e vias de administração ideais, sabendo-se exatamente os seus mecanismos de ação.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WILLIAMS CL, STANCEL GM: estrogens and progestins, in *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (9<sup>th</sup> ed), edited by Hardman JG, Limbird LE, New York, McGraw-Hill, 1996, pp 1411-1440.
2. VOET D, VOET JG: *Biochemistry* (2<sup>nd</sup> ed), New York, John Wiley & Sons, Inc, 1995, pp 690-704.
3. GRUBER CJ, TSCHUGGUEL W, SCHNEEBERGER C, et al: Productions and actions of estrogens. *N Engl J Med* 346:340-352, 2002.
4. LITWACK G, NORMAN AW: *Hormones* (2<sup>nd</sup> ed), San Diego, Academic Press, 1997, pp 49-86.
5. GUYTON G: *Tratado de Fisiologia Médica* (6<sup>th</sup> ed), Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, 1995.
6. BARRET-CONNOR E, WINGARD DL, CRIQUI MH: Post menopausal estrogen and heart disease factors in the 1980's. *JAMA* 261:2095-2100, 1989.
7. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 273:199-208, 1995.
8. WISEMAN H: The antioxidant action of a pure anti-oestrogen: ability to inhibit lipid peroxidation compared to tamoxifen and 17- $\beta$ -oestradiol and relevance to its anticancer potential. *Biochem Pharmacol* 47:493-498, 1994.
9. SHWAERY GT, VITA JA, KEANEY Jr JF: Antioxidant protection of LDL by physiological concentrations of 17- $\beta$ -estradiol: requirement for estradiol modification. *Circulation* 95:1378-1385, 1997.
10. SANTANAM N, SHE N-BEWER R, MC CLATCHEY R, et al: Estradiol as an antioxidant: incompatible with its physiological concentrations and function. *J Lipid Res* 39:2111-2118, 1998.
11. ARNAL JF, CLAMENS S, PECHET C, et al: Ethinylestradiol does not enhance the expression of nitric oxide synthase in bovine endothelial cells but increases the release of bioactive nitric oxide by inhibiting superoxide anion production. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:4108-4113, 1996.
12. MONCADA S, HIGGS A: The L-arginine - nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 329:2002-2012, 1993.
13. LANTIN-HERMOSO RL, ROSENFELD CR, YUHANNA IS, et al: Estrogen acutely stimulates nitric oxide synthase activity in fetal pulmonary artery endothelium. *Am J Physiol* 273:L119-L126, 1997.
14. CAULIN-GLASER T, GARCÍA-CARDENA G, SARNEL P, et al: 17- $\beta$ -Estradiol regulation of human endothelial cell basal nitric oxide release, independent of cytosolic Ca<sup>2+</sup> mobilization. *Circ Res* 81:885-892, 1997.
15. CHEN Z, YUHANNA IS, GALCHEVA-GARGOVA ZI, et al: Estrogen receptor alpha mediates the nongenomic activation of endothelial nitric oxide synthase by estrogen. *J Clin Invest* 103:401-406, 1999.
16. PAPPAS TC, GAMETCHU B, WATSON CS: Membrane estrogen receptors identified by multiple antibody labeling and impeded-ligand binding. *FASEB J* 9:404-410, 1995.
17. WEHLING M: Specific, nongenomic actions of steroid hormones. *Annu Rev Physiol* 59:365-393, 1997.
18. WEINER CP, LIZASOAIN I, BAYLIS SA, et al: Induction of calcium-dependent nitric oxide synthases by sex hormones. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:5212-5216, 1994.
19. BINKO J, MAJEWSKI H: 17- $\beta$ -Estradiol reduces vasoconstriction in endothelium-denuded at aortas through inducible NOS. *Am J Physiol* 274:H853-H859, 1998.
20. GRADY D, RUBIN SM, PETITTI DB, et al: Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 117:1016-1037, 1992.
21. GRODSTEIN F, STAMPFER MJ, MANSON JE, et al: Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 335:453-461, 1996.
22. MENDELSON ME, KARAS RH: Estrogen and the blood vessel wall. *Curr Opin Cardiol* 9:619-626, 1994.
23. GRODSTEIN F, STAMPFER MJ, COLDITZ GA, et al: Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 336:1769-1775, 1997.
24. PATRIARCA G, KRIEGER JE, CARVALHO MHC: Role of sexual dimorphism and female sex hormones on the angiotensin converting enzyme (ACE) in the spontaneously hypertensive rat (SHR) (abstract). *Hypertension* 37:1031, 2001.
25. HUANG A, SUN, D KALEY G, et al: Estrogens maintains nitric oxide synthesis in arterioles of female hypertensive rats. *Hypertension* 29:1351-1356, 1997.
26. REES DD, PALMER RM, MONCADA S: Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:3375-3378, 1989.
27. KLEINERT H, WALLERATH T, EUCHENHOFER C, et al: Estrogens increase transcription of the human endothelial NO synthase gene. *Hypertension* 31:582-588, 1997.
28. NASJILETTI A, MASSON GMC: Studies on angiotensinogen formation in a liver perfusion system. *Circ Res* 30(Suppl 2):187-202, 1972.
29. TEWKSBURY DA: Angiotensinogen biochemistry and molecular biology, in *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*, edited by Laragh JH, Brenner BM, New York, Raven Press, pp 1197-1216, 1990.
30. CHEN Y, NAFTILAN AJ, OPARIL S: Androgen-dependent angiotensinogen and renin messenger mRNA expression in hypertensive rats. *Hypertension* 19:456-463, 1992.
31. GALLAGHER PE, LI P, LENHART JR, et al: Estrogen regulation of angiotensin-converting enzyme mRNA. *Hypertension* 33:323-328, 1999.
32. JESPERSEN CM, ARNUG K, HAGEN C, et al: Effects of natural oestrogen therapy on blood pressure and renin-angiotensin system in normotensive and hypertensive menopausal women. *J Hypertens* 1:361-364, 1983.
33. AFFINITO P, PALOMBA S, BONIFACIO M, et al: Effects of hormonal therapy in postmenopausal hypertensive patients. *Maturitas* 40:75-83, 2001.
34. CRANE MG, HARRIS JJ, WINSOR W: Hypertension, oral contraceptive agents and conjugated oestrogens. *Ann Intern Med* 74:13-21, 1971.
35. LIND T: A prospective controlled trial six forms of hormone replacement therapy given to menopausal women. *Br J Gynaecol* 86(Suppl 3):1-29, 1979.
36. WRENG BG, BROWN LB, ROUTLEDGE DA: Differential clinical response to oestrogens after menopause. *Med J Aust* 2:329-332, 1982.
37. OELKERS WKH: Effects of oestrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. *Steroids* 61:166-171, 1996.
38. OSORIO-WENDER MC, VITOLA D, SPRITZER PM: Percutaneous 17- $\beta$ -estradiol replacement therapy in hypertensive postmenopausal women. *Braz J Med Biol Res* 30:1047-1053, 1997.
39. HULLEY S, GADY D, BUSH T, et al: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 280:605-613, 1998.
40. STAESSEN JA, GINOCCHIO G, THIJS L, et al: Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study. *J Hum Hyperten* 1:507-514, 1997.

