

ATUALIDADES EM

NEFROLOGIA



Jenner Cruz
Elias David Neto
Roberto Luiz de Magalhães
Maria Almerinda V. F. Ribeiro Alves
Roberto Gomes Serpa
Natalino Salgado Filho
José Nery Praxedes



sarvier

ATUALIDADES EM

NEFROLOGIA

Projeto Gráfico
CLR Balieiro Editores Ltda.

Fotocomposição
Artel Artes Gráficas Ltda.

Fotolito
Artel Artes Gráficas Ltda.
Policolor Estúdio de Reproduções Gráficas Ltda.

Impressão/Acabamento
IMPRES - Cia. Brasileira de Impressão e Propaganda

Direitos Reservados
Nenhuma parte pode ser duplicada ou reproduzida
sem expressa autorização dos Editores

SARVIER

Sarvier Editores de Livros Médicos Ltda.
Rua Dr. Américo de Carvalho n. 418
Caixa Postal 12.827 Fone 571.3438
04082 São Paulo - Brasil

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

AD98 Atualidades em nefrologia / Jenner Cruz ... [et al] ;
coordenação editorial Departamento de Nefrologia
Clínica da Sociedade Brasileira de Nefrologia. --
São Paulo : SARVIER, 1988.

Bibliografia.

1. Nefrologia 2. Rins - Doenças I. Cruz, Jenner.
- II. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Departamento de Nefrologia Clínica.

88-1772

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



Coordenação Editorial

Departamento de Nefrologia Clínica
da Sociedade Brasileira de Nefrologia

Jenner Cruz
Elias David Neto
Roberto Luiz de Magalhães
Maria Almerinda V. F. Ribeiro Alves
Roberto Gomes Serpa
Natalino Salgado Filho
José Nery Praxedes



saiver
Saviter Editora de Livros Médicos Ltda
Rua Dr. Américo de Carvalho n. 450
Caixa Postal 11.917 - Fone 571.9430
04092 - São Paulo - Brasil

São Paulo — 1988 — Brasil

AUTORES E COLABORADORES



Aluizio Barbosa de Carvalho

Pós-Graduando da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina.

Aparecido Bernardo Pereira

Professor Adjunto da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina.

Carlos Stabile Neto

Professor Adjunto da Disciplina de Propedêutica do Departamento de Medicina da Escola Paulista de Medicina.

Clara Fumiko Tachibana Yoshida

Pesquisadora do Departamento de Virologia da Fundação Oswaldo Cruz — Rio de Janeiro.

Clarina Takahashi

Médica Nefrologista do Hospital Universitário da Universidade Federal Fluminense, do Hospital dos Servidores e da Clínica de Doenças Renais do Rio de Janeiro.

Dorothy Nigro

Professora Assistente Doutora do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.

Edilson Brito

Professor Adjunto do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.

Eduardo Homs

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

Elias David Neto

Médico Assistente da Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Emilia Tsurumi Kakehashi

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

Eurico Thomaz de Carvalho Filho

Médico Assistente Doutor do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Diretor do Serviço de Geriatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Fernando Sergio Vieira Martins

Professor Auxiliar da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Frederico Ruzany

Professor Assistente do Departamento de Clínica Médica da Universidade Estadual do Rio de Janeiro e Diretor Médico da Clínica de Doenças Renais do Rio de Janeiro.

Gentil Alves Filho

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

Gerhard Malnic

Professor Titular de Fisiologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.

Helga Maria Mazzarolo Cruz

Professora Assistente Docente da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Hercilio Alexandre da Luz Filho

Médico Nefrologista do Centro de Tratamento de Doenças Renais de Joinville.

Hugo Abensur

Médico Assistente da Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Pós-Graduando da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Isidoro Henrique Goldraich

Médico Chefe da Unidade de Diálise e Transplante Renal do Hospital de Reumatologia de Porto Alegre.

Ita Pfeferman Heilberg

Mestre em Nefrologia da Escola Paulista de Medicina.

Jenner Cruz

Livre-Docente e Professor Titular da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Mogi das Cruzes e Médico Assistente da Unidade de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Jorge Kalil

Professor Assistente Doutor do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Diretor do Laboratório de Imunologia e Transplante do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

José Aluisio Vieira

Diretor do Centro de Tratamento de Doenças Renais de Joinville e Professor Assistente em Nefrologia, concursado pela Universidade do Paraná.

José Francisco Ribeiro de Ornellas

Professor Titular da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro e Coordenador de Pós-Graduação em Nefrologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

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 da Beneficência Portuguesa do Rio de Janeiro, Professor de Nefrologia do Instituto de Pós-Graduação Médica Carlos Chagas e Professor de Nefrologia da Escola de Medicina da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques.

Luiz Antonio Ribeiro de Moura

Professor Assistente-Mestre do Departamento de Anatomia Patológica da Escola Paulista de Medicina e Responsável pelo Laboratório de Patologia Renal do Curso de Pós-Graduação em Anatomia Patológica Geral e Especial da Escola Paulista de Medicina.

Luiz Estevam Ianhez

Livre-Docente em Nefrologia e Médico Assistente da Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Marcos Hoette

Diretor da Clínica de Doenças Renais do Rio de Janeiro e Chefe do Setor de Nefrologia do Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro.

Marcos Scheidemantel

Médico Nefrologista do Centro de Tratamento de Doenças Renais de Joinville.

Maria Almerinda Vieira Fernandes Ribeiro Alves

Professora Assistente do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, Mestre em Nefrologia e Responsável pelo Ambulatório de Glomerulopatias da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina.

Maria Aparecida Fadil Romão

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

Maria Cristina Ribeiro de Castro

Pós-Graduada da Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Responsável pelo Setor de Biópsia Aspirativa em Transplante Renal.

Maria de Fátima Santos Bandeira

Médica da Clínica de Doenças Renais do Rio de Janeiro.

Maria Gerbase de Lima

Professora Adjunta da Disciplina de Imunologia da Escola Paulista de Medicina.

Maria Helena Casteli de Carvalho

Professora Assistente Doutor do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.

Natalino Salgado Filho

Mestre em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina e Professor Assistente do Departamento de Medicina I da Universidade Federal do Maranhão.

Nestor Schor

Professor Adjunto da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina.

Noemia Perli Goldraich

Doutora em Nefrologia, Professora Adjunta do Departamento de Medicina Interna e Professora Orientadora do Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Omar da Rosa Santos

Professor Titular de Clínica Médica da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade do Rio de Janeiro. Professor Titular de Nefrologia do Instituto de Pós-Graduação Médica Carlos Chagas e Chefe do Setor de Nefrologia do Hospital do Andaraí, INAMPS, Rio de Janeiro.

Regina Scivoletto

Professora Titular do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.

Ricardo Sesso

Doutor em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina e Pesquisador do CNPq na Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina.

Roberto Gomes Serpa

Chefe do Serviço de Nefrologia do Hospital Santa Rita de Cássia de Vitória.

Roberto Luiz de Magalhães

Professor de Nefrologia do Instituto de Pós-Graduação Médica Carlos Chagas e Chefe da Clínica Médica do Hospital da Lagoa do INAMPS.

Roberto Zatz

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

Valério Hipólito

Residente R3 em Nefrologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Vanda Jorgetti

Médica Assistente da Unidade de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Pós-Graduanda de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Vicente Cesar Massola

Médico Supervisor da Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Diretor do Serviço de Nefrologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" e Professor da Disciplina de Métodos Dialíticos do Curso de Pós-Graduação em Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Vulmário Mendes

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

Walter Luiz Gouveia Filho

Mestre em Nefrologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Ex - "Fellow" em Nefrologia da Universidade de Miami e "Adjunct Faculty" do Departamento de Medicina Interna da Universidade de Miami. Médico do Serviço de Nefrologia do Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro e da Clínica de Doenças Renais do Rio de Janeiro.

Zuleica Bruno Fortes

Professora Adjunta do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.

PREFÁCIO



Atualidades em Nefrologia surgiu com o entusiasmo da atual diretoria do Departamento de Nefrologia Clínica da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) em reunir múltiplas informações correntes, aglutinadoras do saber clínico científico, de há muito identificado como o primeiro propósito da medicina que praticamos.

Esta edição é um marco histórico na Nefrologia brasileira, tão ávida pelo conhecimento último desta ciência cuja verdade de hoje terá novas interpretações amanhã.

Estendendo-se pelas diferentes áreas pertinentes ao nosso envolvimento profissional, com incursões desde a fisiologia do rim normal, seus múltiplos meios de agressão e até pela possível recuperação funcional na transplantação, *Atualidades em Nefrologia* é uma demonstração de vitalidade e compromisso com protocolos experimentais ou clínicos sem o abandono da boa prática à beira do leito.

Credite-se aos editores o lançamento de um proceder que poderá estimular outros setores da SBN em levar este acervo técnico-científico a leitores situados em outros campos da medicina.

Altair Jacob Mocelin
Presidente da Sociedade
Brasileira de Nefrologia

APRESENTAÇÃO



O Departamento de Nefrologia Clínica da Sociedade Brasileira de Nefrologia está lançando este livro com o propósito de prestar um serviço aos colegas de todo o Brasil.

A idéia nasceu em nossa primeira reunião, em 15 de maio de 1987, em São Paulo. Inicialmente, pensamos num livro didático, que traduzisse o pensamento da Nefrologia brasileira. Mas seria muito difícil coordenar essa tarefa, construir um livro que expressasse realmente o pensamento de escolas diferentes num País tão vasto. Nessa reunião decidimos lançar um livro que reunisse temas de Nefrologia, escritos por colegas que estivessem vivendo os problemas no momento.

Portanto, o principal objetivo foi reunir, neste volume, informações atuais nos diferentes setores da especialidade, enfocando matérias onde estivessem ocorrendo avanços, em conhecimentos, conceitos, metodologia científica, diagnóstico, modalidades terapêuticas, etc. e que pudessem representar uma contribuição prática ao aprendizado da Nefrologia.

Elaborado de maneira objetiva, sem descuidar da amplitude e profundidade dos assuntos, pensamos reunir, dessa forma, a experiência e os resultados próprios de renomados colegas às aquisições mais recentes e mais importantes divulgadas na literatura internacional, constituindo-se, cada capítulo, num artigo de revisão.

Os tópicos foram escolhidos entre aqueles que maiores interesses despertaram por apresentarem dúvidas e preocupações no dia-a-dia, ou por constituírem temas fascinantes do conhecimento nefrológico.

Este trabalho destina-se, desde aos especialistas, que na lide diária ressentam de falta de tempo ou de escassa disponibilidade de fontes de informação das grandes bibliotecas e dos centros universitários, até aos residentes, estagiários, pós-graduandos e alunos. Destina-se igualmente ao clínico geral, que busque uma complementação e atualização de seus conhecimentos.

Sabemos que existem falhas, por se tratar de trabalho pioneiro no gênero. Estamos atentos a críticas e sugestões, que acolhemos e agradecemos, pois pretendemos que esta publicação represente o início de uma série a ser lançada em cada Congresso Brasileiro de Nefrologia, com o espírito precípua de elevar a Nefrologia brasileira e difundir os trabalhos e estudos que estão realizando.

Desde já estamos recolhendo sugestões para futuros capítulos.

Finalmente esta obra não sairia sem o apoio de colegas que, acreditando em nossa capacidade de trabalho, nos enviaram suas colaborações escritas com carinho e perfeição e também não sairia se a Sarvier Editora de Livros Médicos Ltda. não acreditasse na seriedade de nossos objetivos e não colocasse a nosso serviço sua equipe de produção.

Queremos agradecer também aos revisores, e em especial a Maria Ofélia da Costa que coordenou a revisão desta obra com tanta dedicação e eficiência e novamente aos autores e colaboradores destes capítulos pela obra que lhes pertence.

A todos nosso muito obrigado,

Jenner Cruz
Elias David Neto
Roberto Luiz de Magalhães
Maria Almerinda V. F. Ribeiro Alves
Roberto Gomes Serpa
Natalino Salgado Filho
José Nery Praxedes

CONTEÚDO



1. ACIDIFICAÇÃO NO NÉFRON DISTAL	1
Gerhard Malnic	
2. INFLUÊNCIA POSTURAL E DA ATIVIDADE FÍSICA USUAL SOBRE A EXCREÇÃO URINÁRIA DE PROTEÍNAS EM DOENÇA GLOMERULAR	13
Helga Maria Mazzarolo Cruz Jenner Cruz Maria Cristina Ribeiro de Castro	
3. CITOLOGIA ASPIRATIVA EM TRANSPLANTES	19
<i>Aplicação da Biópsia Aspirativa com Agulha Fina no Transplante Renal</i>	19
Luiz Antonio Ribeiro de Moura <i>Primeira Experiência Brasileira com Citologia Aspirativa de Rim Transplantado</i>	26
Maria Cristina Ribeiro de Castro	
4. INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA INTRÍNSECA. ORIGEM GLOMERULAR, INTERSTICIAL E EM PEQUENOS VASOS INTRA-RENAIS	31
Omar da Rosa Santos	
5. DEPURAÇÃO CONTÍNUA NA INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA — SISTEMAS DE DEPURAÇÃO EM EQUILÍBRIO	77
Frederico Ruzany Marcos Hoette	
6. EVOLUÇÃO E PROGNÓSTICO NA INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA	89
José Aluisio Vieira Hercílio Alexandre da Luz Filho Marcos Scheidemantel	
7. ENFERMAGEM EM UNIDADE DE DIÁLISE	95
Maria Aparecida Fadil Romão Emília Tsurumi Kakehashi	
8. HEMODIÁLISE EM PEDIATRIA	101
Maria de Fatima Santos Bandeira	
9. HIPERTENSÃO ARTERIAL EM HEMODIÁLISE. FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO	113
Walter Luiz Gouveia Filho	
10. PROFILAXIA DOS EPISÓDIOS DE HIPOTENSÃO ARTERIAL NOS PACIENTES EM PROGRAMA DE HEMODIÁLISE	125
Hugo Abensur Vicente Cesar Massola	

11. CONDUITA TRANSFUSIONAL NO PACIENTE RENAL CRÔNICO AGUARDANDO TRANSPLANTE RENAL	131
Elias David Neto Luiz Estevam Ianhez	
12. BIOLOGIA DA UREMIA	137
José Roberto Coelho da Rocha	
13. VACINAÇÃO CONTRA HEPATITE B EM PACIENTES PORTADORES DE INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA	157
Clarina Takahashi Clara Fumiko Tachibana Yoshida	
14. OSTEODISTROFIA RENAL	179
Vanda Jorgetti Vulmário Mendes Aluizio Barbosa de Carvalho	
15. IMUNOSSUPRESSÃO EM TRANSPLANTE RENAL	197
Carlos Stabile Neto Eduardo Horns Gentil Alves Filho	
16. PROVAS CRUZADAS NO PRÉ-TRANSPLANTE RENAL	207
Maria Gerbase de Lima Jorge Kalil	
17. MECANISMOS IMUNOPATOLÓGICOS DE LESÃO GLOMERULAR	215
Aparecido Bernardo Pereira	
18. MECANISMOS NÃO-IMUNOLÓGICOS DE LESÃO GLOMERULAR	221
Roberto Zatz	
19. GLOMERULONEFRITE RAPIDAMENTE PROGRESSIVA IDIOPÁTICA — CLASSIFICAÇÃO, PATOLOGIA E ASPECTOS ETIOPATOGÊNICOS	229
Ricardo Sesso Natalino Salgado Filho	
20. GLOMERULOPATIA DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES)	237
Maria Almerinda Vieira Fernandes Ribeiro Alves	
21. NEFROPATIA ASSOCIADA À ESQUISTOSSOMOSE	245
Edilson Brito	
22. O RIM NO REFLUXO VESICoureTERAL	253
Noemia Perli Goldraich Isidoro Henrique Goldraich	
23. LEPTOSPIROSE E RIM	267
José Francisco de Ribeiro de Ornellas Fernando Sergio Vieira Martins Valério Hipólito	
24. AVALIAÇÃO DO PACIENTE COM LITÍASE RENAL	273
Ita Pfeferman Heilberg Nestor Schor	
25. REATIVIDADE VASCULAR NA HIPERTENSÃO ARTERIAL — PAPEL DO ENDOTÉLIO	279
Regina Scivoletto Zuleica B. Fortes Maria H.C. de Carvalho Dorothy Nigro	
26. HIPERTENSÃO ARTERIAL NO IDOSO	293
Eurico Thomaz de Carvalho Filho	
ÍNDICE REMISSIVO	307

ACIDIFICAÇÃO NO NÉFRON DISTAL

Gerhard Malnic



INTRODUÇÃO

A regulação do equilíbrio acidobásico do meio interno depende de uma série de processos, o primeiro dos quais é a própria capacidade tamponante tanto do fluido extracelular quanto das células do organismo. Dois outros processos fundamentais são aqueles ligados a sistemas orgânicos, incluindo a função pulmonar e a renal. O pulmão é responsável pelo balanço entre ácido e base do tampão bicarbonato, através de sua capacidade de eliminar a parte ácida do sistema, o ácido carbônico, na forma de seu anidrido, o gás carbônico (CO_2). Mais importante que a propriedade de eliminar este gás é a capacidade do pulmão de, em conjunção com um complexo sistema de receptores e de centros nervosos, manter constantes as concentrações de CO_2 do meio interno, fato essencial para a manutenção do tampão bicarbonato em condições constantes, e em consequência também do pH deste meio.

O outro sistema orgânico envolvido na regulação do pH do meio interno é o rim. Este sistema é capaz de eliminar os assim chamados "ácidos fixos", isto é, radicais não voláteis provenientes do metabolismo principalmente de lípidos e de proteínas contendo átomos de fósforo e enxofre. Além disso, o rim é capaz de recuperar a maior parte do bicarbonato filtrado no glomérulo, contribuindo assim, como o pulmão, de forma importante para manter constante a constituição do tampão bicarbonato.

É hoje aceito que o rim elimina ácidos fixos e reabsorve bicarbonato através de um mecanismo de secreção^{31, 43, 56} de íons H^+ . Estes íons são gerados na célula tubular e transferidos para a luz tubular por mecanismos de natureza diversa, que serão analisados a seguir. Estes mecanismos são peculiares aos diversos segmentos do néfron. A reação luminal destes íons com bicarbonato filtrado transforma o bicarbonato em CO_2 e em água, ao mesmo tempo em que o bicarbonato formado na célula tubular é transferido para o interstício por mecanismos que também variam conforme a natureza do segmento

estudado. Este processo corresponde à reabsorção do bicarbonato filtrado, pois a forma ácida deste tampão, isto é, o ácido carbônico ou CO_2 , gerada na luz tubular, é muito difusível e é transferida ao interstício a favor de gradiente de concentração. Por outro lado, tampões cuja forma ácida é impermeante como o fosfato (filtra-se predominantemente o fosfato alcalino, Na_2HPO_4 , e forma-se na luz o fosfato ácido, NaH_2PO_4) vão formar o que se denomina de acidez titulável, que contribui para a eliminação de radicais ácidos fixos e do próprio íon H^+ . A excreção de amônia também leva à eliminação de íons H^+ , pois o NH_3 formado nas células tubulares reage com os íons H^+ presentes na luz tubular formando o íon hidrossolúvel NH_4^+ , que por sua vez permite a excreção renal de radicais de ácidos fortes na forma de sais ácidos, com pH ainda compatível com o fluido tubular ao longo do néfron. Neste trabalho, não trataremos da excreção de amônia, que necessitaria de capítulo à parte para uma discussão pormenorizada.

MECANISMOS DE ACIDIFICAÇÃO AO LONGO DO NÉFRON

Os primeiros estudos a respeito da acidificação tubular foram realizados por Montgomery e Pierce⁴⁶ em anfíbios; estes autores encontraram redução do pH luminal abaixo do sangüíneo somente no túbulo distal de rãs e *Necturus*. Posteriormente, verificou-se que no mamífero o processo de acidificação tubular já tinha início no túbulo proximal¹⁹. Grande número de pesquisas definiu os mecanismos proximais de acidificação, que incluem troca de Na/H na membrana apical das células proximais, sendo que os íons H^+ utilizam a energia acumulada no gradiente de sódio através desta membrana para transferir-se da célula para a luz tubular. Esta energia provém, em última análise, do ATP utilizado pela bomba Na/K da membrana basolateral para manter baixa a concentração intracelular de sódio^{28, 47}. Além disso, tem sido descrito mecanismo de secreção de íon H^+ por

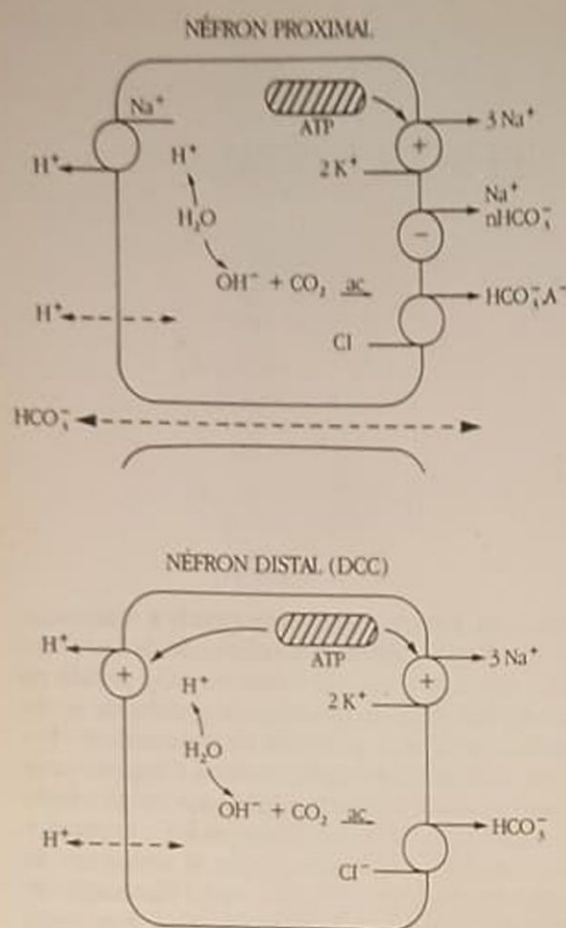


Figura 1.1 — Mecanismos de acidificação no néfron proximal e no ducto coletor⁴³, ac = anidrase carbônica, DCC = ducto coletor cortical.

uma ATPase na membrana apical de células proximais; no entanto, este mecanismo é responsável somente por quantidade da ordem de 10% do transporte de H^+ neste local²⁷.

A formação de íons H^+ na célula proximal e a transferência do bicarbonato formado na célula para o interstício estão representadas esquematicamente na figura 1.1. Nota-se que o bicarbonato é transferido através da membrana basolateral por um mecanismo que se dá a favor de seu gradiente eletroquímico, mas dependente de sódio e eletrogênico. Evidência recente tem demonstrado que este mecanismo se dá por acoplamento de 3 íons HCO_3^- com um de Na^+ , portanto correspondendo à transferência de carga negativa para o interstício^{5, 40, 66}.

Nesta revisão, vamos nos ater predominantemente a uma discussão dos mecanismos de acidificação em segmentos do néfron distal, partindo do ramo ascendente grosso da alça de Henle, passando pelo túbulo distal cortical, e atingindo os diversos segmentos do ducto coletor: cortical, medular e papilar. Estes segmentos apresentam considerável heterogeneidade morfológica e, conseqüentemente, também funcional. Como iremos ver, nestes segmentos se encontram tanto mecanismos de troca Na/H (ramo ascendente grosso da alça de Henle) como secreção

eletrogênica de H^+ (no ducto coletor), sendo que os mecanismos existentes no túbulo distal cortical ainda são pouco conhecidos. Algumas revisões que incluem dados correlatos estão disponíveis^{1, 37, 43}.

NÉFRON DISTAL

Ramo ascendente grosso da alça de Henle

Este segmento de néfron é o sítio de um importante mecanismo de transporte de sal, além de ser impermeável à água. Por isso, é segmento diluidor, pois há transporte de soluto sem água para fora do túbulo, isto é, para o interstício, que se constitui em mecanismo de concentração urinária pelo sistema contra-corrente da medula renal. Este transporte de sal foi muito bem estudado por diversos pesquisadores; atualmente se tem a seguinte visão a respeito do mesmo^{6, 21, 53}: na membrana basolateral, existe a bomba Na/K semelhante àquela das outras células do organismo, correspondendo a transporte ativo primário destes dois íons, que mantém baixa a concentração intracelular de sódio e alta a de potássio; na membrana apical existe um mecanismo de transporte acoplado de um íon sódio, um potássio e dois cloretos (Fig. 1.2). Por este mecanismo, o gradiente de sódio é utilizado para o transporte, contra o gradiente, dos íons cloreto e potássio para dentro da célula. O íon potássio difunde de volta à luz por uma condutância específica, e os íons cloreto difundem para o interstício por outra condutância específica na membrana basolateral. Sendo este co-transporte iônico eletricamente neutro, o potencial transepitelial lúmen-positivo deste segmento depende das condutâncias aos íons K^+ e Cl^- . Este transportador é especificamente sensível à furosemida, diurético que se liga ao mesmo e bloqueia seu funcionamento. Desta ligação depende o grande efeito diurético dos diuréticos de alça²¹.

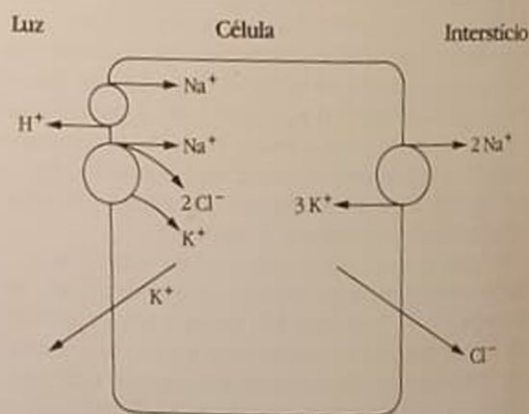


Figura 1.2 — Transporte iônico no ramo ascendente grosso da alça de Henle, segundo os conceitos desenvolvidos por Greger e cols.²¹. Na membrana apical destaca-se o co-transporte $Na/K/2Cl$. Mais recentemente, a este co-transportador adicionou-se o permutador Na/H , responsável pela acidificação neste segmento.

Túbulo distal cortical

É este um dos segmentos mais heterogêneos do néfron do ponto de vista morfológico. Anatomicamente, pode ser considerado como tendo início ao nível da mácula densa, terminando na primeira junção com outro túbulo distal para formar um ducto coletor. Segundo Kriz e Kaissling³³, seus 1,5 a 3mm (no rato) podem ser subdivididos em pelo menos três subsegmentos (Fig. 1.3). Temos inicialmente o túbulo contorneado distal, composto por células homogêneas chamadas células de túbulo contorneado distal. O segundo segmento é o ducto conector, que tem dois tipos de células: as do ducto conector e as intercalares, estas últimas com características semelhantes às células intercalares do ducto coletor e mesmo de bexiga urinária de anfíbio e de tartaruga^{57, 58}. Por fim, o último segmento do túbulo distal cortical é o túbulo coletor inicial, com características morfológicas semelhantes àquelas do coletor cortical, isto é, composto de células principais, reconhecivelmente responsáveis pelo transporte de sódio e potássio^{30, 48, 55}, e por células intercalares. Estas são responsáveis, em ducto coletor cortical e em bexiga de sapo e de tartaruga, pela secreção eletrogênica de íons H^+ , isto é, sítios da ATPase⁵⁷ dependentes de H^+ .

A heterogeneidade deste segmento de néfron apresenta, ainda, grande variabilidade entre espécies e, muitas vezes, também dentro de uma mesma espécie, bem como entre néfrons superficiais e profundos. Assim, sabe-se que o túbulo distal final (coletor inicial) do rato é sensível a hormônio antidiurético, o que já não acontece no cão; isto é consequência da ausência do túbulo coletor inicial na constituição do túbulo distal nesta espécie¹⁵. Uma consequência desta heterogeneidade tem sido a dificuldade de atribuir as funções deste segmento especificamente a determinados subsegmentos. Tem sido possível perfundir especificamente segmentos iniciais e finais, isto é, a primeira e a segunda alça destes túbulos, quando superficiais. No entanto, seria interessante atribuir determinadas funções a tipos celulares específicos. Isto tem sido possível no caso de íons como Na, K e Cl através da técnica da microsonda eletrônica, que permite determinar

Em segmentos de ramo ascendente grosso isolado de rim de coelho e de rato, a capacidade de acidificação tem sido medida por engenhosa técnica que permite determinar, em alguns nanolitros de fluido tubular coletado, a concentração de CO_2 total por microcalorimetria, usando equipamento denominado de Picapnotherm, através do qual a quantidade de CO_2 liberado por adição de ácido a uma microamostra é determinada em uma câmara provida de termistores miniatura. Estes medem a variação de temperatura de um cristal de hidróxido de lítio, cuja reação com CO_2 formando carbonato de lítio é exotérmica, sendo a quantidade de calor libertada diretamente proporcional à quantidade de CO_2 presente⁶⁴. Por esta técnica, foi descrito mecanismo de acidificação ou, mais precisamente, de reabsorção de CO_2 total, dependente de sódio, no ramo ascendente grosso da alça de Henle¹⁸. Em consequência, admite-se que possa haver neste local um mecanismo de troca Na/H semelhante àquele do túbulo proximal descrito anteriormente.

Mecanismo semelhante foi descrito em túbulo distal inicial de anfíbios como *Amblystoma*. Nesta espécie, que não tem alça de Henle, este segmento corresponde ao segmento diluidor do mamífero, isto é, também é um segmento que transporta sal por mecanismo dependente de sódio (co-transporte Na/K2Cl) e sensível à furosemida, além de ser impermeável à água⁴⁹. Quando se reduz a concentração luminal de sódio (por ex. diminuindo a concentração deste íon nos capilares peritubulares) ou se adiciona amilorida ao fluido luminal, ocorre marcado bloqueio do processo de acidificação. A amilorida é diurético anticiliurético, que tem como ação principal no néfron distal o bloqueio de canais de sódio na membrana apical. Este bloqueio reduz a assimetria elétrica da célula tubular distal, reduzindo a diferença de potencial (DP) transepitelial, o que reduz a secreção de potássio, que depende desta DP. Além disto, é bloqueador também do mecanismo de troca Na/H em túbulo proximal. O segmento diluidor não tem canais de sódio em sua membrana apical. Por esta razão, a ação da amilorida sobre a acidificação constitui-se em evidência favorável à existência, neste segmento, de um trocador Na/H.

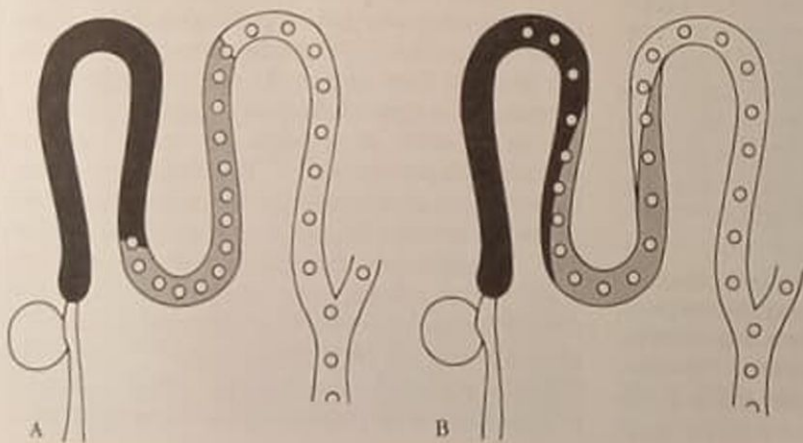


Figura 1.3 — Desenho esquemático representando a morfologia do túbulo distal cortical³³. Em negro, o túbulo contorneado distal. Em cinza, o ducto conector. Em branco, o coletor inicial. Os círculos representam as células intercalares. A transição de um segmento para outro pode ser abrupta (A) ou gradual (B).

concentrações regionais intracelulares em áreas da ordem de $2\mu\text{m}^2$ e compará-las com as concentrações do fluido tubular por meio da irradiação destas áreas com feixes de elétrons de alta energia, gerando raios X com espectro característico, qualitativa e quantitativamente, para os átomos presentes acima de um número atômico de 6³. Assim, esta técnica não tem sido aplicável ao estudo do transporte de íons H^+ .

Medidas de pH no túbulo distal — medidas em fluxo livre por meio de microeletrodos de vidro sensível a pH ou de antimônio mostraram pH entre 6 e 6,5, da mesma ordem ou um pouco mais baixo que o do túbulo proximal final^{52, 63}. Nestes estudos foi demonstrada a ocorrência de um pH de desequilíbrio em túbulos distais, isto é, o pH luminal foi mais ácido que o pH do fluido coletado e equilibrado à PCO_2 do sangue arterial. Duas poderiam ser as causas deste pH de desequilíbrio: a PCO_2 do córtex renal poderia ser diferente da periférica, ou poderia haver uma situação de desequilíbrio químico devido ao acúmulo de ácido carbônico luminal, devido à secreção de íon H^+ e sua reação com bicarbonato da luz tubular:



Sendo a desidratação do ácido carbônico, à direita na reação acima, um processo dependente de catálise pela anidrase carbônica, a inibição ou falta desta enzima poderia retardar o passo em questão, levando ao acúmulo do ácido carbônico, pois há formação contínua do mesmo a partir do H^+ secretado e do HCO_3^- proveniente da filtração glomerular. Os primeiros trabalhos sobre o assunto admitiram PCO_2 renal semelhante à do sangue arterial periférico e baixa concentração de anidrase carbônica na membrana luminal do túbulo distal (ao contrário da orla em escova proximal, muito rica nesta enzima). Na amostra coletada, por outro lado, como não ocorria mais adição de H^+ , uma situação de equilíbrio era atingida independentemente da enzima. Assim, a ocorrência de um pH de desequilíbrio era compro-

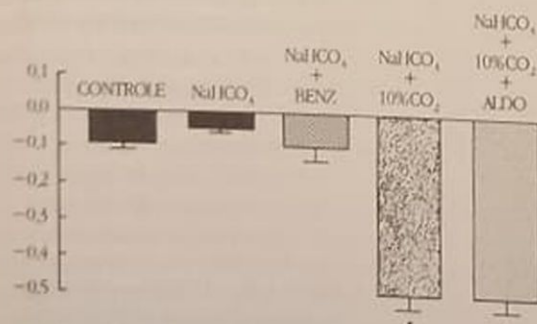


Figura 1.4 — pH de desequilíbrio (ordenado) medido em túbulos distais corticais em diversas condições experimentais, segundo DuBose e cols.¹⁵. Valores negativos representam um pH de desequilíbrio ácido. Benz = benzolamida, um inibidor da anidrase carbônica, ALDO = Aldosterona, * $p < 0,001$.

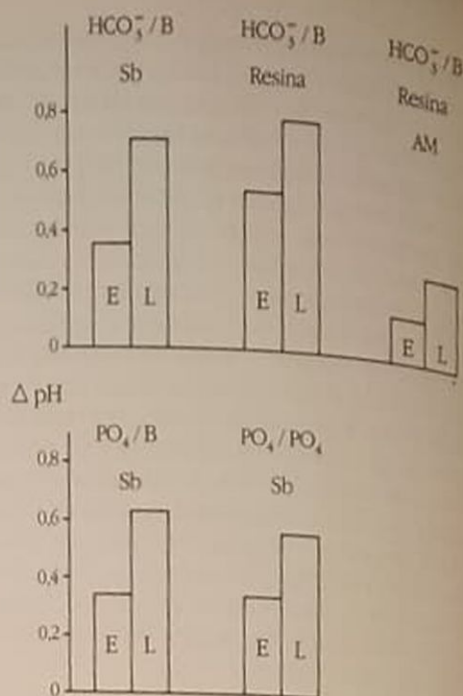


Figura 1.5 — Gradientes de pH entre luz tubular e capilar peritubular medidos em túbulos distais corticais com microeletrodos de antimônio (Sb) ou de resina de troca iônica⁴¹. Perfusão luminal com Ringer-bicarbonato ou fosfato em ratos controle ou em alcalose metabólica (AM) aguda. E = segmento inicial, L = final.

vação de secreção de H^+ neste segmento tubular. Trabalhos posteriores, no entanto, abalaram estes conceitos. DuBose e cols.¹⁶ observaram PCO_2 cerca de 25mmHg superior no córtex renal que em sangue arterial periférico. Além disso, não detectaram diferença entre pH luminal *in vivo* e pH medido em uma micropipeta de câmara fechada, isto é, na qual se impedia a perda de CO_2 , representando amostra de fluido tubular coletada, fora do túbulo, mas à PCO_2 da luz tubular¹⁵. A figura 1.4 mostra alguns destes dados experimentais; somente em condições de acidose respiratória aguda (por respiração de CO_2 a 10%) um pH de desequilíbrio foi obtido, demonstrando a capacidade de o túbulo distal secretar H^+ nestas condições.

Por outro lado, estudos de nosso laboratório tinham demonstrado que em condições de microp perfusão estacionária o pH medido em túbulos distais era mantido bem abaixo do nível sanguíneo, demonstrando a capacidade destes segmentos de manter um processo de secreção de íons H^+ mesmo em condições-controles^{10, 17}. Recentemente, reestudamos esta questão medindo diretamente, por meio de microeletrodos de resina de troca iônica sensível a H^+ , os gradientes transepiteliais de pH, medindo o pH na luz tubular, após bloqueio do fluxo por óleo, e no capilar peritubular adjacente. A figura 1.5 mostra alguns dos resultados obtidos^{41, 43}. Existe significativo gradiente em condições-controles, mas este é marcadamente reduzido em alcalose metabólica

aguda, e abolido em alcalose mais sobrecarga de potássio, situação que tende a reduzir a concentração hidrogeniônica intracelular.

Reabsorção distal de bicarbonato — os primeiros estudos que se preocuparam com a reabsorção distal de bicarbonato foram realizados em fluxo livre, utilizando microeletrodos sensíveis a pH, calculando a concentração de bicarbonato pela equação de Henderson-Hasselbalch, admitindo PCO_2 semelhante àquela do sangue arterial periférico. Nestes estudos, foi verificado que estas concentrações permaneciam aproximadamente constantes ao longo do segmento^{19, 44}. Considerando a reabsorção de fluido ao longo do túbulo distal cortical, estes dados permitiram inferir uma reabsorção da ordem de 5 a 8% da carga filtrada de bicarbonato. Estudos recentes de Capasso e cols., em fluxo livre, mas utilizando a técnica da microcalorimetria para determinar os teores de CO_2 total, confirmaram estes dados e mostraram que a reabsorção de bicarbonato nestas condições era dependente de carga, isto é, se elevava quando a carga distal era incrementada por infusão venosa deste íon^{8, 9}. A reabsorção de bicarbonato era também elevada quando os ratos estudados eram submetidos à carência de potássio, situação que foi demonstrada estimular a secreção de H^+ em túbulos proximais¹¹.

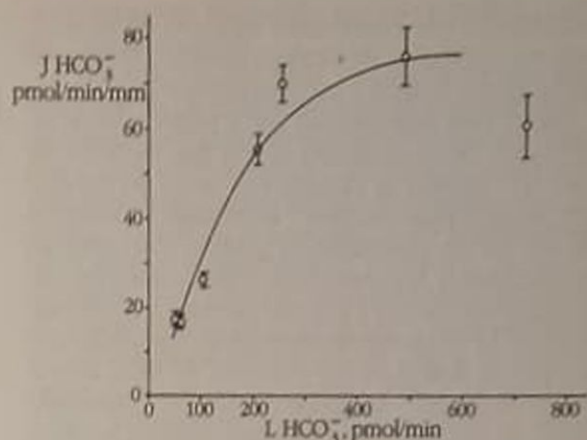


Figura 1.7 — Dependência da reabsorção de bicarbonato (ordenada) da carga segmentar de bicarbonato (abscissa) em túbulos distais corticais de rato. Dados de Chan, Malnic e Giebisch (submetido). J = fluxo, L = luminal.

A figura 1.6 mostra de forma sumária a magnitude da reabsorção de bicarbonato ao longo do túbulo distal cortical nestas condições experimentais.

Quando a técnica da microperfusão por bomba é aplicada ao túbulo distal, por outro lado, os resultados experimentais obtidos são contraditórios. Lucic e cols.⁴² bem como Levine³⁶ não detectaram reabsorção de bicarbonato em condições-controles, mas somente em acidose metabólica crônica. Iacovitti e cols.²⁴ mostraram, ainda, que o transporte de bicarbonato neste segmento dependia do fluxo luminal de fluido; com fluxos elevados (24nl/min) ocorria secreção tubular de bicarbonato tanto em ratos controles como em alcalose metabólica. Como será visto adiante, secreção de bicarbonato ocorre em ductos coletores corticais, e por isto sua ocorrência em túbulos distais corticais tem sido postulada. Por outro lado, estudos de Kunau e Walker³⁴ e de Chan, Malnic e Giebisch (submetido) observaram reabsorção de bicarbonato mesmo em ratos controles, sendo que os últimos observaram dependência de carga também nestes experimentos de microperfusão (Fig. 1.7). Kunau e Walker³⁴ atribuem estas diferenças ao estímulo da reabsorção de bicarbonato por dieta mais rica em proteína dos ratos por eles utilizados.

Mecanismo de transporte de bicarbonato em túbulo distal cortical — ao contrário de túbulo proximal e de ducto coletor, ainda há muita incerteza quanto aos mecanismos de acidificação neste segmento tubular. Apesar dos dados de Iacovitti e cols.²⁴, não há unanimidade a respeito da possibilidade deste segmento secretar bicarbonato, como foi encontrado em ducto coletor cortical. Dados preliminares de nosso laboratório não permitiram detectar inversão de gradientes de pH (isto é, tornar a luz tubular mais alcalina que o sangue) em ratos em alcalose metabólica aguda, mesmo após sobrecarga crônica com potássio. Também Chan e cols.

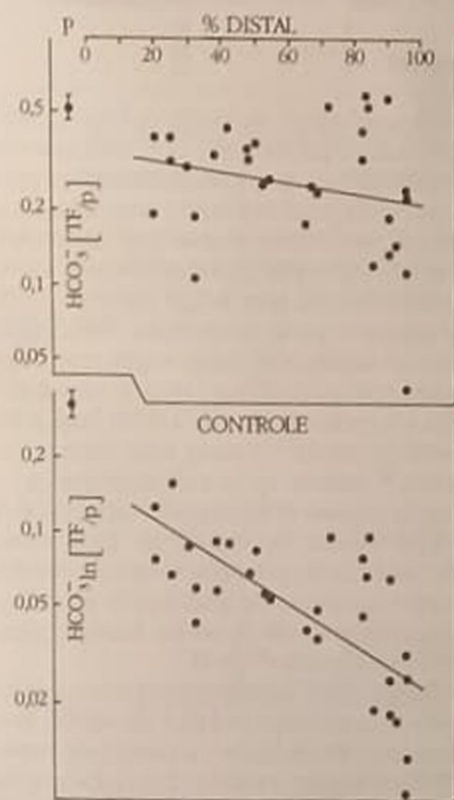


Figura 1.6 — Razões fluido tubular/plasma de bicarbonato e bicarbonato/inulina medidas por coletas em fluxo livre em túbulos distais corticais de ratos controles. As razões bicarbonato/inulina demonstram reabsorção resultante de bicarbonato⁹.

(submetido) não observaram secreção de bicarbonato em condições de alcalose usando a técnica da perfusão por bomba e microcalorimetria.

Parece bem estabelecido que a reabsorção de bicarbonato neste segmento ocorra por secreção de íons H^+ . Mesmo os estudos por meio do microeletrodo de câmara fechada¹⁵ mostraram a existência de um pH de desequilíbrio quando a acidificação era estimulada. Por outro lado, quando anidrase carbônica é adicionada à solução perfusora, o pH estacionário se eleva significativamente, sugerindo que um pH de desequilíbrio existente no local estaria sendo dissipado³¹. As células de túbulo contorneado distal, ao contrário das proximais, contêm anidrase carbônica somente nas proximidades da membrana basolateral e não na membrana apical, ficando o fluido tubular sem contato com a enzima. Assim, é possível a formação de um pH de desequilíbrio. Por outro lado, em segmentos mais finais, que contêm células intercalares ricas em anidrase carbônica, poder-se-ia descartar a geração de um pH de desequilíbrio. No entanto, desequilíbrio deste tipo foi encontrado no ducto coletor medular, que tem densidade de células intercalares menor que o coletor cortical, mas ainda significativa²⁰. O encontro de pH de desequilíbrio neste segmento, portanto, constitui evidência favorável à secreção de íons H^+ . Compatível com este ponto de vista é a nítida inibição do processo distal de acidificação por inibidores da anidrase carbônica como acetazolamida^{10, 17}.

Uma vez estabelecido o processo de secreção de H^+ como mecanismo distal de acidificação, é mister discutir o mecanismo desta secreção, se por troca Na/H como no segmento imediatamente anterior, ou por secreção eletrogênica de H^+ como no coletor cortical. Há poucos estudos que se preocuparam com este aspecto, provavelmente devido à dificuldade em dissecar o segmento e perfundi-lo *in vitro*²⁵. Em nosso laboratório, obtivemos alguma evidência a favor da ocorrência de troca Na/H no túbulo distal inicial (túbulo contorneado distal), demonstrada na figura 1.8. Nota-se que a amilorida, diurético bloqueador de canais distais de sódio e do trocador proximal Na/H , inibe marcadamente a capacidade distal de acidificação, elevando o pH estacionário em proporção bem maior que aquela poderia ser esperada a partir das modificações da diferença de potencial (DP) transepitelial induzidas pela droga⁴¹. Além disso, a redução das concentrações luminiais de sódio nestas perfusões igualmente reduz a capacidade de segmentos distais iniciais de criarem gradientes de pH. Estes dados sugerem que a parte inicial destes segmentos poderia ser sítio de permutadores Na/H . Em segmentos mais finais, isto é, no coletor inicial, esperar-se-ia um comportamento semelhante ao coletor cortical, isto é, a existência de secreção eletrogênica de íons H^+ . No entanto, apesar de se encontrar por vezes a inversão da DP transepitelial durante perfusão com amilorida, tornando-se positiva a luz tubular, o encontro desta modificação não é consistente, e não tem sido possível mo-

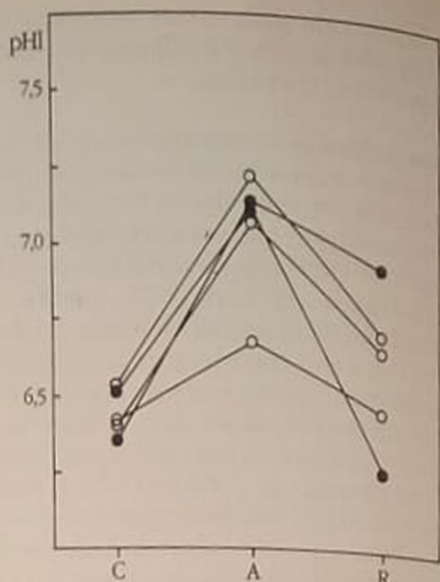


Figura 1.8 — Efeito de amilorida 10^{-5} M sobre o pH luminal (pH) estacionário em túbulos distais corticais iniciais (círculos) e finais (pontos negros). C = perfusão estacionária controle, A = amilorida, R = recuperação⁴¹.

dificar a DP por inibidores da anidrase carbônica (Rebouças e Cassola, dados não publicados). Desta forma, não há evidência da existência de secreção eletrogênica de H^+ no túbulo distal cortical.

Ducto coletor

Os diversos segmentos do ducto coletor (coletor cortical, medular e papilar) têm sido estudados inicialmente pela técnica da microcaterização a partir da ponta da papila renal utilizando microcânulas de polietileno, e mais recentemente pela dissecação e perfusão *in vitro* de segmentos específicos. A técnica da microcaterização, que atinge particularmente o coletor papilar e parte do medular, demonstrou capacidade de acidificação neste segmento, isto é, o pH na parte mais profunda possível de ser atingida pela cânula era menos ácido que a urina final, colhida da ponta da papila²³. Estudo mais recente por Ullrich e cols.⁶², usando técnica de micropunção *in vivo* de papila de rato, demonstrou a capacidade do ducto coletor papilar de reabsorver bicarbonato. Através de medidas de pH intracelular, foi possível verificar que o processo de acidificação no coletor papilar era independente de sódio, provavelmente transporte ativo primário⁵⁰ de H^+ .

Burg e Green⁶, que introduziram a técnica da micropunção de segmentos isolados de néfron *in vitro*, verificaram, determinando o transporte transepitelial de bicarbonato medindo CO_2 total por microcalorimetria em coletor cortical, que a direção deste transporte dependia das condições prévias do coelho do qual o segmento era retirado. Em animais em situação normal de equilíbrio acidobásico havia pouco transporte resultante deste íon. Em animais em acidose metabólica por alguns dias ocorria reab-

secreção de CO_2 total, enquanto em animais submetidos por vários dias a alcalose metabólica ocorria secreção de bicarbonato, isto é, transporte de bicarbonato do banho para a luz tubular⁴⁵. A figura 1.9 mostra que este transporte não depende da presença de sódio, mas é inibido por acetazolamida. Os dados sugeriam transporte de H^+ não acoplado a outros íons; o efeito da amilorida era compatível com estas observações, pois a droga reduz ou mesmo inverte a DP transepitelial, que, de lúmen-negativa, pode-se tornar lúmen-positiva. Com isto, desaparece um fator estimulador da secreção de H^+ , a DP lúmen-negativa, o que se reflete na redução da reabsorção de bicarbonato. Comportamento semelhante foi

posteriormente observado também em ducto coletor cortical de rato².

A natureza do processo de transporte que leva à reabsorção de bicarbonato em coletor cortical foi investigada por técnicas eletrofisiológicas por Koepfen e Helman³². A figura 1.10 mostra um experimento representativo. Quando se perfunde a luz do coletor cortical com amilorida, a DP transepitelial, normalmente lúmen-negativa, se inverte, tornando-se positiva. Esta inversão tinha sido observada anteriormente em bexiga de tartaruga³⁶; nesta estrutura, quando montada em câmara de Ussing, é possível passar corrente de tal forma a levar a DP de volta a zero. Esta corrente, chamada de corrente de curto-circuito, corresponde ao fluxo de cátions para a luz tubular; no caso, por titulação do compartimento mucoso, é possível demonstrar que se trata de corrente de íons H^+ para o compartimento mucoso. No caso do coletor cortical, demonstra-se que a DP lúmen-positiva está ligada a transporte de H^+ adicionando acetazolamida ao banho. Este inibidor da anidrase carbônica inibe o transporte de H^+ e ao mesmo tempo reduz a DP a zero, o que sugere que a mesma é um reflexo do transporte eletrogênico de íons H^+ .

A transferência do bicarbonato gerado dentro da célula (Fig. 1.11) para o interstício se dá neste segmento por troca bicarbonato/cloreto. Este mecanismo já tinha sido descrito anteriormente em bexiga de tartaruga³⁵; nesta estrutura, a corrente de curto-circuito é carregada na membrana apical pela ATPase dependente de H^+ , e na membrana basolateral por uma condutância de cloretos (movimento passivo de íons Cl^- por canais)³⁷. Por outro lado, neste mesmo modelo experimental foi descrito mecanismo de secreção de bicarbonato, que predomina quando é estabelecido gradiente de bicarbonato favorável a sua transferência do lado seroso para o mucoso. Este mecanismo de secreção de bicarbonato depende da presença de íons cloreto do lado mucoso. É



Figura 1.9 — Transporte de bicarbonato em ducto coletor cortical de coelhos em alcalose (secretando HCO_3^-) ou acidose (reabsorvendo HCO_3^-) em diferentes condições experimentais⁴⁵.

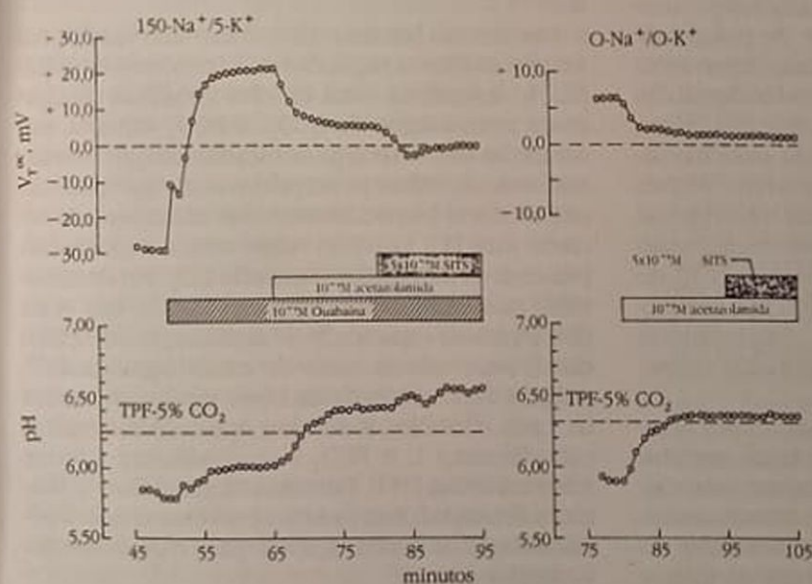


Figura 1.10 — Determinação da DP transepitelial (registro superior) e do pH luminal (registro inferior) em ducto coletor cortical de coelho perfundido *in vitro*. Quando se adiciona ouabaína ao banho, a DP se torna positiva, o que é revertido com acetazolamida, um inibidor da anidrase carbônica. Com este agente o pH luminal se alcaliniza. Efeito semelhante ocorre em meio isento de sódio (à direita). Estes dados³² sugerem secreção eletrogênica de H^+ .

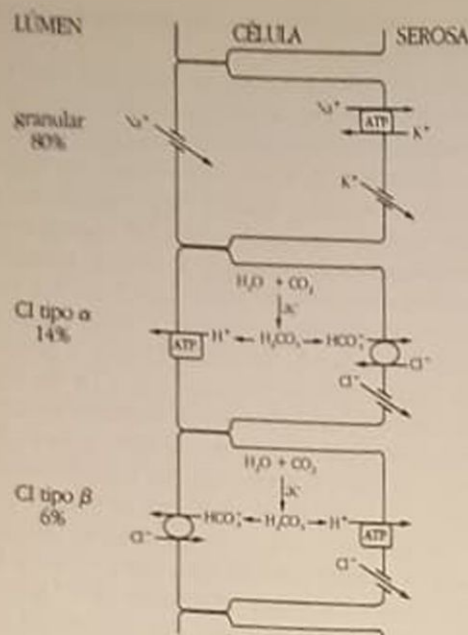


Figura 1.11 — Mecanismos de transporte iônico e de acidificação em célula granular, célula intercalar (CI) alfa e beta de bexiga de tartaruga⁵⁷.

mecanismo eletricamente silente, portanto baseado em troca iônica de um íon HCO_3^{-} por outro Cl^{-} . Recentes estudos morfológicos tanto em bexiga de tartaruga como em ducto coletor de mamífero demonstraram a presença de dois tipos diferentes de células intercalares, de polaridade aparentemente oposta. De um lado as células alfa, ricas em vesículas citoplasmáticas próximas à membrana apical. Estas vesículas aumentam em número quando a acidificação é estimulada por elevação da concentração de CO_2 , incorporando-se em parte às microplicas da membrana apical. Estas células são as responsáveis por secreção de H^{+} . Por outro lado, as células beta não apresentam microplicas, mas somente alguns microvilos apicais, bem como poucas vesículas citoplasmáticas, que não são responsivas a CO_2 . Estas células seriam as secretoras de bicarbonato e também funcional e morfológicamente de polaridade oposta às células alfa. Têm sua ATPase dependente de H^{+} do lado basolateral e o permutador cloreto/bicarbonato do lado apical. São eletricamente silentes, pois a condutância a Cl^{-} continua do lado basolateral, havendo pois recirculação de corrente através desta membrana sem fluxo de corrente transepitelial (Fig. 1.11)^{55, 58}. O permutador cloreto/bicarbonato tem muitas características daquele da banda III do glóbulo vermelho. Inclusive, é inibido por acetazolamida e SITS ou DIDS (estilbenos), bloqueadores específicos deste permutador em glóbulos vermelhos^{7, 14, 61}.

O ducto coletor medular morfológicamente apresenta semelhanças com o coletor cortical; também possui células intercalares, ricas tanto em mitocôndria como em anidrase carbônica. No entanto, a densidade destas células reduz-se progressivamente do coletor cortical ao papilar⁵⁸. Ao contrário do coletor

cortical, cujo transporte de bicarbonato depende do estado do equilíbrio acidobásico, este segmento sempre reabsorve bicarbonato, podendo esta reabsorção ser reduzida em estados de alcalose^{26, 39}. Neste segmento os mecanismos de transporte de H^{+} e HCO_3^{-} são basicamente semelhantes àqueles do coletor cortical: há secreção eletrogênica de H^{+} na membrana apical e permuta cloreto/bicarbonato na membrana basolateral. A DP transepitelial neste segmento é normalmente da ordem de +7 a +10mV, caindo a zero após inibição da anidrase carbônica. Por outro lado, a remoção de cloretos do banho abole a secreção de ácido^{39, 61}.

Alguns fatores reguladores

Já discutimos alguns dos fatores capazes de regular o transporte de H^{+} ou HCO_3^{-} em segmentos do néfron distal, particularmente modificações do equilíbrio acidobásico e do metabolismo do potássio. Um mecanismo pelo qual este segmento, em particular as células intercalares, regula o ritmo de secreção de H^{+} envolve a incorporação de sítios transportadores (no caso, ATPases H-dependentes) na membrana apical. Este é um mecanismo descrito inicialmente em mucosa gástrica e bexiga de tartaruga, mas recentemente também observado em ducto coletor de mamífero. Trata-se de um ciclo envolvendo a incorporação de vesículas subapicais na membrana apical sob ação de estímulos para secreção de H^{+} , como, por exemplo, concentração elevada de CO_2 , e desta forma aumentando o número de sítios transportadores da membrana apical. Este processo é denominado de exocitose. Segue-se o fenômeno inverso, volta de segmentos de membrana para dentro da célula em um processo de endocitose, reduzindo o número de sítios a seu valor de repouso. Desta forma, é possível variar de forma bastante rápida (em um período de menos de 1 minuto) a capacidade de transporte de uma célula sem necessidade de síntese "de novo" dos transportadores envolvidos^{1, 54, 57}.

Um método bastante útil que tem sido usado para estudar os fatores reguladores do processo de acidificação no néfron distal envolve a medida da diferença urina-sangue de PCO_2 . A PCO_2 urinária, em condições de sobrecarga de bicarbonato por infusão endovenosa, reflete principalmente a capacidade do néfron distal (especialmente dos coletores) de secretar íons H^{+} , que irão reagir com o bicarbonato presente na luz tubular formando CO_2 . Foi demonstrado que em acidoses tubulares distais, isto é, na deficiência da capacidade de acidificação do néfron distal, estes valores caem de modo significativo⁵⁹. A figura 1.12 mostra dados deste tipo provenientes de ratos controles e de ratos adrenalectomizados, cuja diferença U-B PCO_2 é sensivelmente inferior à dos controles (M.C. Damasco, M. Ansaldo e G. Malnic, submetido). Esta redução é reversível com a administração de combinação de glicocorticóides.