41. MACKAY EV, KHOO SH, ADAM R: Contraception with a six monthly injection of progestagen. Effects on blood pressure, body weight, and uterine bleeding pattern, side effects, efficacy and acceptability. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 111:148-155, 1971.
42. SPELLACY WN, BIRK SA: The effect of intra uterine devices, oral contraceptives and progestagens on blood pressure. *Am J Obstet Gynecol* 112:912-919, 1972.
43. HAWKINS DF, BENSTER B: A comparative study of three low dose progestagens, chlormadinone acetate, megestrol acetate and norethisterone, as oral contraceptives. *Br J Obstet Gynecol* 84:708-713, 1977.
44. HALL WD, DOUGLAS MB, BLUMENSTEIN BA: Blood pressure and oral progestational agents. A prospective study of 119 black women. *Am J Obstet Gynecol* 136:344-348, 1980.
45. WILSON ESB, CRUIKSHANK J, MCMASTER M, et al: A prospective controlled study of the effect on blood pressure of contraceptive preparation containing different types and dosages of progestagen. *Br J Obstet Gynecol* 91:1254-1260, 1984.
46. FAKEYE O: The effect of low-dose oral contraceptives and Norplant on blood pressure and body weight of Nigerian women. *Adv Contracept* 8:27-32, 1992.
47. La VECCHIA C, BRINTON LA, Mc TIERNAN A: Menopause, hormone replacement therapy and cancer. *Maturitas* 39:97-115, 2001.
48. KEANEY Jr JF, SHWAERY GT, XU A, et al: 17- $\beta$ -Estradiol preserves endothelial vasodilator function and limits low-density lipoprotein oxidation in hypercholesterolemic swine. *Circulation* 89:2251-2259, 1994.
49. SUDHIR K, CHOU TM, CHATTERJEE K, et al: Premature coronary artery disease associated with a disruptive mutation in the estrogen receptor gene in a man. *Circulation* 96:3774-3777, 1997.
50. SUDHIR K, KO E, ZELLNER C, et al: Physiological concentrations of estradiol attenuate endothelin 1-induced coronary vasoconstriction in vivo. *Circulation* 96:3626-3632, 1997.

ISBN 85-7378-127-0



9 788573 178127 >