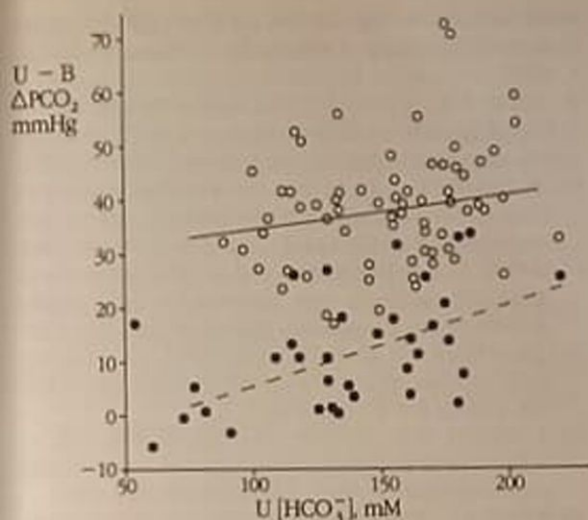


Figura 1.12 — Diferença urina-sangue de PCO_2 em ratos controle (círculos) e adrenalectomizados (pontos negros) a diferentes concentrações urinárias de bicarbonato. A redução das diferenças de PCO_2 urina-sangue em ratos ADX sugere comprometimento da acidificação tubular distal nestes animais (dados de Damasco e cols. — submetido).

O papel da aldosterona tem sido estudado em vários segmentos de néfron, verificando-se que estimula a acidificação tanto em túbulos em que ocorre troca Na/H^{65} , como naqueles em que existe a ATPase dependente de H^+ . No ducto coletor cortical, a administração de aldosterona estimula marcadamente a reabsorção de sódio e a secreção de potássio, provavelmente por meio da incorporação de canais específicos na membrana apical, além de efeitos a mais longo prazo sobre a síntese protéica. Este estímulo leva a considerável aumento da magnitude da DP transepitelial, que torna a luz mais negativa, constituindo assim força favorável³² à secreção de íons H^+ . Por outro lado, no coletor medular, onde a magnitude do transporte de sódio e potássio é muito limitada ou ausente, este hormônio não afeta praticamente a DP transepitelial, e apesar disto estimula o processo de acidificação⁶⁰. Assim, o efeito hormonal não se dá somente via ação sobre sódio e DP, mas também diretamente, possivelmente por incorporação de sítios transportadores na membrana apical.

O papel de outros fatores hormonais foi também descrito. A vasopressina é capaz de abolir a secreção de bicarbonato em ductos coletores corticais, revertendo o processo de transporte para reabsorção; esta capacidade foi recentemente demonstrada também para o túbulo distal cortical⁴. Prostaglandina E inibe acidificação tubular no ducto coletor, ao passo que esta é estimulada por fatores que promovem a liberação de AMP-cíclico, como a forskolina²².

Esta revisão mostra que nos últimos anos, em seqüência aos estudos aprofundados dos mecanismos de acidificação no néfron proximal, a investigação a respeito dos mecanismos de eliminação renal de

ácido tem se preocupado com os diferentes segmentos do néfron distal. Devido à maior facilidade metodológica, já dispomos de bons resultados a respeito dos ductos coletores corticais e medulares, em que foi demonstrado mecanismo eletrogênico, dependente diretamente de ATP, para a secreção de H^+ . Por outro lado, o túbulo distal cortical, segmento altamente heterogêneo, ainda necessita de melhor definição a respeito de seus mecanismos de acidificação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALAWQATI, Q. — H transport in urinary epithelia, *Am. J. Physiol.* 235:F77, 1978.
- ATKINS, J.L. & BURG, M.B. — Bicarbonate transport by isolated perfused rat collecting ducts, *Am. J. Physiol.* 249:F485, 1985.
- BECK, F.X., DOERGE, A., RICK, R., SCHRAMM, M. & THURAU, K. — Effect of potassium adaptation on the distribution of potassium, sodium and chloride across the apical membrane of renal tubular cells, *Pflügers Arch.* 409: 477, 1987.
- BICHARA, M., MERCIER, O., HOUILLIER, P., PAILLARD, M. & LEVIEL, F. — Effects of antidiuretic hormone on urinary acidification and on tubular handling of bicarbonate in the rat, *J. Clin. Invest.* 80:621, 1987.
- BRISOLLA-DIURANA, A., AMORENA, C. & MALNIC, G. — Transfer of base across the basolateral membrane of cortical tubules of rat kidney, *Pflügers Arch.* 405: 209, 1985.
- BURG, M.B. & GREEN, N. — Function of the thick ascending limb of Henle's loop, *Am. J. Physiol.* 224:659, 1973.
- CABANTCHIK, Z.I. & ROTHSTEIN, A. — Membrane proteins related to anion permeability of human red blood cells. II. Effects of proteolytic enzyme on disulfonic stilbene sites of surface proteins, *J. Membr. Biol.* 15:227, 1974.
- CAPASSO, G., JAEGER, P., GIEBISCH, G., GUCKIAN, V. & MALNIC, G. — Renal bicarbonate reabsorption in the rat. II. Distal tubule load dependence and effect of hypokalemia, *J. Clin. Invest.* 80:409, 1987.
- CAPASSO, G., KINNE, R., MALNIC, G. & GIEBISCH, G. — Renal bicarbonate reabsorption in the rat. I. Effects of hypokalemia and carbonic anhydrase, *J. Clin. Invest.* 78:1558, 1986.
- CASSOLA, A.C., GIEBISCH, G. & MALNIC, G. — Mechanisms and components of renal tubular acidification, *J. Physiol. (London)* 267:601, 1977.
- CHAN, Y.L., BIAGI, B. & GIEBISCH, G. — Control mechanisms of bicarbonate transport across the rat proximal convoluted tubule, *Am. J. Physiol.* 242:F532, 1982.
- CHAN, Y.L., MALNIC, G. & GIEBISCH, G. — Passive driving forces of proximal tubular fluid and bicarbonate transport: gradient-dependence of H^+ secretion, *Am. J. Physiol.* 245:F622, 1983.
- CLAPP, J.R. & ROBINSON, R.R. — Osmolality of distal tubular fluid in the dog, *J. Clin. Invest.* 45:1847, 1966.
- DRENCKHAHN, D., SCHLUETER, K., ALLEN, D.P. & BENNETT, V. — Colocalization of band 3 with Ankyrin and Spectrin at the basal membrane of intercalated cells in the rat kidney, *Science* 230:1287, 1985.

15. DuBOSE, T.D., PUCACCO, L.R. & CARTER, N.W. — Determination of disequilibrium pH in the rat kidney *in vivo*. Evidence for hydrogen secretion, *Am. J. Physiol.* 240:F138, 1981.
16. DuBOSE, T.D., PUCACCO, L.R., LUCCI, M.S. & CARTER, N.W. — Micropuncture determination of pH, pCO₂ and total CO₂ concentration in accessible structures of the rat renal cortex, *J. Clin. Invest.* 64:476, 1979.
17. GIEBISCH, G., MALNIC, G., de MELLO, G.B. & MELLO AIRES, M. — Kinetics of luminal acidification in cortical tubules of the rat kidney, *J. Physiol. (London)* 267:571, 1977.
18. GOOD, D.W. — Sodium dependent bicarbonate absorption by cortical thick ascending limb of rat kidney, *Am. J. Physiol.* 248:F821, 1985.
19. GOTTSCHALK, C.W., LASSITER, W.E. & MYLLE, M. — Localization of urine acidification in the mammalian kidney, *Am. J. Physiol.* 198:581, 1960.
20. GRABER, M.L., BENGLE, H.H., SCHWARTZ, J.H. & ALEXANDER, E.A. — pH and PCO₂ profiles of the rat inner medullary collecting duct, *Am. J. Physiol.* 241:F659, 1981.
21. GREGER, R., SCHLATTER, E. & LANG, F. — Evidence for electroneutral sodium chloride cotransport in the cortical thick ascending limb of Henle's loop of rabbit kidney, *Pflügers Arch.* 396:308, 1983.
22. HAYS, S., KOKKO, J.P. & JACOBSON, H.R. — Hormonal regulation of proton secretion in rabbit medullary collecting duct, *J. Clin. Invest.* 78:1279, 1986.
23. HIERHOLZER, K. — Secretion of potassium and acidification in collecting ducts of mammalian kidney, *Am. J. Physiol.* 201:318, 1961.
24. IACOVITTI, M., NASH, L., PETERSON, L.N., ROCHOU, J. & LEVINE, D.Z. — Distal tubule bicarbonate accumulation *in vivo*: effect of flow and transtubular bicarbonate gradients, *J. Clin. Invest.* 78:1658, 1986.
25. IMAI, M. & NAKAMURA, R. — Function of distal convoluted and connecting tubules studied by isolated nephron fragments, *Kidney Int.* 22:465, 1982.
26. JACOBSON, H.R. — Medullary collecting duct acidification. Effects of potassium, HCO₃⁻ concentration and PCO₂, *J. Clin. Invest.* 74:2107, 1984.
27. KINNE-SAFFRAN, E., BEAUWENS, R. & KINNE, R. — An ATP-driven proton pump in brush-border membranes from rat renal cortex, *J. Membrane Biol.* 64:67, 1982.
28. KINSELLA, J.L. & ARONSON, P.S. — Properties of the Na-H exchanger in renal microvillus membrane vesicles, *Am. J. Physiol.* 238:F461, 1980.
29. KINSELLA, J.L. & ARONSON, P.S. — Amiloride inhibition of the Na-H exchanger in renal microvillus membrane vesicles, *Am. J. Physiol.* 241:F374, 1981.
30. KOEPPEN, B.M., BIAGI, B.A. & GIEBISCH, G. — Intracellular microelectrode characterization of the rabbit cortical collecting duct, *Am. J. Physiol.* 244:F35, 1983.
31. KOEPPEN, B.M., GIEBISCH, G. & MALNIC, G. — Mechanism and regulation of renal tubular acidification. In Seldin, D.W. & Giebisch, G.: *The kidney: physiology and pathophysiology*, New York, Raven Press, 1985, p. 1491.
32. KOEPPEN, B.M. & HELMAN, S.I. — Acidification of luminal fluid by the rabbit cortical collecting tubule perfused "in vitro", *Am. J. Physiol.* 242:F521, 1982.
33. KRIZ, W. & KAISLING, B. — Structural organization of the mammalian kidney. In Seldin, D.W. & Giebisch, G.: *The kidney: physiology and pathophysiology*, New York, Raven Press, 1985, p. 265.
34. KUNAU, R.T. & WALKER, K.A. — Total CO₂ absorption in the distal tubule of the rat, *Am. J. Physiol.* 252:F468, 1987.
35. LESLIE, B.R., SCHWARTZ, J.H. & STEINMETZ, P.R. — Coupling between Cl absorption and HCO₃⁻ secretion in turtle urinary bladder, *Am. J. Physiol.* 225:610, 1973.
36. LEVINE, D.Z. — An *in vivo* microperfusion study of distal tubule bicarbonate reabsorption in normal and ammonium chloride rats, *J. Clin. Invest.* 75:588, 1985.
37. LEVINE, D.Z. & JACOBSON, H.R. — The regulation of renal acid secretion: new observations from studies of distal nephron segments, *Kidney Int.* 29:1099, 1986.
38. LOENNERHOLM, G. & RIDDERSTRALE, Y. — Intracellular distribution of carbonic anhydrase in the rat kidney, *Kidney Int.* 17:162, 1980.
39. LOMBARD, W.E., KOKKO, J.P. & JACOBSON, H.R. — Bicarbonate transport in cortical and outer medullary collecting tubules, *Am. J. Physiol.* 244:F289, 1983.
40. LOPES, A.G., SIEBENS, A.W., GIEBISCH, G. & BORON, W.F. — Electrogenic Na/HCO₃ cotransport across basolateral membrane of the isolated perfused *Necturus* proximal tubule, *Am. J. Physiol.* 253:F340, 1987.
41. LOPES, M.J. — Acidificação em túbulos distais corticais no rato. Estudo com microeletrodos de resina de troca iônica, Ribeirão Preto, USP, Diss. de Mestrado, 1988.
42. LUCCI, M.S., PUCACCO, L.R., CARTER, N.W. & DuBOSE, T.D. — Evaluation of bicarbonate transport in rat distal tubule: effects of acid-base status, *Am. J. Physiol.* 243:F335, 1982.
43. MALNIC, G. — H secretion in renal cortical tubules: kinetic aspects, *Kidney Int.* 32:136, 1987.
44. MALNIC, G., MELLO AIRES, M. & GIEBISCH, G. — Micropuncture study of renal tubular hydrogen ion transport in the rat, *Am. J. Physiol.* 222:147, 1972.
45. MCKINNEY, T.D. & BURG, M.B. — Bicarbonate transport by rabbit cortical collecting tubules: effect of acid and alkali loads *in vivo* on transport *in vitro*, *J. Clin. Invest.* 60:766, 1977.
46. MONTGOMERY, H. & PIERCE, J.A. — The site of acidification of the urine within the renal tubule in amphibia, *Am. J. Physiol.* 118:144, 1937.
47. MURER, H., HOPFER, U. & KINNE, R. — Sodium-proton antiport in brush-border membrane vesicles isolated from rat small intestine and kidney, *Biochem. J.* 154:597, 1976.
48. O'NEIL, R.G. & HAYHURST, R.A. — Functional differentiation of cell types in cortical collecting duct, *Am. J. Physiol.* 248:F449, 1985.
49. OBERLEITHNER, H., LANG, F., MESSNER, G. & WANG, W. — Mechanism of hydrogen ion transport in the diluting segment of frog kidney, *Pflügers Arch.* 402:272, 1984.
50. PRIGENT, A., BICHARA, M. & PAILLARD, M. — Hydrogen transport in papillary collecting duct of rabbit kidney, *Am. J. Physiol.* 248:C241, 1985.
51. REBOUÇAS, N.A. & MALNIC, G. — H⁺ secretion in distal tubules: the effect of carbonic anhydrase in luminal perfusate, *Braz. J. Med. Biol. Res.* 20:277, 1987.
52. RECTOR, Jr, F.C., CARTER, N.W. & SELDIN, D.W. — The mechanism of bicarbonate reabsorption in the proximal and distal tubules of the kidney, *J. Clin. Invest.* 44:278, 1965.
53. ROCHA, A. & KOKKO, J.P. — Sodium chloride and water transport in the medullary thick ascending limb of Henle. Evidence for active chloride transport, *J. Clin. Invest.* 52:612, 1973.

54. SCHWARTZ, G.J. & ALAWQATI, Q. — Carbon dioxide causes exocytosis of vesicles containing H pumps in isolated perfused proximal and collecting tubules, *J. Clin. Invest.* 75:1638, 1985.
55. STANTON, B.A., BIEMESDERFER, D., WADE, J.B. & GIEBISCH, G. — Structural and functional study of the rat distal nephron: effects of potassium adaptation and depletion, *Kidney Int.* 19:36, 1981.
56. STEINMETZ, P.R. — Cellular mechanisms of urinary acidification, *Physiol. Rev.* 54:890, 1974.
57. STEINMETZ, P.R. — Cellular organization of urinary acidification, *Am. J. Physiol.* 251:F173, 1986.
58. STETSON, D.L. & STEINMETZ, P.R. — Alfa and beta types of carbonic anhydrase-rich cells in turtle bladder, *Am. J. Physiol.* 249:F553, 1985.
59. STINEBAUGH, B.J., ESQUENAZI, R., SCHLOEDER, F.X., SUKI, W.N., GOLDSTEIN, M.B. & HALPERIN, M.L. — Control of the urine-blood PCO_2 gradient in alkaline urine, *Kidney Int.* 17: 31, 1980.
60. STONE, D.K., SELDIN, D.W., KOKKO, J.P. & JACOBSON, H.R. — Mineralocorticoid modulation of rabbit medullary collecting duct acidification. A sodium independent effect, *J. Clin. Invest.* 72:77, 1983.
61. STONE, D.K., SELDIN, D.W., KOKKO, J.P. & JACOBSON, H.R. — Anion dependence of rabbit medullary collecting duct acidification, *J. Clin. Invest.* 71:1505, 1983.
62. ULLRICH, K.J. & PAPAVALASSIOU, F. — Bicarbonate reabsorption in the papillary collecting duct of rats, *Pflügers Arch.* 389:271, 1981.
63. VIEIRA, F.L. & MALNIC, G. — Hydrogen ion secretion by rat renal cortical tubules as studied by an antimony microelectrode, *Am. J. Physiol.* 214:710, 1968.
64. VUREK, G.G., WARNOCK, D.G. & CORSEY, R. — Measurement of picomole amounts of carbon dioxide by calorimetry, *Anal. Chem.* 47:765, 1975.
65. WEIGT, M., DIETL, P., SILBERNAGL, S. & OBERLEITHNER, H. — Activation of luminal Na/H exchange in distal nephron of frog kidney. An early response to aldosterone, *Pflügers Arch.* 408:609, 1987.
66. YOSHITOMI, K., BURCKHARDT, B.C. & FROEMTER, E. — Rheogenic sodium-bicarbonate cotransport in the peritubular cell membrane of the rat proximal tubule, *Pflügers Arch.* 405:360, 1986.

INFLUÊNCIA POSTURAL E DA ATIVIDADE FÍSICA USUAL SOBRE A EXCREÇÃO URINÁRIA DE PROTEÍNAS EM DOENÇA GLOMERULAR

Helga Maria Mazzarolo Cruz
 Jenner Cruz
 Maria Cristina Ribeiro de Castro

INTRODUÇÃO

Existem muitos relatos evidenciando que em indivíduos normais ocorre aumento da excreção urinária de proteína em deambulação, durante a atividade física habitual e o exercício, comparativamente àquela apresentada no repouso em posição deitada^{1-5, 6, 7, 8, 24, 27, 28, 29, 30, 34}, havendo também uma relação entre a intensidade do exercício e a da proteinúria pós-exercício²⁸. Já o efeito do ortostatismo imóvel (que designaremos daqui para a frente como ortostase) sobre a velocidade da excreção protéica urinária consiste em reduzi-la na maior parte dos indivíduos sadios^{20, 21} por induzir alterações hemodinâmicas caracterizadas por quedas desproporcionais da velocidade de filtração glomerular e do fluxo plasmático renal, condicionando aumento da fração de filtração^{15, 16}.

As referências aos aspectos quantitativos da velocidade da proteinúria em pacientes portadores de glomerulopatias durante a atividade física habitual e as alterações posturais são, entretanto, escassas e conflitantes na literatura médica, segundo nosso conhecimento.

Em livros de texto de nefrologia há menções ao fato de que a proteinúria é maior quando o paciente está em posição ereta e andando do que quando deitado^{9, 11, 25, 33}, mas não há referências à quantificação percentual desse aumento.

Alguns autores investigaram a possibilidade de que a resposta da proteinúria patológica à ortostase pudesse depender de seu nível. Para esclarecimento da questão foram estudados, por vários autores, dois grupos de pacientes: um com proteinúrias menores que 1mg/min e outro com proteinúrias superiores a este limite. King¹⁵ demonstrou que durante essa postura mantida por 24-90 minutos, as proteinúrias inferiores a 1mg/min aumentavam significativamente

em relação à posição supina, enquanto as proteinúrias superiores não pareciam ser influenciadas pelas alterações posturais.

Contrariamente, outros autores^{21, 32} demonstraram redução da velocidade de excreção urinária protéica em pacientes submetidos a 2 horas de ortostase, quer a proteinúria fosse superior ou inferior a 1mg/min, respectivamente, em 75 e 89% dos indivíduos desses dois grupos.

Esses achados contraditórios talvez possam ser explicados levando em conta a diferente duração dos períodos de ortostase a que os pacientes foram submetidos pelos diferentes autores.

Em pacientes com doença renal aguda e crônica, foi verificado que a ortostase, mesmo quando passiva, induzia redução da velocidade de proteinúria¹⁸. Saito³¹ verificou na maior parte dos pacientes com doença glomerular que, além da ortostase, a deambulação normal também promovia redução da proteinúria, com exceção daqueles portadores de lesão mínima à biópsia renal. Entretanto, queremos fazer a ressalva de que os períodos a que os pacientes foram submetidos à ortostase e à deambulação foram muito curtos a nosso ver (30 minutos cada).

A questão a ser enfocada, em relação às maciças proteinúrias glomerulares, é, a nosso ver, conhecer como se comporta sua velocidade, sob influência de posições variáveis e atividade física habitual, como sucede na vida diária dos pacientes, e não em condições incomuns como é a posição ereta imóvel, que inclusive pode promover, particularmente em pacientes hipalbuminêmicos e hipovolêmicos, como são os portadores de síndrome nefrótica, hipotensão postural e estado sincopal, a ponto de terem de ser excluídos dos grupos pesquisados por outros autores^{15, 31}.

O ponto de partida para que investigássemos a influência postural e da atividade física usual sobre a

velocidade da proteinúria deveu-se à afirmação feita por Merrill²², em sua revisão sobre glomerulonefrites, de que qualquer proteinúria poderia ser agravada pela posição ereta. Outros autores²⁶ consideraram essa opinião amplamente difundida mas incorreta. A esta argumentação, Merrill²³ extemou a opinião de que é fato debatível se o agravamento da proteinúria requer deambulação ou apenas o ortostatismo.

Há quase um século, Lecorché e Talamon¹⁹ demonstraram em um paciente portador de proteinúria maciça que o esforço físico induziu um evidente aumento da excreção urinária de proteína, passando de 16 para 24g/dia. Outros autores posteriormente também documentaram um evidente aumento da concentração urinária de albumina induzida pela posição ereta e atividade física, em pacientes com doença renal, mas seus dados foram expressos em cruzes e não em termos numéricos precisos da velocidade excretora¹³. Foi também verificado que o conteúdo protéico urinário varia durante o dia e que a maior concentração não corresponde à da amostra matutina².

NOSSA EXPERIÊNCIA

Com a finalidade de investigar a influência postural e da atividade física sobre a velocidade excretora das proteinúrias maciças das glomerulopatias, avaliamos a mesma durante o período de repouso noturno deitado e durante vários períodos através do dia, como seja durante a condição de deambulação normal e em alguns períodos seguindo-se a esta e a um exercício curto e leve, correspondendo aproximadamente às atividades habituais dos pacientes.

A velocidade de excreção urinária de proteína (U_{prot}) foi avaliada em 20 pacientes com diversas formas histopatológicas de doença glomerular (Tabela 2.1), através de sucessivos períodos de A a E: o período A, concernente ao repouso noturno deitado, foi coletado das 22:00 horas da noite até às 7:00 horas da manhã, não sendo permitido ao paciente levantar-se do leito (540 minutos); o período B consistiu em deambulação calma pela enfermaria durante 2 horas e foi coletado das 7:00 às 9:00 horas (120 minutos). Neste momento, os pacientes foram submetidos a um esforço leve, o qual consistiu em subir 120 degraus em cerca de 5 minutos; o tempo de duração deste exercício está incluso no período C, o qual foi colhido das 9:00 às 10:30 horas (90 minutos). Após o referido exercício, os pacientes mantiveram um estado de relativo repouso, sentando ou deitando voluntariamente. Mais dois períodos de 90 minutos de colheita urinária foram efetuados consecutivamente: o período D, das 10:30 às 12:00 horas e o período E, das 12:00 às 13:30 horas. Às 7:00, 9:00 e 12:00 horas, os pacientes ingeriram cerca de 200ml de água. Nenhuma droga diurética foi administrada durante os períodos de colheita urinária.

A proteína urinária foi medida com o método de Kingsbury e cols.¹⁷, modificado para leitura turbidimétrica em espectrofotômetro, como se segue: a 1ml de urina são adicionados 3ml de ácido sulfossalicílico a 3% e após 6ml de água destilada. O tubo é invertido para misturar e cerca de 10 minutos após turbidez é lida ao comprimento de onda de 620m μ , sendo o tubo agitado novamente antes da leitura. Esta leitura é feita contra um "blank" de 1ml de urina do paciente e 9ml de água destilada; a comparação

Tabela 2.1 — Influência postural e da atividade física usual sobre a excreção urinária de proteínas na doença glomerular. Casuística.

Pacientes	Idade anos	Sexo	C_{cr} ml/min	P_{cr} ml/100ml	Diagnóstico histopatológico (biópsia percutânea)
1	44	F	48	1,3	GN membranosa (grau III)
2	44	F	—	1,9	LES: GN proliferativa mesangial
3	22	M	138	1,1	GN membranosa
4	17	M	129	0,5	Doença glomerular por lesão mínima
5	31	F	103	0,9	LES: GN proliferativa difusa
6	25	M	39	2,6	GN membranoproliferativa (tipo 1)
7	32	F	164	0,5	LES: GN membranosa
8	22	F	35	1,8	LES: GN proliferativa difusa com crescentes
9	25	F	111	0,7	Amiloidose renal com glomerulosclerose nodular
10	45	M	11	4,6	GN crônica
11	45	M	112	1,0	GN membranosa (grau II)
12	24	M	129	1,0	Glomerulosclerose focal
13	41	M	25	3,3	Glomerulosclerose focal
14	21	M	53	1,6	GN membranoproliferativa (tipo 1)
15	21	M	136	0,9	GN membranosa (grau III)
16	56	M	73	1,2	Amiloidose renal
17	16	F	36	1,0	Glomerulosclerose focal
18	19	F	41	1,2	Glomerulosclerose focal
19	18	F	24	2,8	Glomerulosclerose focal
20	49	F	16	3,7	Síndrome nefrótica (sem biópsia)

é feita com padrões conhecidos de turbidez a partir de diversas concentrações de proteínas totais de soro normal. A creatinina de urina e de plasma foi determinada por método colorimétrico⁴. A proteinúria foi expressa em mg/min e a depuração endógena de creatinina (C_{cr}) em ml/min; em 10 pacientes, as depurações de creatinina foram efetuadas em todos os períodos (casos 11 a 20).

A análise estatística foi feita usando-se o teste para medidas repetidas nos mesmos elementos⁵⁶, o teste de Wilcoxon e avaliações de correlações¹⁰. O nível de significância escolhido foi de $P < 0,05$. Os dados foram expressos como média \pm EPM (erro padrão de média).

Todos os pacientes apresentavam proteinúria maciça e apenas dois deles excretavam menos que 1 mg/min durante o período de repouso noturno (Tabela 2.2). Houve diferença significativa entre o total de médias dos vários períodos ($P < 0,05$), devida à menor $U_{prot}V$ no período A em relação às demais. O valor médio de $U_{prot}V$ no período A foi significativamente menor do que o valor médio correspondente a todos os períodos de atividade diurna. Não houve diferenças significativas entre as excreções urinárias médias de proteína dos períodos B a E. Observou-se um marcado aumento percentual da velocidade de proteinúria induzida pela atividade

em relação ao período de repouso, sendo o valor médio 109% (± 56).

A análise individual dos dados mostrou ter ocorrido três grupos de pacientes quanto à resposta proteinúrica à atividade física (Tabela 2.3): grupo I, com cinco pacientes (25%), cujos valores de $U_{prot}V$ aumentaram marcada e significativamente em relação aos apresentados durante o repouso noturno ($P = 0,03$), correspondendo a aumentos percentuais de 95 a 1.140%; grupo II, com 11 pacientes (55%), cujos aumentos de $U_{prot}V$ também foram em média significantes ($P < 0,005$), mas percentualmente menos marcados, variando de 10 a 79%; grupo III, com quatro pacientes (20%) cujos valores de $U_{prot}V$ decresceram ou não foram afetados pela atividade física, apresentando em relação ao período de repouso noturno variações percentuais de 0 a -40%. O valor do nível de significância do decréscimo médio da velocidade de proteinúria não pôde ser estabelecido neste grupo em razão da baixa frequência deste tipo de resposta em nossa amostragem de pacientes.

Foi encontrada correlação positiva e significativa entre os valores médios de $U_{prot}V$ correspondentes aos períodos de atividade de B a E, expressos em mg/min e concernentes aos grupos I e II, e os respectivos valores durante o período A ($r = 0,518$, $n = 16$, $P = 0,037$; Fig. 2.1).

Tabela 2.2—Influência postural e da atividade física usual sobre a excreção urinária de proteínas em doença glomerular.

Pacientes	Períodos					Valor médio dos períodos B a E mg/min	Aumento percentual médio dos períodos B a E em relação ao período A (%)
	A	B	C	D	E		
	mg/min						
1	1,0	2,7	5,4	1,6	0,7	2,6	160
2	2,1	3,9	2,8	4,2	2,6	3,4	62
3	9,1	10,0	15,2	17,1	22,9	16,3	79
4	13,4	13,8	13,1	15,3	23,1	16,3	22
5	0,8	2,0	2,2	1,5	3,0	2,2	175
6	4,8	5,1	10,8	6,1	9,2	7,8	63
7	3,0	3,8	3,9	6,3	7,0	5,3	77
8	4,6	3,0	4,3	5,5	5,4	4,6	0
9	8,3	1,6	14,2	13,6	14,4	13,5	63
10	7,3	7,4	8,4	7,3	8,7	8,0	10
11	0,5	6,6	6,9	6,6	4,7	6,2	1.140
12	10,7	15,2	25,1	10,1	7,2	14,4	35
13	16,5	17,3	23,0	20,2	19,9	20,1	22
14	8,8	10,5	14,0	23,1	21,0	17,2	95
15	13,3	43,4	39,2	19,6	19,7	30,5	129
16	7,8	12,0	13,7	12,4	10,5	12,2	56
17	11,3	12,5	10,1	10,1	9,1	10,5	-10
18	20,9	14,6	14,7	13,8	15,9	14,8	-29
19	15,7	43,8	24,3	16,8	21,6	26,6	69
20	4,5	2,6	3,5	1,2	3,3	2,7	-40
Média	8,2	12,1	12,7	10,6	11,5	11,8	109
EPM	1,3	2,6	2,1	1,5	1,7	1,8	56
P<		0,05	0,01	NS	0,05	0,01	

* Diferença significativa entre $U_{prot}V$ dos períodos de atividade e o período A.

Tabela 2.3 — Grupos de pacientes com doença glomerular de acordo com a variação percentual da velocidade de proteinúria durante a atividade física usual em relação à do período de repouso noturno deitado.

	Período A mg/min	Valor médio dos períodos B a E mg/min	Aumento percentual médio dos períodos B a E em relação ao período A (%)
<i>Grupo I</i>			
Média	4,9	11,7	340
EPM	2,6	5,4	200
Variação			95 a 1.140
N = 5			
	* P = 0,03		
<i>Grupo II</i>			
Média	9,0	13,1	51
EPM	1,4	2,1	7
Variação			10 a 79
N = 11			
	* P < 0,005		
<i>Grupo III</i>			
Média	10,3	8,1	-20
EPM	3,9	1,5	-9
Variação			0 a -40
N = 4			

* Diferença significativa entre os valores médios dos períodos B a E e o período A.

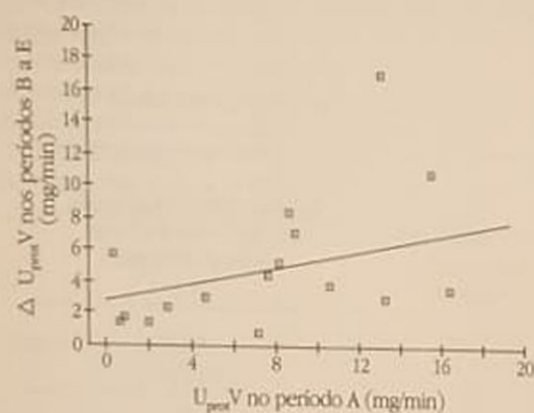


Figura 2.1 — Correlação entre a velocidade de proteinúria durante o repouso noturno (período A) e os incrementos induzidos na mesma pela atividade física usual em posição ereta (períodos B a E): $Y = 0,419X + 1,75$.

Não foi encontrada correlação entre o grau de insuficiência renal avaliado pelo C_{cr} e as velocidades de proteinúria, quer durante o repouso, quer durante os períodos de atividade. Em 10 pacientes, os valores de C_{cr} e de $U_{prot}V$ foram avaliados concomitantemente em todos os períodos, evidenciando-se os seguintes fatos: 1. não houve correlação entre os valores de C_{cr} e de $U_{prot}V$, comparados globalmente ($n = 50$); 2. não houve correlação entre os referidos valores durante o período de repouso noturno; 3. a mesma falta de correlação ocorreu entre os valores do C_{cr} e os valores médios das velocidades de proteinúria de cada paciente durante os períodos de atividade.

Em conclusão, nossos dados mostram haver um evidente aumento da velocidade de excreção protéica em 80% dos pacientes durante a atividade física usual que realizaram.

A partir dos dados da literatura e dos nossos, parece-nos haver uma marcada diferença concernente aos efeitos da posição ereta sobre a proteinúria patológica, conforme seja escolhido o ortostatismo imóvel ou a deambulação durante os períodos de coleta urinária: a ortostase induz nos nefropatas alterações hemodinâmicas^{14, 15} similares às já citadas anteriormente para os indivíduos sadios¹⁵, reduzindo a velocidade de proteinúria. Contrariamente, sugerimos que a deambulação calma e a atividade física usual não induzem alterações hemodinâmicas suficientes para resultar em redução da velocidade de proteinúria em pacientes glomerulopatas. Esta hipótese é baseada na observação de que, ao menos em indivíduos sadios, a hemodinâmica renal não é grandemente afetada pelo trabalho leve, porque o exercício produz apenas ligeiras quedas e nenhuma diferença sistemática nas depurações de PAH e inulina^{12, 35}. o valor médio máximo da redução da velocidade de filtração glomerular é ao redor de 25% e não ocorrem significativas mudanças ulteriores com o prolongamento do exercício leve ou mesmo com o trabalho pesado⁶.

A maior parte de nossos pacientes exibiram aumento de excreção urinária protéica durante a atividade física usual, mas os mecanismos fisiopatológicos não são elucidados na presente investigação. Foi proposto que o aumento da permeabilidade glomerular às proteínas presente em indivíduos sadios que realizam exercícios físicos seja devido a altera-

ções hemodinâmicas renais, hormonais (aumento da atividade da renina plasmática e eventualmente de calcitriol) e perda das cargas negativas da parede capilar glomerular²⁸. Julgamos que os mesmos mecanismos poderiam ser operantes em pacientes com doença glomerular, provavelmente em um grau mais intenso, para explicar o acentuado aumento percentual da velocidade da proteinúria.

A correlação positiva entre os incrementos da velocidade de proteinúria induzidos pela atividade física em relação aos respectivos valores no período de repouso sugere que o exercício exacerba a permeabilidade das alças capilares glomerulares às proteínas, em um grau aproximadamente proporcional àquele existente basalmente durante o repouso.

A resposta dos dois pacientes com proteinúria menor que 1mg/min durante o período de repouso foi similar àquela de pacientes com proteinúria maior que este nível, demonstrando que o padrão quantitativo da proteinúria de repouso não influi qualitativamente na resposta à atividade física. Também não foi observada nenhuma relação entre o tipo histopatológico da doença glomerular e a resposta proteinúrica à atividade física.

INFERÊNCIA TERAPÊUTICA

Visto que 80% dos pacientes com doença glomerular aumentam a velocidade da proteinúria com a atividade física, julgamos que na semiologia da síndrome nefrótica poderia ser introduzido um teste de avaliação da resposta proteinúrica à atividade usual, com a finalidade de ser aconselhada uma restrição ao leito mais prolongada no decorrer do dia, para aqueles pacientes intensamente proteinúricos e corticóide-responsivos, como medida auxiliar para diminuir a excessiva perda proteica urinária e talvez acelerar o tempo para alcançar a remissão parcial ou total da síndrome.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALYEA, E.P. & PARISH, H.H. — Renal response to exercise: urinary findings, *JAMA* 167:807, 1958.
2. ALTMAN, K.A. & STELLATE, R. — Variation of protein content of urine in a 24-hour period, *Clin. Chem.* 9:63, 1963.
3. BARACH, J.H. — Evidence of nephritis and urinary acidosis, *Am. J. Med. Sci.* 159:398, 1920.
4. BONSNES, R.W. & TAUSSKY, H.H. — On the colorimetric determination of creatinine by Jaffe reaction, *J. Biol. Chem.* 158:581, 1945.
5. CASTENFORS, J. & PISCATOR, M. — Renal haemodynamics, urine flow and urinary protein excretion during exercise in supine position at different loads, *Acta Med. Scand. (Suppl.)* 472:231, 1967.
6. CASTENFORS, J., MOSSFELDT, F. & PISCATOR, M. — Effect of prolonged heavy exercise on renal function and urinary protein excretion, *Acta Physiol. Scand.* 70:194, 1967.

7. CASTENFORS, J. — Renal function during exercise with special reference to exercise proteinuria and the release of renin, *Acta Physiol. Scand.* 70 (Suppl.) 293:1, 1967.
8. COYE, R.D. & ROSANDICH, R.R. — Proteinuria during the 24-hour period following exercise, *J. Appl. Physiol.* 15:592, 1960.
9. DE WARDENER, H.E. — The kidney. An outline of normal and abnormal function, 4th. ed., Edinburgh, Churchill Livingstone, 1973.
10. DIXON, W.J. & MASSEY JR., F.G. — Introduction to statistical analysis, 3rd. ed., New York, McGraw-Hill, 1969.
11. FISHBERG, A.M. — Hypertension and nephritis, 5th. ed., Philadelphia, Lea & Febiger, 1954.
12. GRIMBY, G. — Renal clearances during prolonged supine exercise at different loads, *J. Appl. Physiol.* 20:1294, 1965.
13. KING, S.E. & GRONBECK, C. — Benign and pathological albuminuria of 600 hospitalized cases, *Ann. Intern. Med.* 36:765, 1952.
14. KING, S.E. — Patterns of protein excretion by the kidneys, *Ann. Intern. Med.* 42:296, 1955.
15. KING, S.E. — Postural adjustments and protein excretion by the kidney in renal disease, *Ann. Intern. Med.* 46:360, 1957.
16. KING, S.E. — The conditioned urinary protein excretion test in the study of chronic and obscure proteinuria, *Arch. Intern. Med.* 97:511, 1956.
17. KINGSBURY, F.B., CLARK, C.P., WILLIAMS, G. & POST, A.L. — The rapid determination of albumin in urine. In Gradwohl, R.B.H. *Clinical laboratory methods and diagnosis; a textbook on laboratory procedures with their interpretation*, 2nd. ed., St. Louis, C.V. Mosby Co., 1983.
18. LATHAM, W., ROOF, B.S., NICKEL, J.F. & BRADLEY, S.E. — Urinary protein excretion and renal hemodynamic adjustment during orthostasis in patients with acute and chronic renal disease, *J. Clin. Invest.* 33:1457, 1954.
19. LECORCHÉ, E. & TALAMON, C.H. — Notes cliniques sur l'albuminurie. Albuminurie physiologique; albuminurie minima, Paris, Rueff et C^{ie}, Editors, 1982(?).
20. MAHURCAR, S.D., DUNEA, G., PILLAY, V.K.G., LEVINE, H. & GANDHI, V. — Relationship of posture and age to urinary protein excretion, *Br. Med. J.* 1:712, 1975.
21. MAHURCAR, S.D., GANDHI, V.C., MRAWA, E.H., PILLAY, V.K.G. & DUNEA, G. — The effects of standing in proteinuria in health and disease, *Clin. Res.* 21:698, 1973.
22. MERRIL, J.P. — Glomerulonephritis, *N. Engl. J. Med.* 290:374, 1974.
23. MERRIL, J.P. — Protein excretion in the upright position, *N. Engl. J. Med.* 290:1026, 1974.
24. MONTAGNA, G., BUZIO, C., CALDERINI, C., QUARETTI, P. & MIGONE, L. — Relationship of proteinuria and albuminuria to posture and to urine collection period, *Nephron* 35:143, 1983.
25. PAPPER, S. — *Nefrologia clinica*, 2a. ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1980.
26. PILLAY, V.K.G., MAHURCAR, S.D. & DUNEA, G. — Protein excretion in the upright position, *N. Engl. J. Med.* 290:1026, 1974.
27. POORTMANS, J.R. — Effect of exercise on the renal clearance of amylase and lysosime in humans, *Clin. Res.* 43:115, 1972.
28. POORTMANS, J.R. — Postexercise proteinuria in humans. Facts and mechanisms, *JAMA* 253:236, 1985.

- 29 ROBINSON, R.R. & GLENN, W.G. — Fixed and reproducible orthostatic proteinuria. IV Urinary albumin excretion by healthy human subjects in the recumbent and upright position, *J. Lab. Clin. Med.* 64:717, 1964.
- 30 ROBINSON, R.R., LECOCQ, F.R., PHILIPPI, P.J. & GLENN, W.G. — Fixed and reproducible orthostatic proteinuria. III. Effect of induced renal hemodynamic alterations upon urinary protein excretion, *J. Clin. Invest.* 42:100, 1963.
- 31 SAITO, H. — Effects of postural changes upon urinary excretion of protein in renal disease, *Toboku J. Exp. Med.* 95:207, 1968.
- 32 SHARMA, B.K., GANDHI, V., PILLAY, V.K.G., SMITH, E.C. & DUNEA, G. — Effect of standing on proteinuria in renal disease, *Lancet* 1:369, 1971.
- 33 SMITH, H.W. — *The kidney: structure and function in health and disease*, New York, Oxford University Press, 1951.
- 34 TAYLOR, A. — Some characteristics of exercise proteinuria, *Clin. Sci.* 19:209, 1960.
- 35 WHITE, H.L. & ROLF, D. — Effect of exercise and some other influences on the renal circulation in man, *Am. J. Physiol.* 152:505, 1948.
- 36 WINER, B.J. — *Statistical principles in experimental design*, 2nd ed., New York, McGraw-Hill, 1971.

CITOLOGIA ASPIRATIVA EM TRANSPLANTES

APLICAÇÃO DA BIÓPSIA ASPIRATIVA COM AGULHA FINA
NO TRANSPLANTE RENAL

Luiz Antonio Ribeiro de Moura

INTRODUÇÃO E HISTÓRICO

A monitorização do transplante renal é um dos fatores fundamentais para o sucesso a curto e a longo prazo dos enxertos, o que equivale dizer manter a função do órgão o mais próximo possível da normalidade, com o mínimo de lesão tecidual, seja ela por mecanismos imunológicos, tóxicos ou alterações anatómicas.

Muitos são os problemas que afetam o rim transplantado, particularmente durante os primeiros meses. Neste período é extremamente crítico o pós-transplante imediato, principalmente quando se utilizam órgãos de doadores cadáver, onde a distinção entre as intercorrências que afetam o rim, tais como necrose tubular aguda e rejeição, é bastante difícil, pois ambas podem se apresentar de forma associada ou através de quadros clínicos muito semelhantes entre si. Compreende-se, portanto, a necessidade de um diagnóstico preciso, uma vez que as condutas clínicas a serem seguidas são fundamentalmente diferentes.

O melhor método para a avaliação da integridade anatômica do rim transplantado é a biópsia, que pode ser percutânea ou cirúrgica, dependendo da orientação de cada serviço, pois permite analisar a estrutura do órgão como um todo e, o mais importante, a inter-relação entre os vários componentes histológicos. Este ponto é de crucial importância, uma vez que as estruturas que constituem o rim são interdependentes e, portanto, a alteração de uma delas leva a distúrbios de maior ou menor intensidade nas demais.

Porém, apesar de indiscutivelmente vantajoso, este método apresenta alguns inconvenientes. O risco de sangramento por via excretora ou sob a forma de hematomas perirrenais não é desprezível; a formação de fistulas ou a possibilidade de ruptura do órgão também deve ser considerada. É claro que

estes riscos são bastante reduzidos nas mãos de profissionais experientes, mas um mínimo de acidentes é previsto mesmo nestas circunstâncias. Por outro lado e independentemente do aspecto técnico, a biópsia não pode ser repetida constantemente.

Além disso, o processamento histológico do material requer algo em torno de 24 horas, o que torna o procedimento mais um diagnóstico de confirmação ou negação da impressão clínica do que um elemento para se definir o tratamento a ser utilizado. Alguns serviços têm desenvolvido métodos para acelerar este processamento técnico, reduzindo o tempo necessário para 6 a 8 horas, o que permite obter-se um diagnóstico no mesmo dia, dependendo do horário em que se realize a biópsia. Contudo, para que este fato ocorra, é necessário que o material proveniente de biópsia renal seja convenientemente tratado e, obviamente, processado fora da rotina convencional dos laboratórios de anatomia patológica, o que significa um custo adicional de material e de mão-de-obra especializada.

Como alternativa para estes problemas surgiu a biópsia aspirativa com agulha fina, introduzida pela primeira vez por Pasternack⁵, em 1968, na Universidade de Helsinque, Finlândia. Este autor utilizou uma agulha longa de 80mm, de diâmetro reduzido (0,8mm), modificação da metodologia usada por Franzen (1960)¹ para citologia aspirativa de próstata por via transretal, procedendo aspiração em 19 pacientes transplantados renais que apresentavam vários tipos de intercorrências clínicas. Suas observações de rins com função normal serviram para a caracterização dos elementos celulares tidos como habituais do transplante e que diferiam um pouco daqueles obtidos com biópsias aspirativas de órgãos *in situ* por outros processos patológicos. Além disso, as observações de órgãos em processo de rejeição proporcionam o aspecto dos vários tipos celulares infiltrantes e seus respectivos comportamentos, de

acordo com a evolução do fenômeno imunológico. Pasternack concluiu ser este um método fácil e seguro, uma vez que não obteve nenhum tipo de complicação.

A partir desta época começaram a surgir alguns estudos, também derivados desta escola escandinava, no sentido de se efetivar a aplicação do procedimento como útil na análise de rins transplantados. Em 1973, Pasternack e cols.⁶ relatam um estudo com 28 pacientes seguidos por três meses, num total de 182 biópsias aspirativas, com melhor caracterização dos tipos celulares observados, bem como na interpretação dos resultados. Deste trabalho evidenciou-se a grande utilidade do método, pois o mesmo demonstrou ser isento de quaisquer complicações, bem como permitiu a análise de resposta imunológica independentemente da função do órgão.

O fato de a biópsia aspirativa permitir a avaliação imunológica do transplante sem a necessidade de se verificar a presença de alterações funcionais do enxerto, aliado à rapidez na obtenção do diagnóstico (em média 2 horas) e a efetiva segurança do mesmo fizeram com que o procedimento fosse utilizado de forma rotineira pelo serviço de transplante renal da Universidade de Helsinque a partir de 1979.

Em 1981, Häyry e von Willebrand² e Häyry e cols.³, da mesma universidade, deram os contornos finais à metodologia, tanto do ponto de vista técnico como interpretativo, os quais permanecem inalterados até hoje. A partir de então, foram acrescidos os progressos decorrentes dos métodos imuno-histoquímicos para melhor caracterização dos fenótipos das células participantes dos fenômenos de rejeição^{7, 10}, bem como a determinação morfológica das alterações decorrentes da ação tóxica dos agentes imunossupressores, particularmente da ciclosporina A⁸.

Com a divulgação do método e suas vantagens, cada vez mais centros começaram a utilizá-lo de forma rotineira, com resultados bastante comparáveis entre si. O laboratório de transplante da Universidade de Helsinque tornou-se o centro de referência para treinamento de todos os interessados na utilização do método, bem como para a reciclagem periódica daqueles que passaram a incorporá-lo na rotina diagnóstica.

Em nosso meio a biópsia aspirativa com agulha fina em transplantes renais começou a ser utilizada em 1987, simultaneamente em dois centros: Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina e Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, ambos centralizados no Laboratório de Patologia Renal do Departamento de Anatomia Patológica da Escola Paulista de Medicina. O material proveniente desta experiência pioneira será analisado em outra seção deste mesmo capítulo.

Apesar de todo este entusiasmo a respeito do novo método, deve-se salientar que a biópsia aspirativa é menos informativa que a biópsia por agulha convencional. Em contraste com esta última, em que a análise morfológica do espécime imediatamente demonstra se a biópsia é representativa ou não, é

mais difícil se estabelecer um padrão de representatividade para a biópsia aspirativa. Além disso, nem sempre é óbvio na citologia que o material foi obtido de região cortical.

Ademais, cumpre ressaltar também os problemas decorrentes do processamento técnico do material aspirado, aparentemente fácil, porém com certos pormenores que, se não forem observados, podem comprometer seriamente toda a análise. Quanto a esta última, talvez aqui resida todo o segredo da confiabilidade do método e as razões que o fizeram ser desestimulado em alguns serviços. O treinamento rigoroso em centro tido como referência é praticamente fundamental. Em relato recente, Häyry (1987, comunicação pessoal) demonstrou, em estudo comparativo entre vários serviços, que aqueles que tiveram treinamento no laboratório de Helsinque de forma direta ou indireta (através de serviços treinados por Helsinque) apresentaram melhor "performance" do que aqueles que resolveram se introduzir no método por si próprios. Este fato vem confirmar a importância deste ponto, fazendo do mesmo a base para o sucesso desta metodologia.

Cumpre ainda ressaltar que a biópsia aspirativa não deve ser encarada como substituta da biópsia por agulha convencional. Apesar das vantagens que apresenta no que diz respeito à avaliação quantitativa do fenômeno de rejeição, além da possibilidade de monitorização contínua, permitindo o diagnóstico de rejeições subclínicas e a verificação da eficácia do tratamento utilizado, ela falha quando o objetivo se volta para a análise da arquitetura geral do órgão, de processos glomerulares ou que envolvam a rede vascular. Por isso, ambas devem ser analisadas como elementos complementares de extrema utilidade para o diagnóstico das afecções que comprometem o rim transplantado.

TÉCNICA PARA PUNÇÃO-BIÓPSIA ASPIRATIVA

Para a realização de uma biópsia aspirativa são necessários alguns instrumentos, alguns dos quais visando facilitar a feitura e proporcionar maior conforto para quem a realiza.

Em primeiro lugar, utiliza-se de uma pistola (Cameco Serynge Pistol, Suécia) ou qualquer dispositivo que permita fixar e manter pressão negativa no interior de uma seringa durante o procedimento. As seringas, para obtenção do aspirado renal e da amostra de sangue periférico, devem, preferencialmente, ser de plástico e, respectivamente, com capacidade para 20 e 5ml. Além disso, a agulha, ponto fundamental do método, é longa (8 ou 9mm), com diâmetro interno de 0,5 a 0,6mm, do tipo da utilizada para punção raquidiana em crianças (23g 3/4 ou 25g 3/4, Becton Dickinson, USA). Alguns preferem a de 23g, pois ela possui a extremidade de conexão com a seringa transparente, o que permite melhor avaliação da quantidade de material aspirado e o grau de contaminação com o sangue. Contudo, este não

é um elemento limitante, uma vez que em mãos capacitadas a análise do material pode ser feita de forma precisa, independentemente deste recurso.

Para o manuseio e o transporte do material aspirado é necessário utilizar-se de um meio adequado que permita preservar as células, fornecendo-lhes os nutrientes básicos e as condições para se manterem íntegras, bem como com todas as suas características morfológicas. O meio de cultura mais utilizado é o RPMI (GIBCO, USA), enriquecido com 5ml de albumina humana a 20%, heparinizado (25.000U) e tamponado (1ml de HEPES 1M por litro).

O procedimento técnico é bastante simples na sua concepção. Com o paciente deitado e em posição supina, após a antisepsia da região correspondente à ferida cirúrgica, procura-se localizar o órgão por simples palpação ou, se esta se mostrar insuficiente, através do uso de ultra-sonografia feita no leito. É introduzida a agulha de punção imediatamente ao lado da cicatriz, com o objetivo de se evitar a passagem através da cavidade abdominal, e verificado seu correto posicionamento no órgão através da observação dos movimentos sistólicos que são conferidos à mesma pela pulsação do rim. Não há necessidade de qualquer procedimento anestésico.

A seguir, adapta-se a seringa de 20ml previamente acoplada ao seu suporte, contendo no seu interior cerca de 5ml do meio de cultura. Submete-se o sistema a uma pressão negativa e, com movimentos de vaivém numa extensão de 1 a 1,5cm, procede-se a aspiração. Todo o sistema é então retirado em um único movimento, com a pressão negativa mantida. O material obtido deve estar contido dentro da agulha (cerca de 10 a 20 μ l = 0,2 a 2 x 10⁶ células) que precisa ser imediatamente lavada, utilizando-se para tanto o próprio líquido contido no interior da seringa. Em seguida, é procedida a colheita de amostra do sangue periférico através de punção digital e o material contido dentro da seringa de 5ml contendo cerca de 2,5ml do meio de cultura.

É importante avaliar o grau de contaminação do aspirado renal com sangue, através da observação e da comparação da cor do mesmo com o material obtido da punção digital. São considerados não representativos os líquidos excessivos ou parcamente sanguíneos. Esta observação deve ser feita à beira do leito, pois em caso de qualquer destas circunstâncias a punção renal necessita ser repetida.

Terminada a operação, nenhum cuidado especial é necessário para com o paciente. Häyry e cols. (1981)³ relatam 1% de hematuria microscópica em cerca de 1.300 punções, com duração entre 2 e 3 horas. Em apenas um caso houve hematuria persistente com oligoanúria por 36 horas. Tal situação se deveu ao fato de o posicionamento do rim, o qual encontrava-se com a pelve anteriorizada, ser transfixado durante o procedimento da biópsia. Em cerca de 10.000 biópsias aspirativas, von Willebrand (1987, comunicação pessoal) refere não ter havido qualquer complicação mais séria para o paciente ou enxerto.

PROCESSAMENTO TÉCNICO

O material proveniente da punção renal e do sangue periférico é transferido das seringas para tubos de ensaio do tipo cônico e centrifugado a uma rotação de 1.000rpm durante 10 minutos. O sobrenadante é desprezado e o sedimento é suspenso novamente com o próprio meio de cultura ou solução tampoadada até a diluição considerada como ideal, a qual deve ser estimada pela turvação do líquido. A seguir, alíquotas de aproximadamente 200 μ l são transferidas para os recipientes de uma citocentrífuga (Shandon-Elliot Cytospin, Inglaterra) e processadas a 500rpm por 10 minutos.

Os esfregaços, obtidos diretamente sobre as lâminas, são então corados pelo método de May-Grünwald-Giemsa, desidratados, diafanizados e montados com bálsamo ou correlatos entre lâmina e lamínula.

LEITURA DOS ESFREGAÇOS

A avaliação morfológica dos aspirados renais envolve inicialmente a verificação da representatividade. Posteriormente é obtida uma impressão geral do espécime, onde são contadas as células blásticas. Neste mesmo tempo analisa-se o grau de alteração morfológica das células parenquimatosas. Finalmente, procede-se a contagem das células para a avaliação quantitativa.

REPRESENTATIVIDADE DO MATERIAL

Conforme já salientado, nem sempre é muito clara a avaliação da representatividade do material em um esfregaço citológico. Considera-se como um material representativo e proveniente de região cortical aquele que apresentar número igual ou superior a 7 células parenquimatosas em 100 células leucocitárias contadas em separado. Este valor foi obtido em estudos com a realização de biópsias duplas a uma distância superior de 5cm entre elas, de forma simultânea, havendo um índice de correlação de 0,945 (von Willebrand & Häyry, 1984)⁹. A densidade tida como ótima consiste num número em que as células parenquimatosas correspondam de 10 a 30% de todas as células nucleadas.

AValiação CITOLÓGICA DAS CÉLULAS PARENQUIMATOSAS

Vários tipos celulares do parênquima renal podem ser reconhecidos nos esfregaços citológicos, resultando da comparação com os correspondentes observados nos cortes histológicos convencionais.

Células endoteliais — originadas do endotélio vascular, provavelmente dos capilares. São ovaladas, com núcleos arredondados ou alongados, usualmente com um a dois nucléolos. Habitualmente apa-

recem deformadas nos aspirados pois são muito frágeis e facilmente danificadas, quer pelo processo de aspiração, quer pela ação da força centrífuga.

Células glomerulares — correspondem às células epiteliais da cápsula de Bowman, aparecendo em agregados. São de pequenas dimensões (5-12 μ m), com núcleo arredondado e com cromatina densa. O citoplasma é claro e sem grânulos. Em algumas circunstâncias pode-se ter a oportunidade de observar-se glomerulos inteiros no material aspirado.

Células tubulares basófilas — são provavelmente provenientes de túbulos contornados proximais. Apresentam citoplasmas escassos e basófilos, com granulação perinuclear. Os núcleos são densamente corados, contendo um a dois nucléolos. São células de pequeno porte (10-15 μ m) e, em geral, aparecem em grupos, por vezes com arranjos acinares.

Células tubulares claras — têm origem provável em túbulos contornados distais ou alças de Henle. Apresentam grande volume (20-25 μ m), com citoplasmas claros, sem granulações, de limites precisos e núcleos arredondados com cromatina finamente granular, contendo um único nucléolo.

Células tubulares granulares — correspondem mais notadamente aos túbulos contornados distais. Têm a mesma dimensão das células claras, porém com citoplasmas de limites mais imprecisos, tonalidade azulada e contendo numerosos grânulos.

Identificadas as células parenquimatosas é possível avaliar-se o grau de lesão que as mesmas apresentam e correlacioná-lo com o nível de alteração da função renal.

As alterações morfológicas das células endoteliais se caracterizam por aumento e vacuolização do citoplasma. Nas fases de regeneração observa-se maior proeminência do nucléolo, indicando aumento da atividade metabólica da célula. Estas alterações podem ser observadas durante os processos de rejeição, onde estas células são as mais lesadas. Porém, tais fenômenos também podem ser vistos, se bem que com menor intensidade, em casos de necrose tubular aguda. Contudo, se o paciente estiver sendo submetido a tratamento com ciclosporina A e a mesma apresentar-se em níveis tóxicos, as células endoteliais vão exibir um tipo particular de vacuolização citoplasmática (isométrica).

As alterações mais importantes nos casos de necrose tubular aguda ocorrem nas células tubulares. O grau de lesão tubular se correlaciona diretamente com a severidade da alteração funcional. Estas lesões são caracterizadas por aumento de volume e vacuolização citoplasmática. Muitas vezes, o processo faz parte de um fenômeno de rejeição; o diagnóstico diferencial nestas circunstâncias é feito baseado no fato de que a necrose tubular pura não se acompanha de células inflamatórias em grande número, particularmente exibindo sinais de imunoativação (Fig. 3.1).

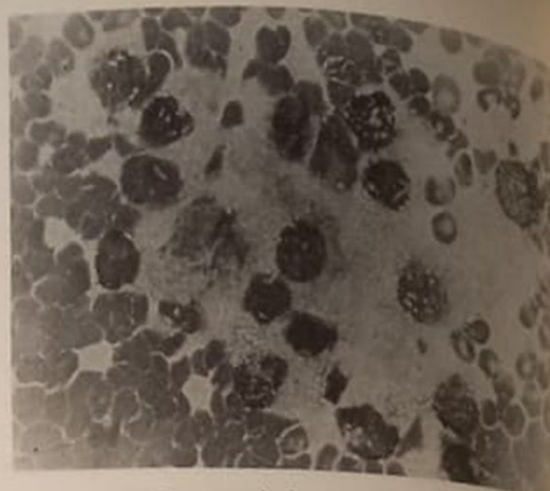


Figura 3.1 — Necrose tubular aguda.

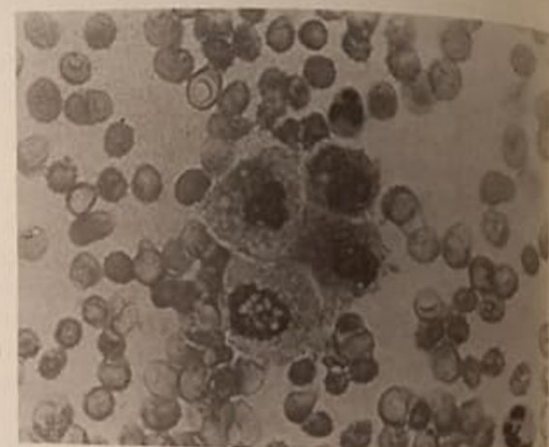


Figura 3.2 — Nefrotoxicidade por ciclosporina A.

É também de particular importância a observação das alterações das células tubulares em vigência de nefrotoxicidade por ciclosporina A. A lesão é muito proeminente, sob a forma de pequenos e regulares vacúolos, muitas vezes acompanhados de inclusões paranucleares (mitocôndrias gigantes) ou eritrocitose. Apesar de extremamente freqüente, esse tipo de alteração não é patognomônico da nefrotoxicidade pela droga (Fig. 3.2).

AVALIAÇÃO CITOLÓGICA DOS COMPONENTES DA INFLAMAÇÃO

As células inflamatórias presentes nos esfregaços são contaminadas por quantidades variáveis de leucócitos sanguíneos. Daí o fato de se proceder a colheita de sangue periférico para se avaliar quantitativamente e de forma adequada estas células, procedendo a sua contagem em ambas as amostras (rim e sangue) e computando-se a diferença entre elas.

A identificação das células inflamatórias é baseada em critérios citológicos e hematológicos. Portanto, compreende-se o porquê do uso de métodos de coloração habitualmente empregados em laboratórios de hematologia (May-Grünwald-Giemsa).

Linfócitos

São identificados três tipos de linfócitos nos esfregaços. Saliente-se que estes tipos apenas representam variedades morfológicas, sem contudo indicar de forma definitiva as subclasses ou fenótipos imunológicos.

Linfócitos grandes — são células de grande volume (12-16 μ m), com núcleo central ou ligeiramente excêntrico e citoplasma escasso, moderadamente basófilo, habitualmente contendo um halo claro, ao redor do qual encontram-se grânulos azurófilos que correspondem a lisossomos.

Linfócitos pequenos — são linfócitos tipicamente encontrados nos processos inflamatórios banais. Apresentam pequenas dimensões (6-9 μ m), com núcleo arredondado, de cromatina densa, ocupando todo o citoplasma, o qual é apenas visível em alguns pontos periféricos.

Linfócitos transformados — são células grandes (20-30 μ m), com núcleos volumosos, de contornos irregulares, com vários nucléolos. O citoplasma é basófilo e homogêneo, com a presença de um halo perinuclear, além de numerosos vacúolos contendo gordura neutra. Existem graus variáveis e crescentes de transformação dos linfócitos. Os mais alterados e volumosos são encarados como células blásticas, as quais podem ser classificadas morfológicamente segundo critérios de diferenciação (Fig. 3.3)

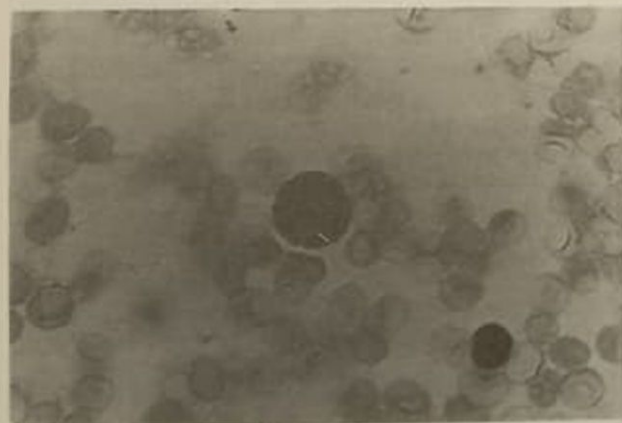


Figura 3.3 — Linfócito transformado.

Linfoblastos — são células volumosas (15-25 μ m), de derivação linfocitária, com núcleo arredondado e de tonalidade rósea, com cromatina fina e contendo um a dois nucléolos. O citoplasma é relativamente escasso, com basofilia que aumenta em direção à periferia da célula.

Linfócitos granulares — linfócitos com núcleos ligeiramente riniformes e contendo grânulos azurófilos no citoplasma. São considerados como correspondendo a células NK ("natural killer").

Plasmablastos — são células linfóides blásticas grandes (16-22 μ m), com núcleos arredondados, cromatina densa e vários nucléolos. O citoplasma é de tonalidade azul-marinho, mais amplo do que o dos linfoblastos e com um halo perinuclear.

Pró-plasmócitos — usualmente são células volumosas (25 μ m), com núcleos ligeiramente excêntricos, com seis ou mais nucléolos. Os citoplasmas são fortemente azulados com vacúolos, os quais contêm imunoglobulinas.

Plasmócitos — são células menores (12-18 μ m), com núcleos excêntricos e cromatina disposta em agregados periféricos e radiados, além de citoplasmas caracteristicamente de tonalidade azul-marinho.

Monomorfonucleares

Representam as células com capacidade fagocitária, nos seus vários estágios de maturação.

Monócitos pequenos — células com características semelhantes às dos monócitos observados no sangue. Apresentam diâmetro de 20 a 30 μ m, com núcleo arredondado ou oval e cromatina floculada. O citoplasma é ligeiramente basófilo, algumas vezes com grânulos azurófilos.

Monócitos grandes — células volumosas (30-40 μ m), com núcleos irregulares, riniformes, com cromatina pálida. O citoplasma é ligeiramente azul-acinzentado, com granulação fina e freqüentes vacúolos.

Macrófagos — representam os monócitos com atividade fagocitária máxima. São células de grande volume (60 μ m ou mais), de núcleos alongados e deslocados para a periferia. Os citoplasmas são abundantes, vacuolizados, ocasionalmente contendo restos celulares ou glóbulos vermelhos.

AVALIAÇÃO DO ESFREGAÇO SANGÜÍNEO

No pós-operatório imediato observa-se no sangue periférico uma linfopenia com relativa monocitose. Esta linfopenia é mais acentuada se o tratamento imunossupressor contiver soro antilinfocítico.

Em certas ocasiões observa-se a presença de eosinofilia precedendo um episódio de rejeição em período que varia de um a quatro dias. Esta eosinofilia desaparece rapidamente quando a rejeição é tratada com esteróides, porém isso não ocorre em casos tratados com ciclosporina A ou se não ocorrer qualquer método terapêutico. É atribuído possível papel aos linfócitos T na quimiotaxia e estimulação dos eosinófilos⁴.

Nos casos de rejeição, a imunoinativação e a resposta blástica, observadas nos aspirados renais, são menos proeminentes, senão ocasional. Muitas vezes a presença destes processos indica a possibilidade de certas complicações associadas ao transplante renal, tais como infecções virais.

IDENTIFICAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DOS ANTÍGENOS DE SUPERFÍCIE NA CITOLOGIA ASPIRATIVA DE TRANSPLANTES

Muitos são os métodos imuno-histoquímicos utilizados para a caracterização dos antígenos e fenótipos celulares, tais como ensaios para a formação de rosetas de *Staphylococcus aureus*, imunofluorescência e imunoperoxidase. Pela facilidade de se dispor de anticorpos monoclonais específicos, bem como poder observar a estrutura morfológica das células e, melhor ainda, poder arquivar os esfregaços sem a perda da reação, o uso da imunoperoxidase tem se difundido no campo dos métodos imuno-histoquímicos.

A tipagem das células linfóides revela que, na maioria dos casos de rejeição, a subpopulação T8 representa cerca de 30 a 50% das células inflamatórias, constituindo praticamente os linfócitos ativados e os linfoblastos. Os linfócitos do subtipo T4 correspondem de 10 a 30% das células, o que proporciona, na maioria das vezes, um índice T4/T8 menor do que um. Também as células NK apresentam-se com marcadores que indicam a sua origem a partir de células T. Os linfócitos B representam a minoria das células infiltrantes (5 a 20%), correspondendo aos plasmablastos, pró-plasmócitos e plasmócitos. Estas células são identificadas nos estudos imuno-histoquímicos através da presença de imunoglobulinas nos citoplasmas.

A quantificação da expressividade dos antígenos HLA classe II (DR) também é ponto importante desta metodologia. Estes antígenos encontram-se presentes em casos de rejeição a nível de linfócitos ativados, células endoteliais e epiteliais e sua quantificação pode ser importante para uma correta avaliação do fenômeno imunológico, bem como para se observar o impacto do tratamento imunossupressor na expressão antigênica.

Outros marcadores imunológicos podem ser utilizados de acordo com a necessidade: citoqueratina (células epiteliais), vimentina ou fator VIII (células endoteliais), glicoproteínas plaquetárias, determinantes do sistema monocítico-macrofágico, etc.

Estes avanços tecnológicos inegavelmente facilitaram a compreensão dos mecanismos imunológicos envolvidos nos processos de rejeição, porém não são fundamentalmente necessários na análise do componente inflamatório das biópsias aspirativas, devendo ser encarados como método complementar.

QUANTIFICAÇÃO DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA

Uma análise mais completa do componente inflamatório compreende a avaliação da quantidade, tamanho, tipo e duração do episódio. Como há uma contaminação variável de sangue nos aspirados renais, os mesmos devem ser lidos contra um esfregaço sangüíneo, comparando-se e obtendo-se uma diferença entre ambos.

A maneira que se utiliza para este processo consiste no chamado método do incremento. Este apresenta a contagem diferencial do aspirado renal e do sangue periférico, em separado, submetendo-se depois a uma subtração do segundo ao primeiro.

Como as células inflamatórias não possuem o mesmo valor diagnóstico para os processos imunológicos, introduziu-se um coeficiente que procura corrigir esta distorção, obtendo-se assim o incremento corrigido. Os valores proporcionados aos coeficientes foram atribuídos de forma empírica³ após uma análise retrospectiva de 1.000 biópsias aspirativas, tendo sido demonstrada a sua perfeita efetividade. Estes valores são contestados por alguns grupos que pretendem substituí-los por fórmulas matemáticas que melhor expressem os fatos. Porém, o grande obstáculo a este processo continua sendo a simplicidade e a utilidade prática do método do incremento corrigido (Tabela 3.1).

MONITORIZAÇÃO DO TRANSPLANTE RENAL PELA BIÓPSIA ASPIRATIVA

O acompanhamento do transplante renal com biópsias aspirativas permite obter uma base para a terapêutica imunossupressora, verificando a sensibilidade dos vários tipos de resposta inflamatória aos diferentes agentes, bem como o impacto das drogas sobre o estabelecimento da inflamação, tamanho e/ou tipo e duração do episódio. Em outras palavras, observar como e até que ponto o processo inflamatório-imunológico responde à terapêutica.

A análise do componente parenquimatoso demonstra o grau de lesão tubular e endotelial em processos isquêmicos e tóxicos com uma estreita correlação ao aspecto funcional do rim.

A avaliação do componente inflamatório permite identificar a participação de cada tipo de célula imunologicamente competente no processo de rejeição. Desta forma, quatro tipos básicos de resposta inflamatória podem ser observados:

Linfócitos + blastos — é o tipo mais comum. Corresponde ao aspecto da rejeição aguda celular observada nos cortes histológicos convencionais. Tem início em torno do 10º dia, com duração aproximada de cinco dias, sendo reversível facilmente após tratamento imunossupressor.

Monomorfonucleares + linfócitos — caracteriza-se por pouca resposta blastogênica, iniciando-se mais tardiamente (15 a 20 dias). Representa os casos tidos como irreversíveis (tipo rejeição vascular), quando sua duração for superior a 10 dias.

Monócitos + blastos monócitoides — habitualmente com resposta linfóide mínima, se associa com alterações endoteliais severas. É encontrada em pacientes tratados somente com ciclosporina A.

Tabela 3.1 — Protocolo para citologia aspirativa renal (CAR).

	CAR	Sangue	Incremento	Coefficiente	Incremento corrigido	
Células inflamatórias						
Linfoblastos				1,0		
Plasmoblastos e plasmócitos				1,0		
Linfócitos ativados				0,5		
Linfócitos granulares				0,2		
Linfócitos pequenos				0,1		
Polimorfonucleares						
Formas juvenis				0,1		
Neutrófilos				0,1		Total
Basófilos				0,1		incremento
Eosinófilos				0,1		corrigido
Monoblastos				1,0		
Monócitos				0,2		
Macrófagos				1,0		
Outros				0,0		
Células parenquimatosas						
Endoteliais		Morfologia:				
Epiteliais						
Outros						

Macrófagos — indica irreversibilidade, em geral ocorrendo após um episódio blastogênico ou ocasionalmente associada com os tipos 2 ou 3.

Não se deve esquecer de que estes padrões de resposta inflamatória podem ocorrer de forma isolada ou associada, por vezes com uma nítida relação evolutiva de um para o outro. Desta forma considera-se que para uma correta aplicação do método há a necessidade de se realizar punções seriadas, mesmo que apenas um único tipo básico de resposta imunológica apareça após a análise citológica. Uma análise isolada não é recomendada, pois ela apenas refere aquele momento em que foi realizada. Como as circunstâncias que afetam o rim transplantado podem se modificar de forma abrupta, uma vez que representam fenômenos biológicos, com grande número de variáveis, o caráter preditivo da biópsia aspirativa é bastante relativo. Pela sua facilidade de realização, ausência de complicações e rapidez na interpretação, o fato de ter-se que repetir o procedimento, por vezes no mesmo dia, não representa im-

pedimento, muito pelo contrário, demonstra a grande vantagem do método.

Do ponto de vista prático, recomenda-se a realização de punções aspirativas de forma rotineira, particularmente nas primeiras semanas após o transplante, com uma frequência em torno de três vezes por semana, mesmo que não sejam detectadas quaisquer anormalidades na evolução do enxerto. No caso de qualquer alteração, quer a nível citológico, quer funcional, há indicação precisa de punções adicionais para compreensão adequada do fenômeno e até que a situação volte à normalidade, seja por controle terapêutico mais preciso, seja pela correção da intercorrência que afetou a evolução funcional do órgão.

Por todas estas razões expostas, justifica-se plenamente a utilização da biópsia aspirativa com agulha fina no acompanhamento do transplante renal, pela sua segurança, rapidez e isenção de complicações. É óbvio também que este método não pretende substituir a biópsia por agulha convencional, mas constituir uma alternativa viável e de grande confiabilidade, bem como um complemento útil ao exame histológico clássico.

PRIMEIRA EXPERIÊNCIA BRASILEIRA COM CITOLOGIA ASPIRATIVA DE RIM TRANSPLANTADO

Maria Cristina Ribeiro de Castro

Em março de 1987, foram dados os primeiros passos para a instalação no Brasil da citologia aspirativa ou punção-biópsia por agulha fina de rim transplantado, como método de monitorização no pós-transplante renal. Essa técnica, conhecida e utilizada há vários anos na Europa, Escandinávia e Estados Unidos, ainda não tinha sido aplicada em nosso meio. Iniciamos em São Paulo, há um ano portanto, as primeiras punções, em doentes da Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, graças ao apoio do Dr. Emil Sabbaga, chefe desta unidade.

O entusiasmo pelo método e a vontade de aplicá-lo no Brasil provieram da experiência que tivemos com o mesmo, junto ao Serviço do Prof. Henri Kreis, Chefe da UTR do "Hospital Necker-Enfants Malades" (Paris), que se serve rotineiramente da citologia aspirativa para o acompanhamento de seus doentes.

A punção-biópsia por agulha fina é um método seguro, rápido e que pode ser repetido com frequência. Válido para a monitorização no pós-transplante, principalmente dos rins de doador cadáver, nos quais a tubulopatia pode mascarar episódios de rejeição coexistentes. Muito útil também, na era ciclosporina, para a diferenciação entre rejeição celular e nefrotoxicidade pela droga.

A técnica que utilizamos no Brasil é a descrita por Häyry e Von Willebrand desde 1983. O período de realização da punção foi geralmente de uma a seis semanas pós-transplante, porém alguns pacientes foram acompanhados por tempo mais longo. As punções foram feitas em condições de assepsia, à beira do leito, sem preparo prévio ou anestesia. Em nenhum caso houve necessidade de se localizar o rim por ultra-sonografia prévia, estando esse bastante acessível à palpação em fossa ilíaca. Não solicitamos repouso no leito após a punção que pôde ser feita inclusive a nível ambulatorial. Utilizamos agulha 90 x 0,7mm, a mesma usada para punção lombar em crianças, reesterilizável, acoplada a uma seringa de 20ml e a uma pistola de aspiração de Franzen (Cameco Serynge Pistol). O uso de agulhas de maior diâmetro não se mostrou útil. O material obtido foi preservado em RPMI, líquido próprio para cultura celular, assim como uma amostra de sangue periférico, colhido por punção digital. Os materiais foram centrifugados, o sobrenadante foi novamente suspen-

do e colocado em citocentrífuga (Cytospin) com preparação de 12 lâminas de cada um dos espécimes. As lâminas mais representativas foram submetidas à coloração de May-Grüwald-Giemsa. Em alguns casos, este material foi marcado com anticorpos monoclonais pela técnica de imunoperoxidase.

Através de um protocolo cooperativo estabelecido entre o Hospital das Clínicas da FMUSP e a Escola Paulista de Medicina, contamos com Dr. Luiz Antonio Ribeiro de Moura, patologista apto à leitura deste material, com treinamento na Universidade de Helsinque, centro de referência no que concerne à citologia aspirativa. Iniciamos assim um estudo que compreendeu duas fases: a primeira, de instalação e checagem do método. Nesta fase, que durou de março a dezembro de 1987, os dados clínicos eram desconhecidos do patologista e os resultados das punções não alteravam as condutas clínicas, a fim de que se pudesse avaliar os resultados obtidos pela citologia aspirativa, em relação à evolução do transplante; a segunda iniciada em janeiro de 1988 e ainda em curso, é a fase de uso clínico do método: os dados de evolução são conhecidos do patologista e os resultados são importantes nas decisões de diagnóstico e terapêutica.

Como sempre ocorre à introdução de novas metodologias, enfrentamos diversas dificuldades iniciais, desde a obtenção do material necessário, o preparo de um líquido de preservação adequado e o transporte do material entre os dois serviços.

Além dessas dificuldades, deve-se salientar a mais universal, qual seja, a obtenção de um espécime representativo para análise. Considera-se representativo o material que contém pelo menos sete células próprias ao parênquima renal para cada 100 células inflamatórias. Embora a execução da punção seja relativamente simples, a obtenção de material representativo não é evidente e depende de habilidade e experiência. Desse modo, no período compreendido entre março e dezembro de 1987, realizamos 51 punções em 12 pacientes transplantados na Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clínicas (média de quatro punções por paciente). Destas, somente 25 foram representativas. Em nove punções, o material foi danificado provavelmente por demora no transporte ou má qualidade do líquido de preservação. Em três punções, a presença de um abscesso

Tabela 3.2 — Avaliação evolutiva da técnica da punção.

	Março-dezembro de 1987 (9 meses)	Janeiro-março de 1988 (3 meses)	Total
Nº de punções	51	103	154
Nº de pacientes (média punções/paciente)	12 ($\pm 4,2$ punções/paciente)	15 ($\pm 6,8$ punções/paciente)	27 ($\pm 5,7$ punções/paciente)
Nº de casos analisáveis	5 (41,6%)	14 (93,3%)	17 (62,9%)
Punções representativas	25 (49%)	77 (74,7%)	102 (66,2%)
Punções não representativas	17 (33,3%)	24 (23,3%)	41 (26,6%)
Material danificado	9 (17,6%)	2 (1,9%)	11 (7,1%)

perirrenal, diagnosticado pela própria punção, dificultou o acesso ao rim e o material revelou-se não representativo. A não representatividade ocorreu também em outros 14 casos. Portanto, nos primeiros nove meses de estudo, somente 49% do material foi representativo e 41% dos pacientes tiveram uma seqüência de punções adequada para análise (Tabela 3.2). Esses índices, quando comparados aos da literatura mundial, são desapontadores, mas refletem o início de nossa experiência.

Quando comparados a dados mais recentes, colhidos entre janeiro e março de 1988, os resultados atuais são bem mais promissores, tanto no que concerne à quantidade quanto à qualidade do material obtido. Todos os doentes transplantados na UTR do Hospital das Clínicas vêm sendo submetidos à citologia aspirativa, pelo menos três vezes por semana, durante as primeiras semanas pós-transplante e sempre que a situação clínica assim o exigir. Realizamos então, de janeiro a março de 1988, 103 punções em 15 pacientes, numa média de sete punções por paciente. Desse total, diferentemente do período anterior, somente dois espécimes foram danificados por problemas técnicos e 24 não foram suficientemente representativos, o que aumentou o nosso grau de representatividade para 74,7%, valor que se aproxima dos índices descritos pelos centros mais experientes, que giram em torno de 85% (Tabela 3.1). Oitenta por cento dos pacientes apresentaram seqüência de citologia passíveis de serem analisadas.

Atualmente, em função da excelente correlação encontrada entre a citologia e a clínica, a punção-biópsia por agulha fina tornou-se importante no acompanhamento dos pacientes transplantados. Devemos salientar que não tivemos nenhuma complicação em todas as 154 punções realizadas.

Através da citologia aspirativa, pudemos realizar precocemente vários diagnósticos, entre eles o de rejeição celular aguda ou em cronificação, necrose tubular aguda pura, rejeição hiperaguda, nefrotoxicidade por ciclosporina, abscesso perirrenal e pielonefrite aguda. Habitualmente, temos o resultado da citologia em poucas horas, o que facilita significativamente a orientação clínica. A incidência de resultados falso-negativos e falso-positivos foi baixa, cerca de 3%.

Para ilustrarmos a correlação anátomo-clínica entre os achados da citologia e a evolução clínica das variadas síndromes, escolhemos alguns exemplos e correlacionamos o resultado da citologia, através do incremento corrigido, e a creatinina sérica com o tempo. O incremento corrigido maior do que três é sugestivo de rejeição.

Caso 1: feminino, 22 anos, transplantada com rim de doador vivo relacionado, imunossupressão com azatioprina e prednisona.

— Diagnóstico clínico: rejeição celular aguda no segundo dia de pós-operatório.

— Diagnóstico citológico: rejeição celular aguda no segundo dia de pós-operatório (Gráfico 3.1).

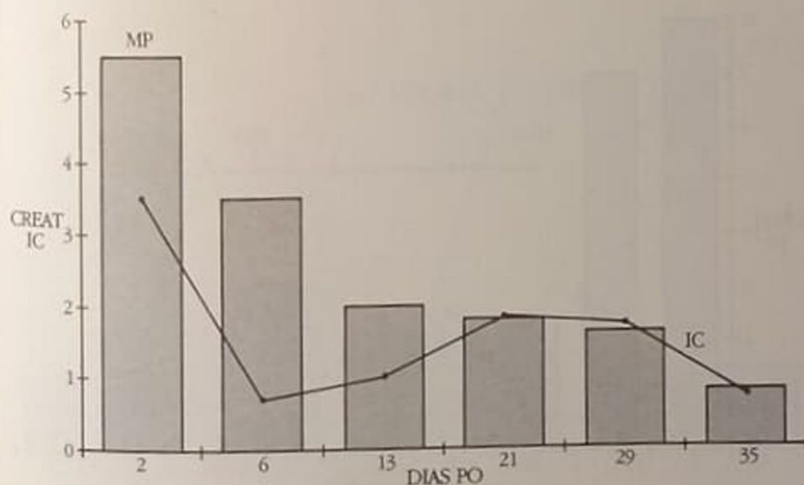


Gráfico 3.1 — D.V.T. Caso 1. IC = incremento corrigido, MP = metilprednisolona, PO = pós-operatório, CREAT = creatinina.

Caso 2: masculino, 31 anos, transplantado com rim de doador cadáver, imunossupressão com azatioprina + prednisona + ciclosporina A.

- Diagnóstico clínico: rejeição celular aguda + necrose tubular aguda.
- Diagnóstico citológico: rejeição celular aguda + necrose tubular aguda (Gráfico 3.2).

Caso 3: masculino, 49 anos, transplantado com rim de doador cadáver, imunossupressão com azatioprina + prednisona.

- Diagnóstico clínico: necrose tubular aguda seguida de rejeição celular aguda após suspensão de azatioprina.
- Diagnóstico citológico: necrose tubular aguda e rejeição celular aguda (Gráfico 3.3).

Caso 4: masculino, 35 anos, transplantado com rim de doador vivo relacionado, imunossupressão com azatioprina + prednisona + ciclosporina A.

- Diagnóstico clínico: rejeição celular aguda + rejeição celular aguda resistente.
- Diagnóstico citológico: rejeição celular aguda em cronificação (presença de monócitos e macrófagos) (Gráfico 3.4).

Caso 5: feminino, 47 anos, transplantado com rim de doador vivo não relacionado, imunossupressão com azatioprina + prednisona.

- Diagnóstico clínico: rejeição celular aguda.
- Diagnóstico histológico (biópsia renal): pielonefrite aguda.
- Diagnóstico citológico: rejeição celular aguda + pielonefrite aguda (Gráfico 3.5).

Caso 6: feminino, 31 anos, transplantado com rim de doador cadáver, imunossupressão com azatioprina + prednisona + ciclosporina A.

- Diagnóstico clínico: rim quiescente (níveis séricos de ciclosporina A elevados).
- Diagnóstico citológico: nefrotoxicidade por ciclosporina A (Gráfico 3.6).

Com esses primeiros resultados nos sentimos à vontade para dizer que a introdução da citologia aspirativa na Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo representou um avanço significativo no auxílio aos diagnósticos clínicos mais frequentes no pós-transplante renal, assim como na monitorização dos resultados das terapêuticas instituídas.

Gráfico 3.2 — R.J.S. Caso 2. MP = metilprednisolona, IC = incremento corrigido, CREAT = creatinina, PO = pós-operatório.

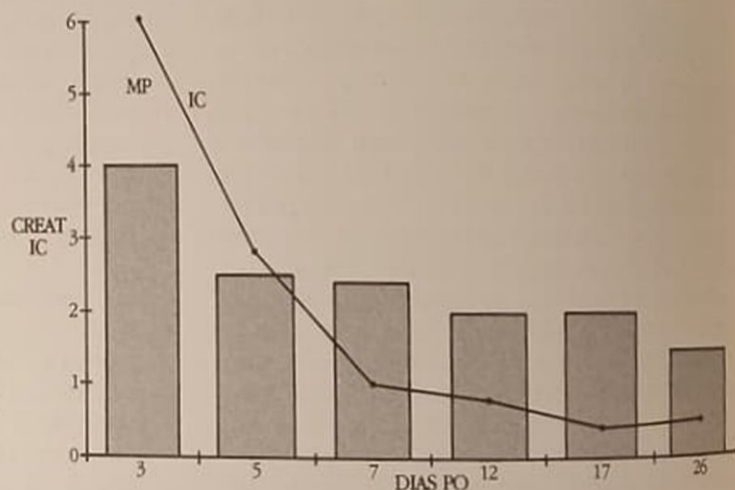
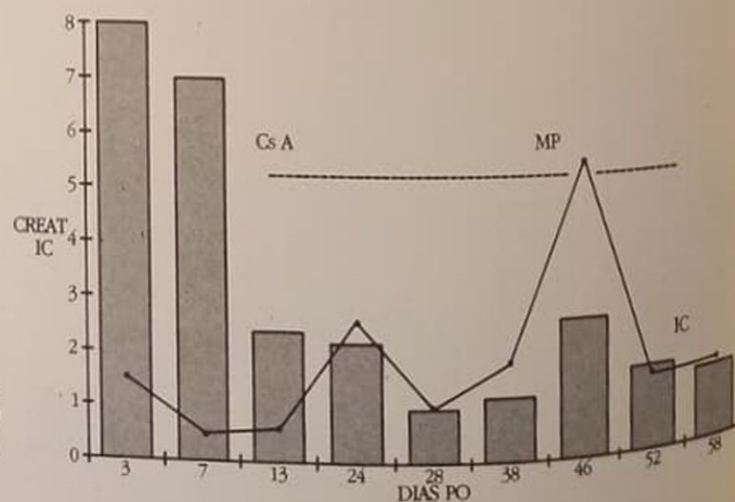


Gráfico 3.3 — A.S. Caso 3. CREAT = creatinina, CsA = ciclosporina A, MP = metilprednisolona, IC = incremento corrigido, PO = pós-operatório.



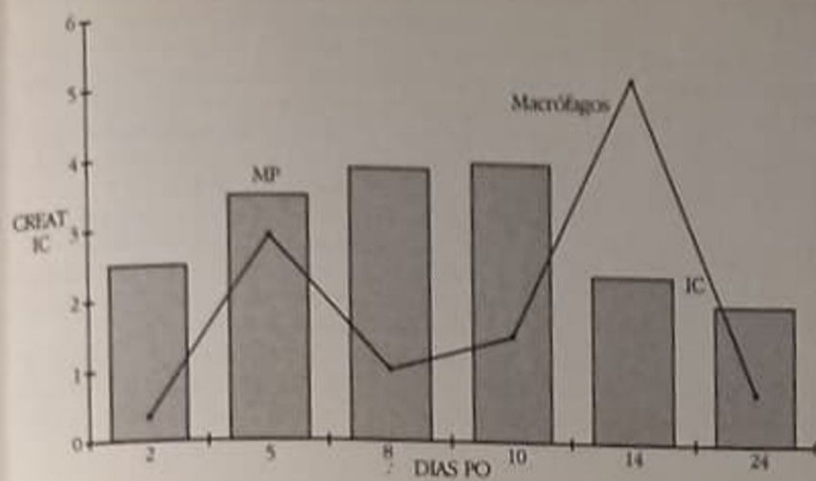


Gráfico 3.4 — I.A.O.F. Caso 4. CREAT = creatinina, IC = incremento corrigido, MP = metilprednisolona, PO = pós-operatório.

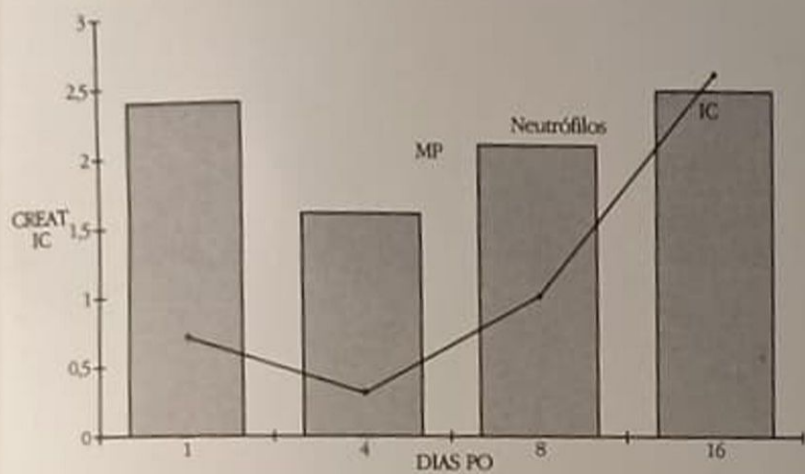


Gráfico 3.5 — U.A.R.B. Caso 5. CREAT = creatinina, IC = incremento corrigido, MP = metilprednisolona, PO = pós-operatório.

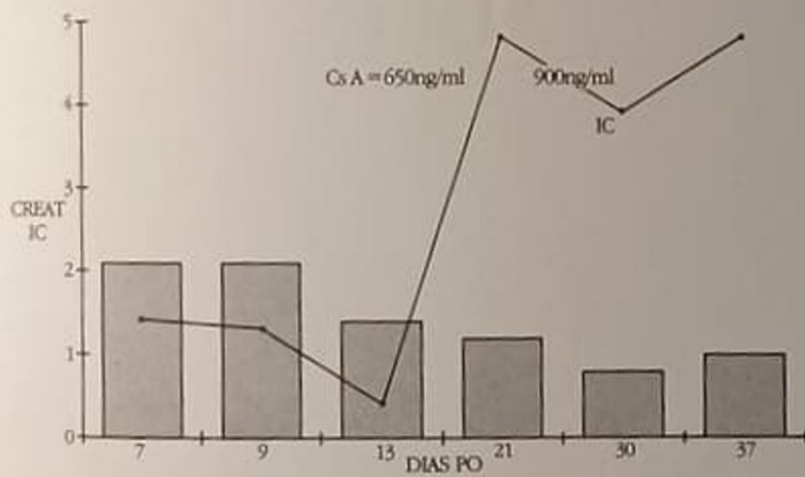


Gráfico 3.6 — G.M.B.A. Caso 6. CREAT = creatinina, IC = incremento corrigido, CsA = ciclosporina A, PO = pós-operatório.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FRANZEN, S., GIERTZ, G. & ZAJICEK, J. — Cytological diagnosis of prostatic tumors by transrectal aspiration biopsy: a preliminary report, *Br. J. Urol.* 32:193, 1960.
2. HÄYRY, P. & von WILLEBRAND, E. — Practical guidelines for fine needle aspiration biopsy of human renal allografts, *Ann. Clin. Res.* 13:288, 1981.
3. HÄYRY, P. & von WILLEBRAND, E., AHONEN, J., EKLUND, B. & LAUTENSCHLAGER, I. — Monitoring of organ allograft rejection by transplant aspiration cytology, *Ann. Clin. Res.* 12:264, 1981.
4. LAUTENSCHLAGER, I., von WILLEBRAND, E. & HÄYRY, P. — Blood eosinophilia, steroids and rejection, *Transplantation* 40:354, 1985.
5. PASTERNAK, A. — Fine-needle aspiration biopsy of human renal homografts, *Lancet* 2:82, 1968.
6. PASTERNAK, A., VIROLAINEN, M. & HÄYRY, P. — Fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of human renal allograft rejection, *J. Urol.* 109:167, 1973.
7. von WILLEBRAND, E. — Fine needle aspiration cytology of renal transplants: background and present applications, *Transplant. Proc.* 17:2071, 1985.
8. von WILLEBRAND, E. & HÄYRY, P. — Cyclosporin A deposits in renal allografts, *Lancet* 2: 189, 1983.
9. von WILLEBRAND, E. & HÄYRY, P. — Reproducibility of the fine-needle aspiration biopsy. Analysis of 93 double biopsies, *Transplantation* 38:314, 1984.
10. von WILLEBRAND, E., TAKSKINEN, E., AHONEN, J. & HÄYRY, P. — Recent modifications in the fine needle aspiration biopsy of human renal allografts, *Transplant. Proc.* 15:1195, 1983.

INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA INTRÍNSECA ORIGEM GLOMERULAR, INTERSTICIAL E EM PEQUENOS VASOS INTRA-RENAIS

Omar da Rosa Santos

INTRODUÇÃO

Considera-se presente a insuficiência renal aguda (IRA) quando ocorre rápida degradação da função renal associada com alterações qualitativas da urina e, em geral, redução do débito urinário (menos de 400ml/1,73m²/24h) e retenção de escórias nitrogenadas no sangue, que permanecem ou progridem mesmo após a correção dos eventos precipitadores da situação vigente^{229, 362}. Este conceito fixa bem a definição de IRA no que tange à porcentagem da função renal corroida, mas não especifica o espaço de tempo em que se instala, provavelmente por haver sido construído a partir da forma mais comum de IRA, que é a nefropatia tubulointersticial aguda (NTIA), que geralmente toma curso abrupto.

Contudo, vêm ocorrendo modificações no rol etiológico da IRA, pela identificação de diversas situações em que sucede^{7, 65, 77, 98, 212, 293, 335, 375}, assim como sendo adquirida experiência clínica com diversas novas modalidades terapêuticas, e ainda modificações na expressão clínica, como é o caso da hoje freqüente IRA não oligúrica⁹. Estes fatores trouxeram mudanças ao panorama geral da IRA com relação às descrições de há 20 ou 30 anos, de modo que o percentual de casos de IRA por NTIA se reduziu, de 90% para cerca de 75% nas séries analisadas^{199, 280, 294, 302, 362}, trazendo assim a consideração da realização da biópsia renal nas situações em que a NTIA seja improvável e que as causas pré e pós-renais possam ser excluídas, restando provável origem em enfermidades glomerulares, do interstício e em pequenos vasos. Justamente estas englobam condições passíveis de experimentar benefício pela intervenção terapêutica segura, baseada em diagnóstico pronto e também seguro.

Exatamente nestas condições é que o curso clínico pode diferir daquele usual na NTIA, nem sempre exibindo instalação tão abrupta, embora evoluindo de forma tormentosa e com tendência à irreversibilidade se não houver intervenção corretiva em tempo hábil. Então, o tempo de instalação não se mede em horas ou dias, mas, melhor, em semanas, razão pela qual o elemento temporal requer ser inserido no conceito de IRA acima enunciado. Baseados na literatura^{43, 205, 243, 281, 362} e em nossas observações, estabelecemos este prazo em até três semanas, considerando uma IRA presente quando a função renal houver sofrido importante deterioração, com retenção de escórias azotadas, a partir de valores prévios normais ou já alterados, porém reconhecidamente estáveis, neste prazo. Fica assim o conceito de IRA balizado tanto pelo elemento quantitativo, nas ordenadas, quanto pelo temporal, nas abscissas. Existe importância prática para esta conceituação, pois a insuficiência renal instalada neste espaço é, presumivelmente, sublinhada por lesões teciduais suficientemente precoces para permitir sua reversão espontânea ou, em tempo hábil, influenciada pelo tratamento eficaz, e, ao mesmo tempo, bastante graves para provocar falência renal e portanto merecer pronto tratamento.

Na atualidade, quando se torna possível obter resultados favoráveis na IRA em até 80%⁴³, no que toca à sobrevida do episódio agudo, resulta importante atentar para os fatos, tanto de ser importante estudar os sobreviventes a longo prazo, para estabelecer os padrões de função renal remanescente, quanto fundamental analisar o prognóstico da função renal naquela parcela de casos em que a IRA haja decorrido de doença renal intrínseca gerada nos glomérulos, no interstício ou nos pequenos vasos, pois nestas condições só recentemente se tem logrado a reversão funcional na IRA, mas a enfermidade causal freqüentemente permanece subjacente (como no caso do LES, das diversas glomerulonefrites — GN, da hipertensão arterial maligna — HAM ou acelerada — HAA), embora muitas vezes sob controle, sempre como fonte de sucessivas, novas ou permanentes ondas de injúria renal. Mesmo que a condição geradora

da IRA permaneça duradouramente sob adequado controle, resta considerar os mecanismos de injúria renal progressiva, autônomos, agindo sobre os néfrons restantes, substancialmente reduzidos em decorrência do episódio agudo, produzindo progressiva obsolescência glomerular^{161, 162, 273, 278}.

Dai, necessário estudar, especialmente quando a IRA houver ocorrido em tal âmbito, a função renal pós-IRA, tentando estabelecer o prognóstico funcional e a sobrevida, para conhecer a situação tardia, pois a literatura deixa lacuna neste aspecto. Dos raros trabalhos na área⁴³ emerge a impressão de que a metade dos doentes sobreviventes de IRA por injúria glomerular e vascular estão em insuficiência renal crônica (IRC) decorridos cinco anos, sendo que a metade destes em insuficiência renal crônica terminal (IRCT). De certo, a melhor compreensão dos mecanismos patogênicos na fase aguda, permitindo melhor tratamento, e também no longo período pós-IRA, quando há campo fértil para a modulação farmacológica, pode augurar melhores resultados a longo prazo, a exemplo do que já se obtém hoje na IRA.

Esta preocupação remete a três tipos de consideração: a) de ordem diagnóstica: a oportunidade de realizar biópsia renal na IRA, em especial quando houver indicação de que não se trate de NTIA; b) de ordem terapêutica: procurando definir que medidas adotar para a quebra do ciclo patogênico que torna a injúria intensa a ponto de produzir IRA; c) de ordem patogênica: buscando conhecer bem os circuitos patogênicos ativados para melhor aplicar o tratamento.

OBSERVAÇÕES CLÍNICAS IRA INTRÍNSECA

Durante 20 anos (1967/1987) foram observados 586 episódios de IRA em 583 pacientes (361 homens e 222 mulheres), a quase totalidade recebidos já com a creatinina sérica superior a 2,5mg%; na verdade em apenas 8% a creatininemia foi inferior a 5mg% na admissão. Na maioria (72,7%) ocorreu IRA oligúrica; oligoanúrica em 12,6% e não oligúrica em 14,7%. A mortalidade global foi 39,6%. Os episódios foram classificados em quatro grupos, ocorrendo nos âmbitos: médico (IRAM), traumático-cirúrgico (IRAC), urológico (IRAU) e obstétrico (IRAO), atendido para os principais determinantes, como indicado na tabela 4.1.

A mortalidade foi nitidamente inferior (18,6%) entre os casos de IRA não oligúrica. A predominância de IRAM na série é devida às características dos dois principais serviços de origem dos doentes (Setor de Nefrologia da Clínica de Urologia do Hospital do Andaraí e 3ª Clínica Médica da EMC da UNI-RIO, no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle). Da mesma forma, o percentual de casos de IRAC é relativamente baixo em comparação com outros levantamentos²²¹, havendo entre estes predominância de pacientes com grave IRA oriundos de unidades de

Tabela 4.1 — Classificação dos 586 episódios de IRA indicando a mortalidade.

	Episódios de IRA		Óbitos	
	Nº	%	Nº	%
IRAM	339	57,8	117	34,5
IRAC	117	19,9	74	63,2
IRAU	91	15,5	26	28,5
IRAO	39	6,6	14	35,8
Total	586	100	231	39,6

terapia intensiva. Esta também é a razão do número considerável de casos de IRAU e da inusitada gravidade dos casos de IRAO acompanhados. Ocorreu septicemia em 171 casos (29,1%), entre estes sobrevivendo o óbito em 66,6%, sendo a sépsis a principal causa de morte. As características da série, incluindo a morbidade, a mortalidade, o emprego de diálise, a ocorrência de nefrotoxicidade, a ocorrência da IRA na infância (6,3%), etc., estão pormenorizadas em outro trabalho³⁰⁴.

Entre os casos de IRAM podem ser destacados alguns subgrupos como os 21 episódios de IRA na síndrome de imunodeficiência adquirida, nenhum devido a glomerulopatia³⁰⁵; os 60 casos de IRA por leptospirose, destacando-se nestes a tendência à IRA com hipocalcemia e a boa taxa de recuperação (82%), etc. Sobre outros subgrupos, no âmbito da IRAM, recairá nossa atenção no presente trabalho, por constituírem as condições que preferimos denominar IRA intrínseca, reconhecendo, embora que a denominação possa trazer alguma confusão, uma vez que outros autores incluem como IRA intrínseca condições que aqui não abordaremos. Tanto se pode considerar IRA intrínseca aquela originada nos glomérulos, áreas tubulointersticiais e pequenos vasos renais³⁶², neste caso incluindo a NTIA e a necrose tubular aguda (NTA), como aquele grupo que resta após descartar as causas pré e pós-renais e a NTA, neste caso permanecendo arroladas as glomerulites, as vasculites, a nefrosclerose maligna, a pielonefrite com necrose papilar, a IRA da hipercalcemia, da precipitação intratubular, a síndrome hepatorenal e a IRA relacionada com a gravidez¹⁹⁹. Há quem inclua na IRA intrínseca as enfermidades tubulointersticiais agudas ao lado das GN agudas primárias e secundárias a doenças sistêmicas e às nefropatias agudas sobre nefropatias crônicas²⁴³, neste caso incluindo a NTIA, a NTA, as nefrites intersticiais agudas (NIA), as pielonefrites agudas (PNA), as GN crescênticas, exsudativas e outras, a nefrite do LES (lúpus eritematoso sistêmico), a periarterite nodosa, a nefropatia do mieloma, etc. Em geral, a NTA costuma ser incluída na IRA intrínseca⁴³, como a necrose cortical, a IRA da síndrome hemolítico-urêmica, da púrpura trombocitopênica trombótica, etc. Contudo, como o termo NTA representa uma transposição para a clínica de uma lesão histopatológica comum em casos de IRA reversível, embora frequentemente discreta e inconspícua a necrose³²⁵, indaga-se se ela

é na verdade causa ou decorrência da IRA. A necrose das células tubulares parece ser um processo contínuo, após a instalação da IRA, à feição da atual perspectiva da patogênese da IRA⁵⁰ que focaliza a isquemia da alça de Henle ascendente e espessa como o fulcro da vulnerabilidade do parênquima renal à hipoperfusão por isquemia ou por estase²¹⁹, ativando o "feedback" glomerulotubular e ensejando um espectro de injúrias, desde a isquemia moderada até a necrose generalizada, respondendo pela heterogeneidade das lesões histopatológicas; permite assim englobar num mesmo espectro casos em que não haja lesões aparentes (NTIA) e outros em que a necrose (NTA) proemina, fazendo bruxulear os limites entre a IRA incipiente e a estabelecida. Por isto, para não incluir casos "funcionais" entre os intrínsecos estabelecidos, preferimos não incluir a NTIA ou a NTA no bloco das IRA intrínsecas para as finalidades do presente estudo, limitando-nos àquelas geradas por enfermidades glomerulares (glomerulonefrites, em geral), intersticiais (apenas os casos de NIA, também excluindo a IRA ligada à PNA) e por lesões difusas em pequenos vasos intra-renais, deixando ainda de considerar a IRA por precipitação maciça de uratos, observada em 13 casos da série com apenas 1 óbito, e algumas outras condições como a IRA do mieloma múltiplo, da necrose cortical, etc., por não se enquadrarem nos objetivos das indagações mencionadas.

Embora limitados pelos diversos prazos de acompanhamento, pelas variadas causas determinantes, muitas vezes pela falta de biópsia renal seqüencial,

pela diversidade das disponibilidades de recursos terapêuticos nas diferentes épocas das observações, etc., a oportunidade do acompanhamento de 57 pacientes (9,72% da série) com IRA intrínseca de origem glomerular, intersticial e em pequenos vasos nos anima a analisar os resultados alcançados.

O material de estudo inclui: a) 14 pacientes com IRA por HAA acelerada (maligna): dois por crise vascular de esclerose sistêmica (ES), um por HAA devida a adenoma de supra-renal e 10 por HAM essencial; b) 14 pacientes com IRA por glomerulonefrite do LES, entre os quais oito com GN crescêntica, cinco com GN proliferativa difusa (GNPD) e um com GN membranosa (GNM) associada com grave nefrite intersticial (NI); entre estes casos, 10 exibiam componentes de NI importante e quatro de arterite (um deles cursando com HAA); c) 11 pacientes com IRA devida à GN crescêntica (50% ou mais dos glomérulos com crescentes extensos), sendo que um deles configurando síndrome pulmão-rim; d) 12 pacientes com GN aguda pós-infecciosa, sendo nove com GNDA pós-estreptocócica; e) um paciente com IRA devida à GN membranoproliferativa (GNMP) idiopática; f) quatro pacientes com nefrite intersticial aguda (NIA), associada a drogas em três e a periarterite nodosa no outro; g) um paciente com IRA devida à imaturidade glomerular (recém-nato) (Fig. 4.1).

Na série completa ocorreram na verdade 24 episódios de IRA por LES (4,1%), mas consideramos apenas 14 como portadores de IRA intrínseca, pois nos restantes a IRA não decorreu de nefrite lúpica ativa

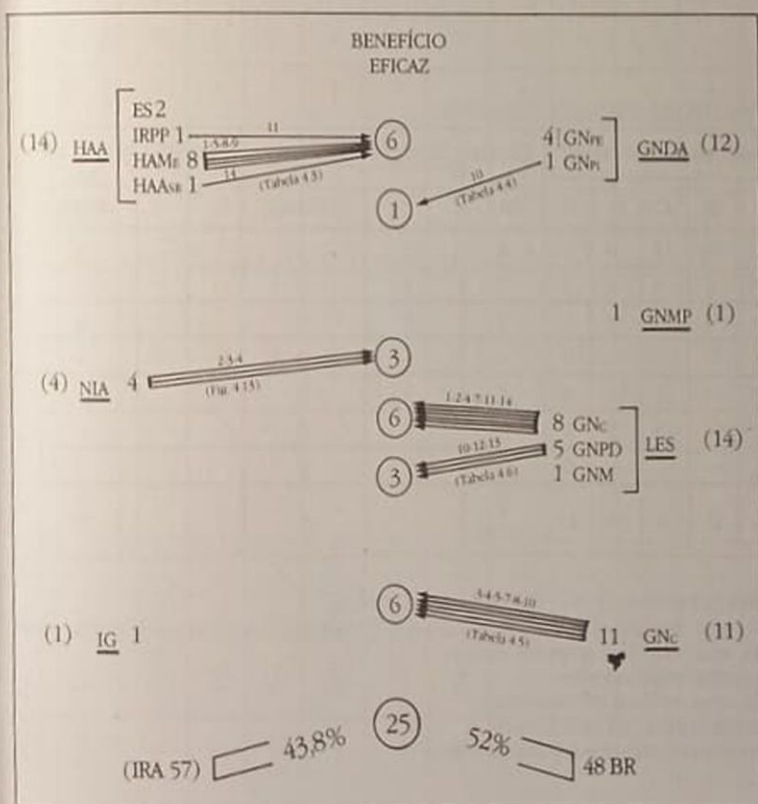


Figura 4.1 — Benefício eficaz ligado à biópsia renal na IRA intrínseca. Entre parêntese o n.º de casos com os diagnósticos indicados (sendo IG = imaturidade glomerular). Na coluna "benefício eficaz" indicamos os números de pacientes beneficiados, indentificados individualmente pelas setas; os números acima das setas identificam os pacientes, de acordo com os quadros indicados.

senão de outros fatores (sêpsis, acidentes obstétricos, uso de antibióticos nefrotóxicos, etc.), apesar da existência de nefropatia lúpica por vezes grave. Incluímos como casos de IRA intrínseca aqueles em que o estudo histopatológico demonstrou lesões glomerulares, intersticiais ou vasculares, responsáveis pela IRA, e também aqueles em que, mesmo não sendo realizada a biópsia renal (desnecessária em vários casos de GN pós-infecciosa), todas as indicações clínicas o favoreciam. Embora, não é possível avaliar com exatidão fatores epifenomenológicos eventualmente contributivos, como a participação de insuficiência cardíaca congestiva, de depleção de potássio, de hiperuricemia, etc. Também não é possível assegurar que nos casos de septicemia, por exemplo, não hajam contribuído para a IRA lesões glomerulares ou intersticiais. Estas são, de certo, mais algumas limitações do estudo, embora representem fatos usuais envolvidos no estudo da IRA intrínseca.

A biópsia renal foi realizada, na série completa, em 48 dos 57 casos da IRA considerada intrínseca (exceto em dois casos de HAM essencial e em sete de GN pós-infecciosa) e em mais 14 pacientes, por diversas outras razões: três casos de LES com IRA por sêpsis; três casos de IRA por mieloma múltiplo; dois casos de IRA por necrose cortical; dois casos de IRA por intoxicação exógena, por bromato de sódio e por sal de mercúrio; quatro casos de NTIA com oligoanúria prolongada. Logo, a biópsia renal foi realizada em 62 pacientes (10,58%). Nestes, foram revistos os dados clínicos, para estabelecer o diagnóstico provável anterior à biópsia renal; foram observados os cursos clínicos, para analisar a indica-

ção da biópsia renal; foram examinados os determinantes de alto risco para a biópsia renal, especialmente HAA e síndrome urêmica, analisando o emprego da diálise antes e após a biópsia; foram enfim analisados os cursos clínicos posteriores à IRA, procurando correlacionar os dados para verificar:

1. O estabelecimento, pela biópsia renal, de diagnósticos que não houvessem sido identificados clinicamente.
2. A confirmação, pela biópsia renal, da presença de lesões renais já suspeitas em bases clínicas.
3. O estadiamento, pela biópsia renal, das lesões renais presentes, mesmo que já suspeitadas.
4. A abordagem terapêutica, baseada nas informações da biópsia renal, e os seus efeitos no prognóstico.
5. A avaliação das melhoras clínicas efetivamente alcançadas, para indagar se tais melhorias foram devidas a melhor regime terapêutico provido pelos dados da biópsia renal (Tabela 4.2).

INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA POR HIPERTENSÃO ARTERIAL MALIGNA (ACELERADA)

A IRA devida à doença em pequenos vasos intrarenais pode ser bem estudada usando o exemplo dos casos que, nesta série, cursaram com hipertensão arterial maligna ou acelerada. Em 15 pacientes assim ocorreu; a tabela 4.3 sumariza os dados clínico-patológicos de 14 (o outro se tratava de IRA puerperal em caso de LES).

Tabela 4.2 — Valor da biópsia renal. Óbitos na IRA intrínseca. Prognóstico.

Det	Diagnóstico	Nº	Biópsia renal	Valor da biópsia renal					Óbito na IRA	Situação após 1 ano		Situação após 2 anos	
				A	B	C	D	E		Nº	Em diálise	Nº	Em diálise
V	HAA(M)	14	12	* 2	11	12	9	6	4	10	5	10	6
I	NIA	4	4	* 3	1	4	4	3	0	3	0	1	0
G	GNpi	12	5	* 1	4	5	2	1	1	6	0	5	0
G	GNMP	1	1	* 1	—	1	—	0	0	1	0	1	0
₁ G _v	GNc	11	11	0	11	11	10	6	1	9	0	7	3
₁ G _v	LES	14	14	10	14	14	13	9	3	5	0	3	0
G	IG	1	1	* 1	—	1	—	0	0	1	0	1	0
		57	48	* 18	41	48	38	25	9 15,7%		5		9

Det — Principal determinante da IRA, de ordem glomerular (G), vascular (V) ou intersticial (I).

A — Número de pacientes em quem a biópsia renal ofereceu elementos de diagnóstico. * Diagnóstico exclusivo pela biópsia renal.

B — Número de pacientes em quem a biópsia renal confirmou suspeitas clínicas.

C — Número de pacientes em quem a biópsia renal estadiou lesões.

D — Número de pacientes em quem a biópsia renal orientou no tratamento.

E — Número de pacientes que alcançaram benefício eficaz no curso clínico.

Situação após 1 e 2 anos — número de pacientes acompanhados sob diálise crônica.

IG — Imaturidade glomerular.

GNc — Glomerulonefrite crescência.

Tabela 4.3 — IRA com hipertensão arterial acelerada (14 casos).

Caso	ID	i	s	c	HAA	U	Coma SN	FO	P↓	Vi	K*	Hr	Pu	Di	HA pré	FR pré	Cr↑	OA	Diagnóstico clínico	Biópsia renal					Óbito		Tempo obs.	Curso clínico					
																				Tipo	Dia	A	B	C	D	E			IRA	Causa			
1	M.E.R.S.	32	♀	p	.	.	.	IV	5	.	↓ 3,2	40	0	.	+	N	3,4	Não oligúrica	HAM IRA	P	23	—	12a	Recuperação	
2	AG.	39	♂	p	.	.	.	IV	12	.	→	40	1,2	.	+	N	14	+	→	HAM IRA	P	34	Hemorragia digestiva	2m	Óbito	
3	S.S.	35	♂	p	.	.	.	IV	9	.	↓ 2,6	34	>3	.	+	N	15	+	40d	HAM IRA	P	24	Hemorragia digestiva	6a	IRCT HDC	
4	J.R.C.	38	♂	p	.	.	.	IV	10	.	↓ 2,8	29	>3	.	+	N	9,1	+	8d	HAM IRA	P	16	AVE	5a	IRCT HDC	
5	CLP.	36	♂	p	.	.	.	IV	9	.	↑ 5,9	21	1,9	.	+	?	27	+	30d	HAM IRA	P	26	AVE	5a	Recup. parcial → IRCT HDC	
6	M.V.L.	21	♀	p	.	.	.	IV	8	.	↓ 2,9	30	0,5	.	.	N	11	+	→	HAM IRA	C	12	Uremia (opção)	1m	Óbito	
7	A.F.F.F.	38	♂	p	.	.	.	IV	15	.	↓	35	>3	.	+	N	12	+	15d	HAM IRA	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Infarto do miocárdio	4a	IRCT HDC	
8	T.S.S.	32	♀	p	.	.	.	III	—	.	→	31	1,9	.	.	?	13	+	40d	IRA nec. cort.	P	28	—	6a	IRCT → gravidez → HDC	
9	J.F.S.	34	♂	p	.	.	.	III	15	.	↑ 5,2	41	0,9	.	+	↓ c2,5	5,2	.	.	HAM IRC IRA	C	17	—	2a	Recup. parcial → IRCT HDC	
10	J.S.	43	♂	p	.	.	.	III	8	.	→	28	1,5	.	+	?	16	+	20d	HAM IRA	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4a	Recup. transit. → IRCT HDC	
11	S.M.T.S.	18	♀	p	.	.	.	IV	—	.	→	18	1	.	.	N	10	+	40d	IRPP HAA	P	9	AVE	8a	Recup. tardia gravidez
12	TA	30	♀	p	.	.	.	II	—	.	→	28	0,5	.	.	N	9,6	.	.	ES IRA	P	19	Sépsis	3m	Irreversível óbito	
13	MLR	42	♀	p	.	.	.	III	—	.	→	32	0	.	+	?	13	.	.	ES IRA	P	25	Hemoperi- cárdio	2m	Irreversível óbito	
14	R.O.S.	26	♀	p	.	.	.	IV	—	.	→	33	1	.	+	↓ c2,1	4,8	.	.	Cushing HA IRC IRA	C	28	—	2a	Recuperação IRC estável	

Obs.: Para A-B-C-D-E, vide legenda da tabela 4.2.

ID = identificação, i = idade; s = sexo, c = cor, HAA = hipertensão arterial acelerada, SN = manifestação ligada ao SNC, FO = fundo de olho; Pu = perda de peso recente, Vi = distúrbios visuais, K* = potassemia na admissão, Pu = proteinúria das 24 horas, Di = diálise, HA pré = antecedentes na HA conhecida, FR pré = função renal prévia (N = normal; ↓ = creatinemia prévia), Cr↑ = creatinemia na admissão, OA = oligoanúria, biópsia renal: p = percutânea e c = cirúrgica, AVE = acidente vascular encefálico, ES = estenose sistêmica.

Observa-se que a idade média foi de 33 anos; que eram na maioria pardos e dos dois sexos. A pressão arterial diastólica no início da observação foi, em média, 131mmHg, sendo maior que 120mmHg em todos. Em oito pacientes a creatinina sérica era certamente inferior a 1,3mg% menos de um mês antes do episódio de IRA; em quatro outros não havia exame tão recente, mas os doentes desenvolviam suas funções laborativas habituais sem limitação, com diurese normal e sem estigmas sistêmicos, exceto por perda ponderal recente, até antes de serem admitidos em grave IRA ligada a HAM; nos dois outros havia "clearance" de creatinina previamente reduzido, embora estável, que rapidamente deteriorou. O tratamento anti-hipertensivo vigoroso controlou a pressão arterial em todos, destacando-se o caso 1 (da tabela 4.3) (Fig. 4.2) que logrou, precocemente, tanto a reversão da IRA quanto da HAM, duradouramente, passando a ser controlado o "clearance" de creatinina superior a 50ml/min durante 12 anos; no caso 11 (Fig. 4.3), ressalta referir que a adição de minoxidil a captopril, furosemida e beta-bloqueadores, foi responsável por excelente controle de grave HAA (acelerada) consecutiva a IR pós-parto, a partir do terceiro ano de acompanhamento, com elevação mantida do "clearance de creatinina", que permitiram prosperar nova gestação já no sétimo ano de evolução; no caso 8 (Fig. 4.4), em que a HAM determinou necrose cortical e IRCT, também, já sob hemodiálise crônica (HDC) e com a pressão arterial controlada, ocorreu gravidez com produto vivo e saudável.

Em alguns casos (5, 9, 10 e 14), o controle da pressão arterial ocorreu paralelamente à recuperação parcial considerável do "clearance" de creatinina por prazos diversos (Fig. 4.5), mantendo os doentes livres de diálise.

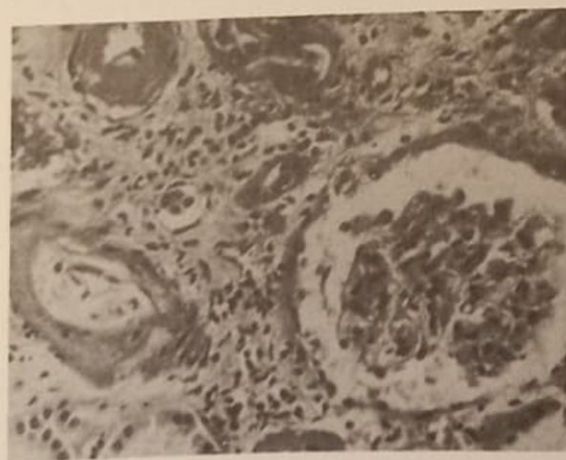


Figura 4.2 — Caso de HAM essencial. Glomérulo isquêmico com arquitetura preservada; necrose fibrinóide extensa em diversas arteríolas. HE 120x (Tabela 4.2, caso 1).

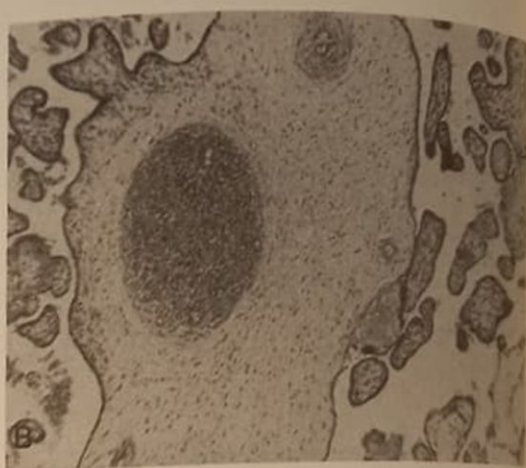
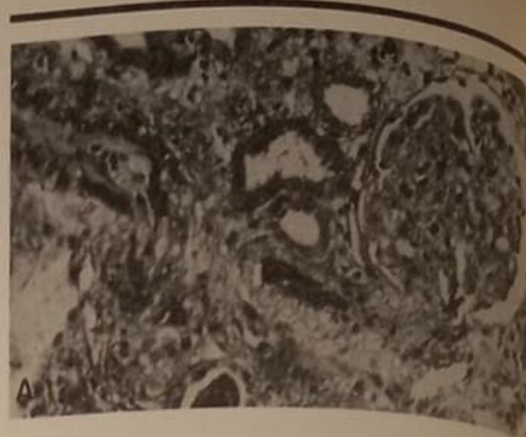


Figura 4.3 — A) Microangiopatia trombótica com obstrução arteriolar completa; degeneração mucóide parietal. Necrose segmentar glomerular. Necrobiose tubular. Caso de insuficiência renal pós-parto. PAS 120x (Tabela 4.3, caso 1). B) Gestação no sétimo ano após a IRA. Tronco viloso placentário; observa-se hialinização arteriolar e diminuição da luz vascular (HE 100x).

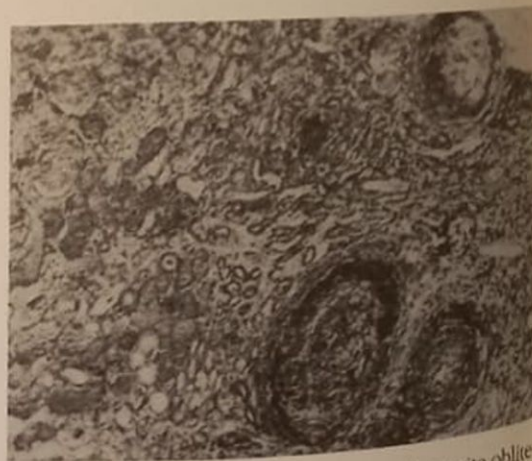


Figura 4.4 — Caso de HAM essencial. Endarterite obliterante com necrose e trombose com organização. Necrose tubular difusa como parte da necrose cortical. PAS 100x (Tabela 4.3, caso 8).

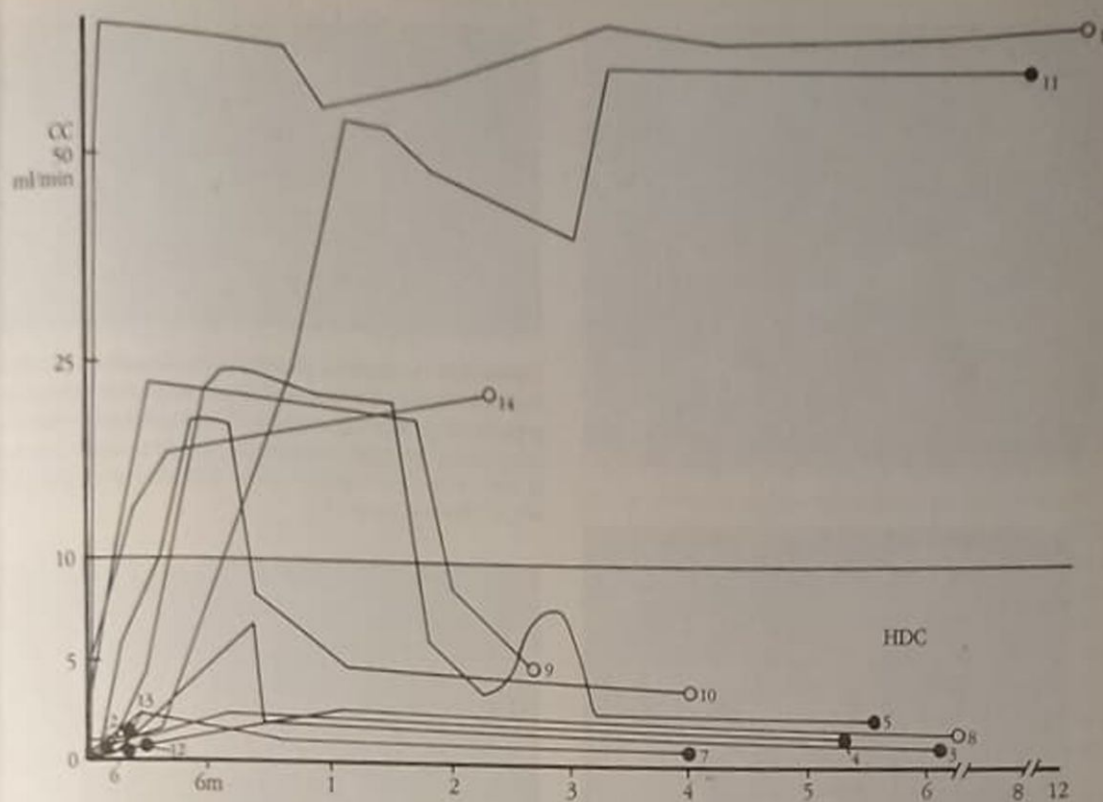


Figura 4.5 — IRA com hipertensão arterial maligna (acelerada), 14 casos. Valores evolutivos do "clearance" da creatinina (CC), ○ vivo, ● morto, HDC = hemodiálise contínua (os números de cada paciente correspondem à enumeração da tabela 4.3).

O hematócrito médio na admissão foi de 31,5%, sendo muito reduzido apenas num caso (5) com grave sépsis e em outro (11) que cursava com síndrome hemolítico-urêmica. A anemia hemolítica microangiopática só foi demonstrada em cinco pacientes. A proteinúria maciça, nefrótica, só foi evidenciada em três pacientes (casos 3, 4 e 7), na fase de reinstalação da diurese, mas havia proteinúria de 1 a 2g/24h em mais seis pacientes e menor em outros três. A síndrome urêmica estava presente em 11 pacientes e havia manifestações ligadas ao sistema nervoso central em nove, embora o clássico coma urêmico só houvesse ocorrido em três. O estado de oligoanúria (diurese entre 0 e 100ml/24h) verificou-se em nove pacientes, por 8 a 40 dias, seis deles em anúria completa; só em um caso (caso 1) ocorreu IRA não oligúrica. Ocorreu redução considerável do peso corporal ($P \downarrow$) previamente à IRA em 9 dos 10 portadores de HAM essencial, exceção do caso 8 em que a IRA com necrose cortical se deu associada à enfermidade litíase biliar com vômitos copiosos prolongados. A cefalalgia em capacete foi freqüente; a cardiomegalia universal, com insuficiência cardíaca congestiva, na maioria, o que nos leva a considerá-la indicador de pronto tratamento dialítico em vista da oligúria previsivelmente prolongada. As alterações visuais foram comuns e o exame do fundo de olho indicou que entre 10 casos com

HAM essencial sete haviam alcançado o grau IV, o que concorda com Sevti¹⁷ em que não seja a existência de papiledema critério absoluto para rotular a HAA como maligna. Não obstante a sideração, o consumo recente de massa muscular, a franca uremia (creatinina sérica média 11,6mg% na admissão) e a freqüente oligoanúria, a taxa sérica de K^+ só esteve elevada, na admissão, em dois casos (ligada à septicemia grave e a uso recente de antialdosterônico); em sete o K^+ sérico era normal, um deles com bizarra nefropatia caliopênica (Fig. 4.6), em cinco havendo hipopotassemia, estes todos com nítida insuficiência cardíaca congestiva; estes dados trazem à atenção a oportunidade da adequada reposição de K^+ logo com a instalação do tratamento dialítico.

O tratamento dialítico foi empregado em 11 casos, em geral a diálise peritoneal, sobrevivendo quatro óbitos na fase aguda, um deles expressa da família que não permitiu o tratamento dialítico. Em três pacientes (casos 5, 10 e 11) foi possível suspender o tratamento dialítico, só no último tardia mas definitivamente. Nos outros casos (3, 5, 7 e 8) a diálise foi definitiva (HDC). Não foi necessária diálise no caso 1 nem nos dois casos (9 e 14) com IRA superposta a nefropatia crônica.

A observação dos sobreviventes, por 2 a 12 anos, indicou que a IRCT se instalou em sete pacientes, dois deles (casos 5 e 10) após um curso com insufi-

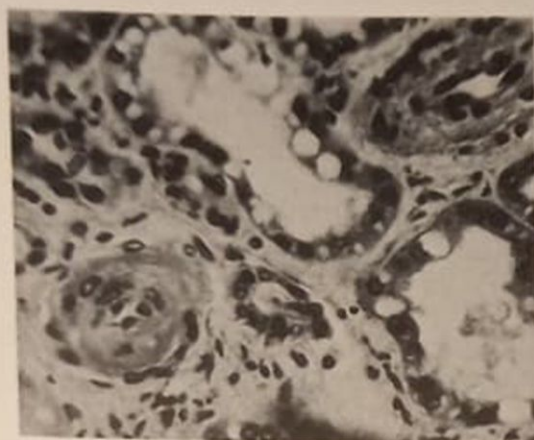
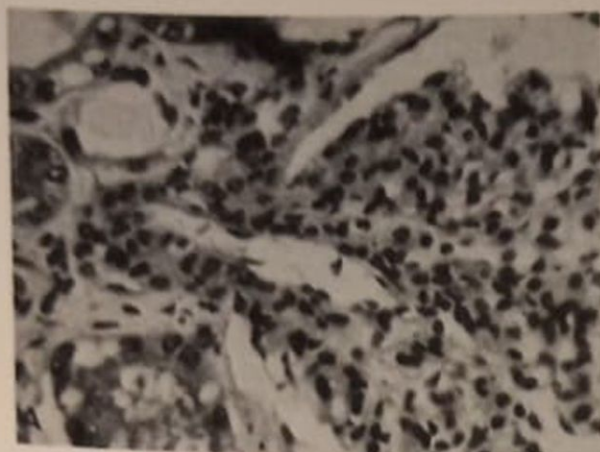


Figura 4.6 — A) Caso de HAM essencial. Aparelho justaglomerular exuberante; mesângio com proliferação e aumento da matriz. HA 320x (Tabela 4.3, caso 2). B) Observam-se arteríolas com necrose fibrinóide da parede e tubulopatia vascular caliopênica (HA 250x).

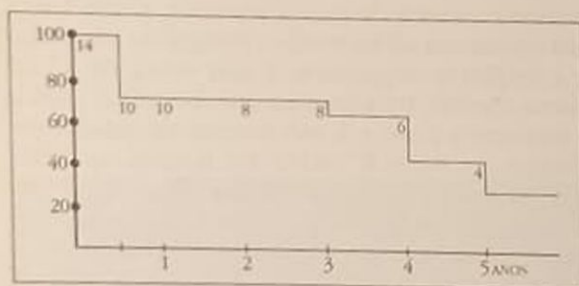


Figura 4.7 — IRA com HAA (M). Sobrevida cumulativa.

ciência renal terminal temporária^{179, 501}, que aliás também foi observada no caso 11; cinco pacientes permanecem vivos após todo o prazo de observação. O estudo da sobrevida cumulativa⁸⁷ indicou 72% aos seis meses e até o final de três anos (erro "standard" 0,12), 62% aos quatro anos, 41% aos cinco e 29% aos seis anos (erro "standard" até 0,14), havendo a análise da efetividade das dimensões da amostra indicado que a interpretação guarda confiança estatística (Fig. 4.7).

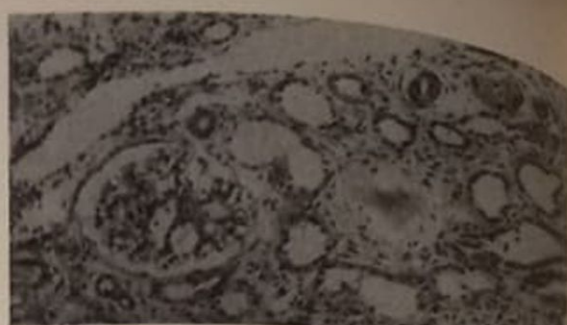


Figura 4.8 — Aspecto panorâmico. Glomérulo relativamente poupado apresentando necrose segmentar mesangial. Atrofia e dilatação tubular. Graves alterações vasculares evidenciadas em corte seqüencial de arteríola cuja luz já está ocluída no quarto corte. Fibrose intersticial (HE 60x) (Tabela 4.3, caso 5).

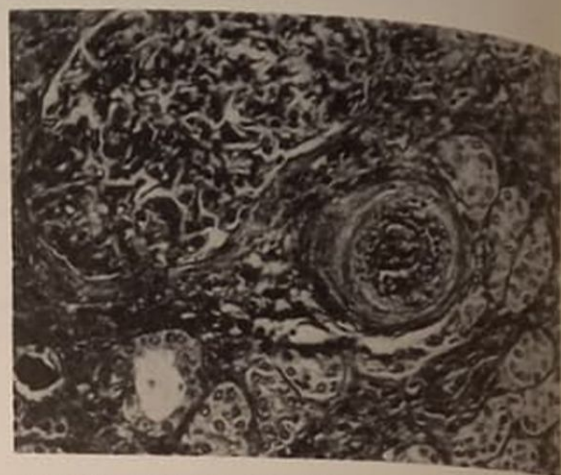


Figura 4.9 — Endoarterite obliterante com trombo recente. Glomérulo e tubos poupados (Gomori 120x). Caso de HAM essencial (Tabela 4.3, caso 3).

A biópsia renal foi realizada, sempre sob alto risco, após o controle da pressão arterial e da uremia em 12 pacientes. Só no caso 4 ocorreu complicação (fístula arteriovenosa que exigiu nefrectomia). Genericamente, foram confirmados os dados histopatológicos esperados, mas a biópsia renal permitiu estabelecer as lesões arteriolares e glomerulares, havendo realmente alcançado reversão do estado de insuficiência renal terminal os pacientes (Figs. 4.2 e 4.8) que conservavam as luzes arteriolares patentes e a arquitetura glomerular preservada, não ocorrendo a reversão nos casos em que havia lesões arteriolares mais avançadas (Fig. 4.9). Na área da contribuição com diagnósticos não suspeitados, a biópsia renal trouxe informações nos casos 2 (ver Fig. 4.6), indicando nefropatia caliopênica exuberante, 8 (ver Fig. 4.4), indicando necrose cortical (posteriormente confirmada por calcificações típicas) e 11 (ver Fig. 4.3A), demonstrando microangiopatia trombótica disseminada, embora poupando parte considerável dos glomérulos (o que orientou no tratamento, mantendo-se anticoagulação por um ano, logrando-se notável recuperação funcional tardia). A abordagem terapêutica foi amparada pelas informações da biópsia

sia renal, já empregando anti-hipertensivos potentes, usando anticoagulação (casos 6, 7, 11, 12 e 13), remetendo à HDC (casos 3, 4, 8), deixando entrever a possibilidade de reversão (casos 5, 11). Quanto aos benefícios eficazes auferidos cabe enumerar seis casos entre os 12 biopsiados como contemplados, com a instalação de programa de tratamento definido (casos 1, 5, 8 e 11) ou com a recuperação de parte maior ou menor da função renal (casos 1, 5, 9, 11 e 14), embora seja argüível que resultados semelhantes poderiam ser alcançados sem o risco da biópsia renal; ressalta porém indicar a segurança conferida na condução do tratamento, ao lado das medidas gerais meticolosas de controle da pressão arterial, correção da insuficiência cardíaca e suporte funcional renal.

COMENTÁRIO

A hipertensão arterial prevalece no nosso país, havendo sido constatada em 18% nos homens e em 6,6% nas mulheres adultos²⁷⁹, dos quais estimadamente 1% são classificados como portadores de HAM^{34, 180, 275}, o que elege importante questão de saúde pública. A síndrome de HAM, bem exemplificada nos casos referidos, inclui a pressão arterial diastólica superior a 130mmHg e o papiledema²⁷⁵, a maioria exibindo defeitos de visão, proteinúria e micro-hematúria; declínio rapidamente progressivo da função renal, perda ponderal, manifestações cardíacas e no sistema nervoso e quase sempre arteriolite necrotizante ou nefrosclerose maligna. Num pequena porcentagem falta o papiledema, quando, apesar de haver o mesmo quadro clínico e prognóstico semelhante, se denomina hipertensão arterial acelerada (HAA)³⁶⁹. Diversos autores^{5, 104, 317, 370}, no entanto, empregam as duas denominações HAM e HAA como sinônimos por entenderem tratar-se da mesma doença, entendimento que preferimos e empregamos aqui, sem exigir a presença do papiledema como condição *sine qua non*.

Nesta série, a maioria apresentou fundo de olho III (quatro casos) ou IV (nove casos), sendo de destacar que entre estes estavam os pacientes em coma na admissão. Mas a desclassificação do papiledema como requisito para tipificar a HAM nos parece importante. Vários trabalhos constatarem sua falta numa razoável porcentagem dos casos de HAM^{141, 265, 317} com lesão renal já avançada, concordando conosco no que toca a esta "dissociação retino-renal". Sendo o papiledema ligado ao aumento da pressão líquórica³⁶⁹ e sendo nossos casos todos de IRA (recente, portanto) no curso de HAM também recente, imaginamos que a falta do papiledema em 5 dos 14 casos seja compreensível e que isto não os descaracteriza como portadores de HAM ou HAA, como superposta ou sotopostamente se usa designar^{5, 317, 370}. Assim também o preferimos, acreditando que o que existe é uma continuidade de eventos clínico-patológicos onde, pela rápida sucessão, não é conveniente aguar- dar a emergência do papiledema para aplicar anteci-

padamente todo o elenco terapêutico hoje disponível.

Na HAM ocorre endarterite proliferativa nas pequenas artérias interlobulares e nas aferentes, com redução e oclusão da luz e arteriolite necrotizante nas aferentes onde há depósitos fibrinóides e polimorfonucleares, aparentemente determinados pelos níveis tensionais elevados, participando o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) na patogênese em decorrência da isquemia renal pela doença microvascular. Nos cinco casos (6, 7, 10, 11 e 12) em que foi estudada a atividade plasmática da renina, estava elevada, e o uso de beta-bloqueadores ou de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) produziu bom controle tensional. A ocorrência de anemia microangiopática, provavelmente secundária à lesão dos pequenos vasos, agrava os fenômenos, cursando coagulação intravascular. Empregamos anticoagulantes em cinco pacientes e dipiridamol em oito, mas, não pudemos concluir sobre o seu valor rotineiro na HAM, mas o uso, após o controle da pressão arterial, mostrou-se isento de complicações. Porém, no curso futuro, sob HDC, a anticoagulação presumivelmente veio a contribuir para o óbito de três doentes.

Na HAM (HAA) há aumento do tecido conjuntivo na parede vascular com dislipidemia⁹⁷, que provoca assim autonomia patogênica, com aterogênese e envelhecimento precoce da árvore arterial. Acresce lesão endotelial de "resposta à injúria"²⁹¹ com exposição da tela conjuntiva vascular, aderência de plaquetas, liberação de autacóides, permeação de elementos do plasma e sua interação com a proliferação de células musculares e da íntima, com a produção de anticorpos anti-DNA²²⁷, detectados precocemente, deixando até especular se serão decorrência ou determinantes da hipertensão arterial. Aqui cabe o discutível papel do dipiridamol, capaz de restaurar o tempo de vida-média das plaquetas e de inibir a proliferação dos miócitos. As plaquetas são capazes de liberar fator mitogênico para o crescimento e a proliferação celular, denominadores do processo aterosclerótico. Com a injúria endotelial e a redução da sobrevivência das plaquetas é possível que as drogas antiplaquetárias guardem papel preventivo contra a proliferação hiperplástica nas artérias protegidas por lâmina elástica e contra a necrose fibrinóide nas arteríolas menores já desprovidas de elástica, o que deixa as células musculares expostas à hipertensão transluminal.

Na HAM, lesões glomerulares são principalmente isquêmicas, passíveis de recuperação, podendo sobrevir hipertrofia glomerular com a reversão da HAM¹⁸², das lesões arteriolares e a reperfusão glomerular. Muitas vezes, os glomérulos são bem preservados apesar de grave insuficiência renal (Figs. 4.2, 4.9, 4.10). Não podemos opinar sobre este aspecto já que não houve biópsias renais seqüenciais, e mesmo a biópsia renal na HAM pode fornecer informes duvidosos, pois as lesões vasculares nem sempre são uniformemente difusas^{25, 149}. Embora a IRA

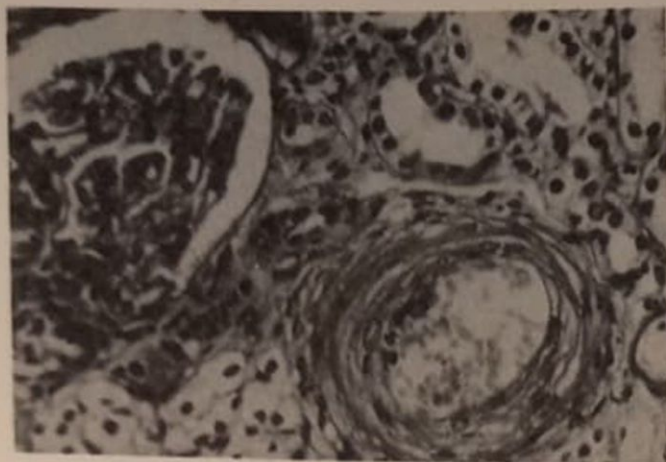


Figura 4.10 — Caso de HAM essencial. Observa-se arteríola com espessamento parietal e redução da luz. Glomérulo preservado sem particularidades (PAS 160x) (Tabela 4.3, caso 6).

na HAM possa fornecer um ótimo modelo para o estudo da recuperação das dimensões glomerulares, pouco acresceriam as biópsias renais repetidas ao benefício dos doentes; acreditamos que o valor da biópsia renal seja mais de estadiador e portanto de indicador do prognóstico, mas que não seja importante o seu estudo seriado, pois quando ocorre recuperação funcional renal o "clearance" de creatinina é parâmetro suficiente de controle, não valendo o risco de novas biópsias renais.

O prognóstico da HAM vem experimentando notável melhora, orçando a sobrevida atualmente em 75% em cinco anos¹⁴⁴. O óbito, nos casos mal tratados, sobrevém em cerca de 15 meses, principalmente por uremia³⁶⁹, o que já representa algum avanço em relação às descrições antigas em que o óbito ocorria pelo oitavo mês, em geral por acidente encefálico hemorrágico³²⁴. Modifica-se então o eixo da mortalidade, do sistema nervoso central para o rim e, provavelmente no futuro, para os acidentes coronarianos e as complicações da diálise (como nos nossos casos 3, 4, 5 e 7). Os principais determinantes do prognóstico são o tempo de hipertensão em que o tratamento é introduzido^{104, 145, 149}, certamente a aderência ao tratamento e o grau de insuficiência renal presente^{145, 153, 367}, sendo claro que mesmo nos pacientes com insuficiência renal o tratamento aproveita melhor sobrevida. Nesta série todos os pacientes estavam em IRA, portanto não gradativa, o que pode haver contribuído para a sobrevida de 72% até o final do terceiro ano, relativamente boa na vista do grau de insuficiência renal presente; talvez a ocorrência da IRA como manifestação precoce ou concomitante com a instalação da HAM, chamando a atenção para o diagnóstico precoce e motivando boa aderência ao tratamento, mais bem supervisionado a partir do episódio agudo, ao lado da insuficiência renal *per se* um gravame mal-aventurado haja contribuído para o razoável prognóstico observado, inclusive com taxa de óbitos relativamente baixa na fase catastrófica aguda.

Na verdade, a mortalidade por HAM com o tratamento iniciado antes da insuficiência renal caiu bastante, de 2,25 para 0,48/100.000 habitantes nos últimos vinte anos¹⁹², provavelmente pelo controle da pressão arterial e pelo asseguramento de boa diurese nos doentes em insuficiência renal, removendo o componente de isquemia renal por insuficiência cardíaca congestiva²³⁹. Mesmo na insuficiência renal avançada tornou-se possível obter melhora sensível de função renal²³⁰ usando minoxidil para manter a pressão arterial abaixo de 100mmHg, o que afastou a antiga crença de que a redução abrupta da filtração glomerular pela queda da pressão conduziria à maior degradação funcional. Aliás esta esperança já datava de mais de 30 anos³¹², bem como a reversibilidade da HAM²⁶⁴, deixando prosperar a expectativa, hoje realidade²⁴, de retirar pacientes com insuficiência renal terminal por HAM dos programas dialíticos. Na década dos 70, três tipos de contribuição surgiram: a identificação da HAM como causa de IRA^{230, 317}; a possibilidade de fazer cessar o curso da HAM para IRCT^{239, 317, 368}; e a verificação de que a reversibilidade da insuficiência renal aparentemente terminal definitiva podia suceder tardiamente, após vários meses de "estágio dialítico" com a PA sob bom controle^{2, 79, 101, 112, 125, 215, 251, 266}. Ficou claro que apesar de a HAM ser uma emergência tão grave que justificou no passado a binefrectomia de urgência como medida protetora da vida¹⁸⁹, os rins na verdade poderiam estar "too good to be extirped"²³⁹, como verificamos nos casos 1, 5 e 11 da tabela 4.3 (Figs. 4.2, 4.3A e 4.8).

Em seis pacientes (casos 1, 5, 9, 10, 11 e 14) sobreviveu, sob tratamento, a saída da insuficiência renal terminal, que foi temporária em três casos (por 8, 16 e 24 meses) e duradoura em outros três (de 26 meses até 12 anos). O mais provável é que se tal é possível em casos isolados torna-se porém improvável em termos epidemiológicos em razão da ubiquidade da hipertensão arterial e da freqüente ausência de sintomas na fase de HAM não complicada. Isto sucedeu no caso 8 em que a doente ignorava ser hipertensa, sendo o diagnóstico feito a partir da biópsia renal (Fig. 4.4) indicada por causa de IRA de longa duração com fundo de olho alterado, após uma cólica biliar com desidratação; este oferece de peculiar provável mecanismo de hipovolemia causando vasoconstrição sobre lesões vasculares renais preexistentes, produzindo no caso uma "síndrome" bilio-renal" provavelmente mediada pela inervação renal. Esta também pode haver atuado no caso 7, em que após duas semanas de anúria, já com a pressão arterial controlada, a infusão de pequenas doses de dopamina (2µg/kg/min) foi prontamente seguida de restauração da diurese, embora sem reversão da insuficiência renal. O uso de doses mais elevadas de dopamina, associada a captopril, é contudo perigoso²⁷⁵ por estimular o sistema nervoso simpático.

Na vista da identificação de receptores para a angiotensina ao longo de todo o néfron²⁴¹ e da comprovação do papel aditivo dos nervos renais à angio-

tensina II na mediação da hipoperfusão renal¹⁰ e ainda do reconhecimento de que o controle da hipertensão intraglomerular limita a injúria renal¹⁸⁵, é de se crer que o uso de inibidores da ECA guarde funções além da vasodilatação arteriolar, atuando também nos túbulos (possivelmente com o auxílio das pequenas doses da dopamina) para promover a diurese, com a possibilidade de, ao menos, transformar casos de HAM com IRA irreversível de anúricos em diuréticos (casos 3, 4 e 7).

Nesta série observamos proteinúria em 12 pacientes (85%), com nível nefrótico em apenas três. A proteinúria integra o quadro da HAM em cerca de 85%^{6, 216}, em geral quando houver tempo para as lesões renais progredirem. Acreditamos que a rápida instalação da IRA nestes doentes não haja dado tempo para tomar lugar a glomerulopatia proteinúrica, tanto que estes três pacientes citados a exibiram após a fase de IRA anúrica, quando a diurese foi restaurada; é provável que a doença vascular aguda, obstruindo o fluxo sanguíneo para os glomérulos (ver Fig. 4.9), haja respondido tanto pela IRA quanto pela falta da proteinúria, que seria aqui um indicador da proteção dos glomérulos contra os efeitos mecânicos da hipertensão. Portanto, a falta da proteinúria maciça na HAM com IRA não deve ser considerada como indicação de lesão tecidual menos grave e sim de redução profunda da filtração glomerular.

A insuficiência renal pós-parto (IRPP) foi a causa da IRA com HAA no caso 11, que cursou com notável recuperação tardia da função renal (após 10 meses de diálise peritoneal), conservando-se porém a hipertensão arterial grave, que veio inclusive a determinar a perda fetal no sétimo mês em gestação ocorrida no sétimo ano evolutivo, "clearance" de creatinina de 60ml/min (ver Fig. 4.3B) (ocorrência ímpar na literatura revista). No caso, entendemos que houve benefício tardio pelo controle da pressão arterial, mas também desde o início pela diálise, pelos anti-hipertensivos e por longo curso de anticoagulantes e dipiridamol visando combater a microangiopatia trombótica. Na maioria dos casos de IRPP costuma ocorrer comprometimento de múltiplos órgãos e sistemas e óbito¹²¹, donde a denominação IRA "irreversível" pós-parto; há porém referências à remissão com o uso de fibrinolíticos e heparina^{143, 268, 316}, e a seqüência etiopatogênica atualmente aceita^{70, 100} é, em tese, controlável. Há referência a um caso similar ao nosso, com recuperação tardia da função renal²⁵², não se justificando pois o qualificativo irreversível. No presente paciente empregamos por duas vezes "bolus" de metilprednisolona nos quatro meses iniciais e prednisona oral. A literatura menciona³¹⁶ a recuperação de três entre sete de 51 casos de IRPP que receberam corticóides. A raridade da condição, o quadro clínico dramático e as referências^{94, 356} ao papel benéfico dos "bolus" de metilprednisolona na melhora dos fluxos renal e glomerular nos conduziram a empregá-los, havendo ocorrido a reinstalação de diurese após a primeira série e o início da recuperação funcional após a segunda

série de metilprednisolona; trata-se, embora, de observação circunstancial. O uso da plasmáfereze^{76, 277, 329}, na suposição da remoção de toxinas ou reposição de fatores plasmáticos restituidores da atividade prostaglandínica do endotélio, e de um agente antitrombótico⁴⁴, capaz de promover a geração de prostaciclina no tecido vascular, traz esperança no tratamento da IRPP.

A vasculopatia da esclerose sistêmica atinge os pequenos vasos renais, a partir das arqueadas, e, variavelmente, os glomérulos^{61, 83, 187} (Fig. 4.11), de forma parecida com HAM essencial. Os dois casos que observamos (12 e 13 da tabela 4.3) cursaram tipicamente^{61, 190, 198, 287}, com péssimo prognóstico, sobrevivendo o óbito; tratavam-se de casos de esclerose sistêmica recentemente agravados, com HAA, insuficiência cardíaca, necroses digitais e IRA oligoanúrica já instalada, havia mais de duas semanas quando admitidos. Atualmente, refere-se à estabilização de lesões vasculares renais esclerodérmicas com o auxílio da diálise e de anti-hipertensivos^{208, 231, 270a, 376}, até com reversão tardia de insuficiência renal terminal. É recente a constatação do valor particularmente eficaz dos inibidores da ECA^{208, 327, 343, 347, 339, 376} em doses de 75 até 750mg/dia (média 300mg) quando ministrados precocemente. Empregamos o captopril, com heparinização, diálise e vários anti-hipertensivos potentes, sem sucesso, em coincidência com a literatura⁹¹, pois os casos passíveis de reversão são aqueles em que a creatinina sérica seja ainda inferior a 4mg%. Constitui pois a esclerose sistêmica com crise vascular renal condição em que a reversão da IRA, pelos inibidores da ECA, é verdadeira emergência.

Em nossos casos constatamos o valor preditivo da biópsia renal, quanto ao grau das lesões e à possibilidade da recuperação funcional (Tabela 4.3, Figs. 4.2, 4.3A, 4.5 e 4.12). É provável contudo que com a sedimentação dos conhecimentos oferecidos pela biópsia renal passemos a dispensá-la na maioria dos

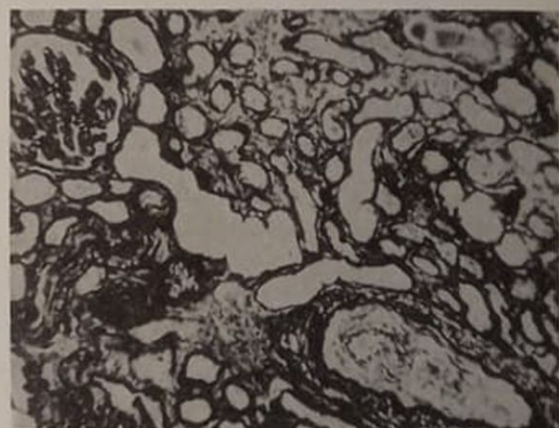


Figura 4.11 — Arteria interlobular com degeneração mucóide e apagamento da luz. Glomérulo isquêmico. Atrofia e dilatação tubular (Prata 60x). Caso de hipertensão arterial malignizada em esclerose sistêmica (Tabela 4.3, caso 12).

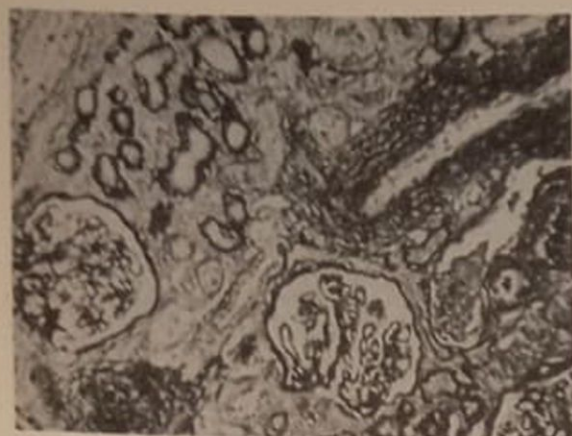


Figura 4.12 — Artería de médio calibre com multiplicação das elásticas, parede espessada e redução da luz. Glomérulos e túbulos isquêmicos (PAS 60x). Caso de HA malignizada em paciente com adenoma de supra-renal.

casos; esta tendência já se verifica atualmente²⁴, pois a recuperação transitória ou definitiva da função renal pode ser alcançada sem o recurso da biópsia renal. Aparentemente¹⁸⁸, o tratamento vigoroso da HAM com insuficiência renal resulta em estabilização imediata da função renal numa pequena parcela dos doentes (como ocorreu no caso 1), em deterioração progressiva noutra parcela (como ocorreu nos casos 3, 4 e 7) e em deterioração transitória com melhora posterior numa parcela maior (como ocorreu nos casos 5 e 9), valendo observar que parâmetros clínicos como a creatinina sérica inicial, o grau de proteinúria, a diurese remanescente e o tempo de IRA instalada^{24, 169, 188} são indicadores prognósticos valiosos, em combinação.

A explosiva aquisição de conhecimentos atuais incluindo a biologia molecular da renina⁸¹, a distribuição por vários tecidos do gene do angiotensinogênio indicando a mediação das ações da angiotensina por sistemas teciduais^{59, 60, 257}, a síntese de monoclonais anti-renina¹³⁰ e de inibidores de proteases^{12, 95, 355}, a possível utilização terapêutica da prostaciclina³⁷⁷, bem como a experiência clínica adquirida com os inibidores da ECA, os potentes vaso-

dilatadores e diuréticos, beta-bloqueadores, diálise, hemofiltração contínua, etc., oferecem já recursos terapêuticos valiosos e prometem aprimoramento da insuficiência renal ligada a ela. É possível que as características de curtos prazos de instalação da IRA, ao invés de constituírem gravame, possam ser aproveitadas, opostamente, como semáforo que orienta para o tratamento intensivo mais precoce que se aplicado, vaticinando de eventuais resultados favoráveis na devastadora situação clínica aqui discutida.

INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA NA NEFRITE INTERSTICIAL AGUDA

A NIA respondeu pela IRA em quatro pacientes (0,68%) comprovadamente, embora haja provavelmente contribuído em outros não biopsiados, no bojo de quadros complexos incluindo infecções sistêmicas, pielonefrite aguda, leptospirose, ação de medicamentos, obstrução do fluxo urinário, nefropatia úrica, mieloma múltiplo, hipercalcemia e outros (Fig. 4.13).

Nos casos 1 e 2, foi causada pelo uso de ampicilina (Fig. 4.14) e acetaminofen; no caso 3 decorreu de periarterite nodosa e no caso 4 pelo uso de antiinflamatório não hormonal. Em todos a NIA foi difusa, com IRA de instalação súbita e oligúria (anúria no caso 2). A figura 4.3 sumariza os valores evolutivos da creatininemia. A biópsia renal indicou os glomérulos poupados (Fig. 4.15), exceto no caso 4 (periarterite nodosa), em que havia crescentes, e depois esclerose, em 30%; neste caso foi necessária hemodiálise aparentemente definitiva, sobrevivendo porém recuperação funcional após quatro meses ("clearance" de creatinina estável em 95ml/min). Havia infiltração intersticial celular difusa (polimorfonucleares, eosinófilos e principalmente mononucleares). Houve recuperação funcional completa em todos, por um a oito anos, sem que se recorresse ao uso de corticóides, exceto no caso 4, "bolus" de metilprednisolona. Os métodos dialíticos foram utilizados nos casos 2 e 4.

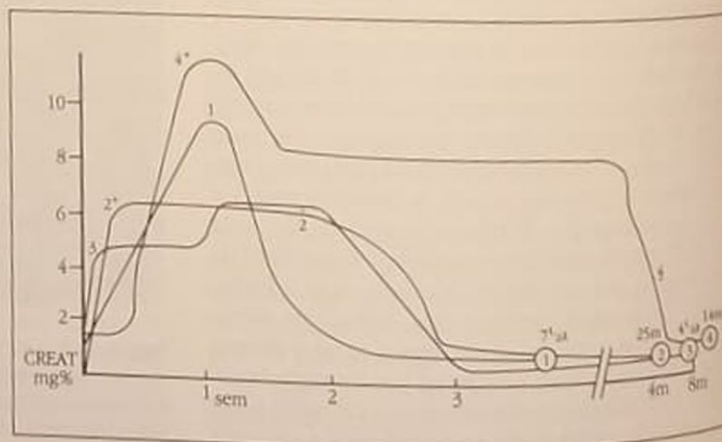


Figura 4.13 — IRA por nefrite intersticial aguda, 4 casos. + = entrada, - = saída de diálise.

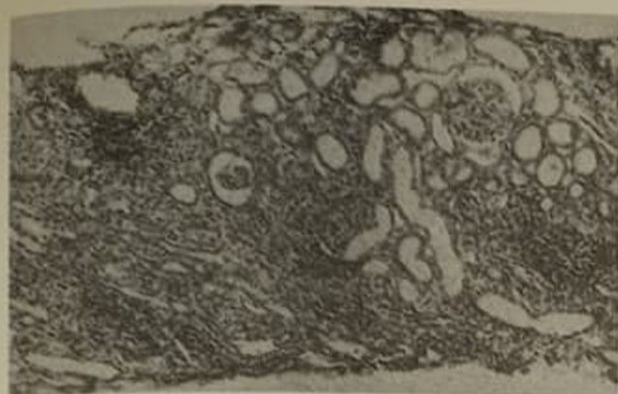


Figura 4.14 — Nefrite intersticial aguda com infiltração densa e difusa do interstício, em vista panorâmica. Glomérulos preservados (HE 40x). Caso de nefrite intersticial aguda por ampicilina (Fig. 4.13, caso 1).



Figura 4.15 — Glomérulo com aspecto habitual, sem afecção (PAS 200x) (mesma paciente da fig. 4.14).

O valor da biópsia renal reside na avaliação da extensão do infiltrado, da densidade celular e do estado dos glomérulos¹⁸⁶, finalidades cumpridas nestes casos. Importante auxílio foi o do estabelecimento do diagnóstico, que não era o principal em bases clínicas, em 3 casos^{2, 3, 4}, decorrendo poupar os doentes dos riscos de medidas terapêuticas capazes de permitir complicações; isto foi notório no caso 2, em anúria por oito dias por presumida GN grave.

Ocorreu NIA em diversos outros casos da série, confirmada pela biópsia renal, como será visto, em casos do GNDA (1), GN crescêntica (5) e LES (10); no total pois de 20 entre os 48 casos de IRA intrínseca biopsiados (41,6%).

COMENTÁRIO

A NIA predominou como causadora de IRA em 4/62 biópsia renal nesta série (6,45%). Em outros estudos^{205, 280, 362} foi causa entre 3,6 e 15%, indicando-se a hipersensibilidade a drogas como o principal determinante. Provavelmente a NIA tem sido subvalo-

rizada como causa de IRA pela tendência a não se biopsiar na IRA e pela provável solução espontânea de muitos casos. No entanto, a situação estratégica do interstício renal, sua disposição ubíqua, sua ligação a diversas funções renais e sua composição complexa, incluindo alguns componentes antigênicos idênticos a outros glomerulares, levam a fazer esperar que as doenças do interstício sejam de diversas categorias, incluindo as tóxicas e as mediadas imunologicamente, e de diferentes graus de intensidade, podendo gerar IRA.

Os mecanismos de lesão incluem ação tóxica direta, hipotensão arterial, isquemia, infecção, obstrução urinária, depósitos de imunoglobulinas e complemento, anticorpos contra a membrana basal tubular e participação da imunidade celular^{103, 331, 363}. No homem, a NIA por anticorpos contra a membrana basal tubular ocorre, por exemplo, na síndrome de Goodpasture, no transplante renal e nas nefrites tubulointersticiais primárias³⁶⁴. As NIA associadas com imunocomplexos ocorrem em diversos modelos; no homem, o LES é o principal exemplo, presente em cerca de 70% dos casos¹⁹⁴; verifica-se também em infecções urinárias, no refluxo vesicoureteral, por anticorpos contra a proteína de Tamm Horsfall, e no transplante renal, por anticorpos contra a borda em escova^{358, 364}. A participação da imunidade celular é notória na NIA experimental e humana, podendo acumular-se mononucleares na área de depósitos de anticorpos, atuando mecanismos de hipersensibilidade tardia, células T citotóxicas, células NK e citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos^{4, 17, 18, 46, 90}.

Entre as drogas causadoras de NIA^{15, 131, 184, 217, 274, 310} incluem-se substâncias de uso freqüente como ampicilina, glafenina, paracetamol, acetaminofen, metilina, cefalosporinas, sulfas, rifampicina, fenindiona, etc., além de diversos diuréticos, analgésicos, antiinflamatórios, anticonvulsivantes, imunossuppressores, alopurinol, sulfonpirazona, clofibrato, captopril, sais de ouro e vários metais pesados. A IRA causada por fenacetina e congêneres pode depender de GN, vasculite ou NIA, com febre, "rash" cutâneo, eosinofilia, micro-hematúria, eosinofília, oligúria e azotemia. Três dos nossos casos exemplificam bem a NIA por drogas. A pielonefrite aguda foi causa de IRA em vários casos desta série nos âmbitos médico, urológico e obstétrico; é causa conhecida de IRA^{23, 280} mas não incluímos aqui seu estudo, nem realizamos biópsia renal quando ocorreu. Outras infecções (malária, leptospirose, salmoneloses, etc.) são causas conhecidas²¹⁷; não tivemos a oportunidade de realizar biópsia renal nos casos de leptospirose; a salmonelose chegou a ser considerada no nosso caso 2, em que o uso de acetaminofen se fez numa criança com gastroenterite aguda, contudo preferindo-se atribuir a IRA ao analgésico, uma vez que a investigação para hemólise e para coagulação intravascular (comuns nas salmoneloses) foi negativa; mesmo a biópsia renal não evidenciou NTA, que é freqüente na salmonelose¹¹⁸.

A patogênese da NIA por drogas inclui diversos mecanismos^{184, 186, 374}, sobrevivendo participação imune humoral e celular; esta é importante, permitindo identificar as subpopulações T-participantes e utilizar monoclonais contra seus idiotipos, suprimindo a NIA²⁴⁷; o estudo da imunidade mediada por células na NIA permite impedir a injúria renal em modelos experimentais^{177, 249} e o uso de doses elevadas de ciclofosfamida precocemente é capaz de impedir a NIA por drogas^{4, 354}. Sabe-se que a densidade da infiltração celular intersticial está relacionada com a ocorrência da IRA e com a progressão das lesões^{129, 159, 285}, mas a ocorrência de depósitos imunes não tem sido verificada^{15, 274, 280} e o seu papel é incerto na NIA humana¹⁸⁶.

Num dos nossos casos, a NIA foi devida à forma microscópica de periarterite nodosa, havendo neurite periférica, manifestações gastrintestinais, artralgias, amiotrofias, hepatopatia e vasculite necrotizante em biópsia muscular; a IRA cursou com características que faziam supor IRCT mas a biópsia renal demonstrou arterite focal com infiltração de polimorfonucleares, crescentes em 30% dos glomérulos e intensa NIA que persistia ainda na rebiópsia após seis meses (Fig. 4.16). A NIA é referida na periarterite nodosa, embora características como as do caso presente só raramente^{103, 126, 151} sejam mencionadas. Este paciente foi o único a receber prednisona por via oral em doses supressivas; talvez o uso de "bolus" de metilprednisolona houvesse diminuído a duração da fase de insuficiência renal, embora a mediação da nefropatia da periarterite nodosa por imunocomplexos venha sendo posta em dúvida²⁸⁹.

A recuperação da função renal espontaneamente em três dos casos concorda com a experiência de Appel¹⁴, mas difere da de Richet²⁸⁰, que descreve recuperação incompleta na maioria das vezes. Outras referências há de bom prognóstico funcional¹⁸⁴

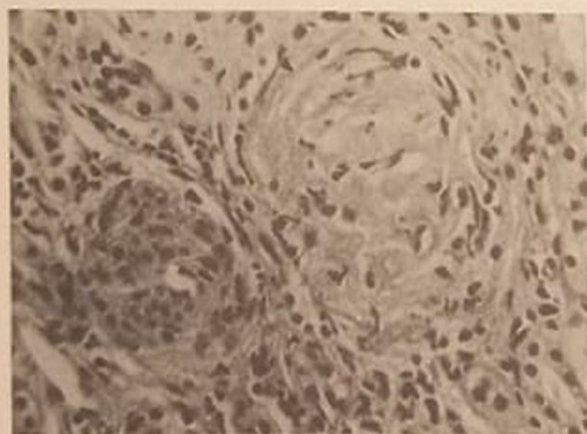


Figura 4.16 — Periarterite nodosa. Biópsia renal evolutiva, seis meses após a IRA. Observa-se infiltração de toda a parede arteriolar, com redução da luz; glomérulo obsoleto (aspecto de 30% dos glomérulos). Infiltração polimórfica do interstício, já reduzida com relação à biópsia renal inicial (HE 120x) (Fig. 4.13, caso 4).

na NIA, eventualmente com o auxílio dos corticosteróides^{14, 86, 131, 184, 186, 205}, cujo efeito positivo é bem demonstrado numa série de NIA por metilprednisolona¹³¹. O emprego de "bolus" de metilprednisolona é dado como efetivo^{128, 156, 274}, mas em auxílio da nossa posição, que não é definitiva, de não havê-la ministrado, há outros relatos^{45, 102, 135} de recuperação funcional completa sem tratamento. De certo a questão do tratamento não está definida, pela diversidade das causas de NIA, pela multiplicidade de drogas causadoras, e por não haver muitas séries estudadas de modo randomizado e controlado e com o auxílio da biópsia renal. Algumas exceções são as publicadas de Galpin¹³¹, de Brass⁴⁷ e de Labercke e Bohle¹⁸⁶, embora não lidem sempre com casos de IRA; esta última série inclui 20 casos com IRA e demonstra diversos tipos de evolução da função renal, parecendo que nos casos com NIA difusa o prognóstico é menos favorável do que nas formas incompletas e focais. Ressalta a necessidade de realizar a biópsia renal na suspeita de NIA, para analisar a extensão, talvez a densidade e a qualidade celular do infiltrado, o comprometimento glomerular, os padrões da imunofluorescência, uma vez que a literatura^{47, 131, 186, 280} informa que razoável parcela dos casos evolui com comprometimento funcional considerável e os dados atuais da investigação^{199, 177, 247, 249} e da experiência clínica^{14, 46, 128, 131, 184, 205, 354} fazem crer que talvez a intervenção terapêutica seja efetivamente benéfica.

INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA NAS GLOMERULOPATIAS PRIMÁRIAS

As glomerulopatias primárias foram causa de IRA em 25 pacientes. Uma vez por GN *membranoproliferativa* (GNMP) idiopática, tratada com prednisona oral (60mg/dia) e dipiridamol, com boa resolução da IRA, restando alterações persistentes no sedimento urinário e com "clearance" de creatinina normalizado por oito anos; contudo este é apenas um dos quatro pacientes, entre 12 com GNMP¹⁴², que mantiveram boa função renal dois anos após o diagnóstico. O caso contraria a impressão de que a apresentação com insuficiência renal reveste mau prognóstico²⁰⁰, pelo bom curso havido sem o emprego de plasmaferese²²³ ou "pulsos" de metilprednisolona³⁸ como seria hoje justificável; é possível que o uso prolongado de dipiridamol haja protegido contra a progressão^{105, 379}.

Caso peculiar foi o de um recém-nato que ensejou observação original³⁰³, do que acreditamos ser o segundo caso por *imaturidade glomerular* relatado, sendo o único sobrevivente, pois no paciente da observação original²⁰⁹ ocorreu o óbito aos 18 dias. A causa não foi considerada de início, só indicada a partir da biópsia renal. A criança, eutrófica, fora internada no quinto dia de vida, após gestação a termo, em IRA anúrica, sendo os rins tópicos e de dimensões normais pela ultra-sonografia e o fluxo sanguíneo renal razoável (Fig. 4.17); só após o 14º dia sur-

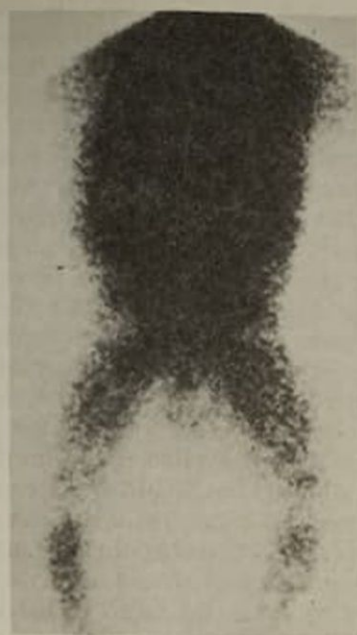


Figura 4.17 — Aspecto do estudo isotópico, com Tc⁹⁹, indicando perfusão renal bilateral preservada. Caso de IRA por imaturidade glomerular.

giu diurese, diminuta mas crescente e com densidade preservada. Foi tratado com diálise peritoneal intermitente e a IRA mostrou-se inusitadamente prolongada, razão da biópsia renal no 46º dia; esta demonstrou glomérulos imaturos (80% no estágio II³⁵¹, indicando idade gestacional pela 20ª semana); teve alta após dois meses com a função renal normal e o crescimento e o desenvolvimento são normais até os 6 anos. A conservação da pressão arterial, da albuminemia e da perfusão renal normais, com boa capacidade de concentração da urina, sugere que a função tubular e os determinantes da filtração glomerular estivessem normais, restando o coeficiente de ultrafiltração (que depende da permeabilidade hidráulica da membrana basal e da superfície da área de filtração⁴⁸) como provável origem da baixa filtração glomerular. Apesar de faltar o estudo pela microscopia eletrônica, o reduzido número de alças capilares (Fig. 4.18) e as informações microscópicas no outro caso descrito²⁰⁹ levam a acolher os determinantes do coeficiente de ultrafiltração como responsáveis pela imaturidade. A ocorrência de IRA em recém-nato sem hipotensão, hipovolemia, choque, hemorragia, infecção, anóxia, uso de nefrotóxicos, obstrução urinária ou anomalias congênicas deve conduzir a pensar em imaturidade glomerular, quando a diálise pode permitir a aquisição da função renal pelo amadurecimento do órgão.

As glomerulonefrites pós-infecciosas (GNpi) determinaram IRA em 12 casos (Tabela 4.4). Um caso (10) após infecção sistêmica em adulto, a biópsia renal identificando GN proliferativa mesangial, com boa resolução espontânea. Dos casos (11 e 12) em

Tabela 4.4 — IRA por glomerulonefrite aguda pós-infecciosa

Caso	ID	Diag.	s	i	Óbito	Biópsia renal		Di	MP
							día		
1	D.O.U.	Pós-Estrep.	♂	5					
2	DEI	"	♀	13					
3	M.X.S.	"	♂	16	.	.	15	.	
4	A.D.R.	"	♀	9		.	6	.	
5	J.U.L.	"	♂	12					
6	R.C.A.	"	♀	3				.	
7	M.P.L.	"	♂	12		.	8		
8	W.I.L.	"	♀	23				.	
9	A.L.E.	"	♀	29		.	9		
10	C.H.Q.	Infecção Sist.	♂	40		.	16		
11	D.O.G.	Pós-Varicela	♂	3					
12	V.P.	Pós-Cachumba	♂	4					

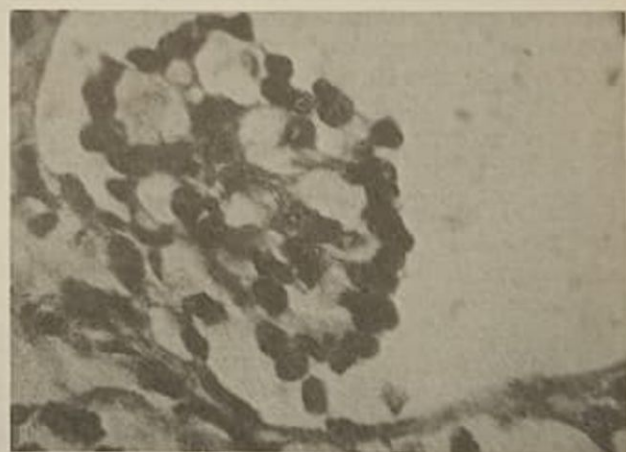


Figura 4.18 — Glomérulo imaturo, com redução do número das alças capilares; células epiteliais agrupadas em "paliçada", por vezes em várias camadas. Espaço de Bowman aumentado (PAS 1.000x) (mesmo paciente da Fig. 4.17).

crianças, pós-varicela e pós-caxumba, e nove casos (1 a 9) devida a GNDA pós-estreptocócica, sendo dois em adultos jovens, um em adolescente e seis em crianças; só três requereram métodos dialíticos e o tratamento foi convencional (exceto no caso 4 em que, pela existência de NIA e vasculite na biópsia renal, foram usados "pulsos" de metilprednisolona). Em todos, exceto no caso 3, houve boa evolução com restauração da função renal em prazos convencionais, não obstante a IRA que foi oligúrica na maioria e anúrica em dois. O único óbito ocorreu num jovem atendido em fase adiantada da GNDA, não

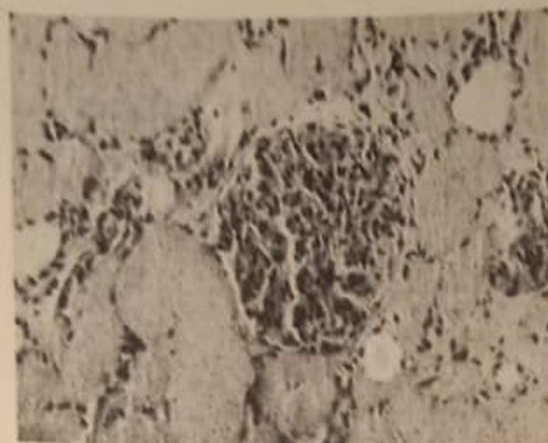


Figura 4.19 — GNDA pós-estreptocócica em IRA anúrica irreversível. Glomérulo com proliferação difusa e exsudação. Extensa necrose tubular (necrose cortical) (HE 100x) (Tabela 4.4, caso 3 — paciente acompanhado pelo Dr. Max Maia Serpa).

tratada e já em coma, encefalopatia hipertensiva e anúria, em quem a biópsia renal identificou a condição ímpar de necrose cortical difusa causada pela GNDA (Fig. 4.19) indicando a rara possível evolução catastrófica na GNDA pós-estreptocócica. O "follow up" nestes nove casos, por mais de três anos, só foi possível em cinco, todos guardando "clearance" de creatinina superior a 80% do normal, o que concorda com a experiência^{92, 261, 272} de boa evolução na GN aguda endocapilar.

* A biópsia renal na GNpi só foi indicada em cinco pacientes e, exceto pela raridade no caso 3 e pela indicação de vasculite no caso 4, não foi contributória no estadiamento, apenas confirmando as expec-

tativas clínicas. A não ser no caso 10, em que se adotou conduta expectante, a biópsia renal não indicou medidas terapêuticas. Contudo, o pequeno número de biópsia renal e os recentes conhecimentos sobre a gênese dos crescentes nos remetem à futura discussão sobre o papel da biópsia renal na futura de IRA. Não foram biopsiados pacientes idosos na GNpi com a GN com IRA oligúrica prolongada costuma ter mau prognóstico^{226, 232}, que é melhor nos jovens^{150, 273}. Nos casos observados, a diurese se reinstalou em 6 a 10 dias, como cita a literatura⁸², com resolução da hipertensão arterial, da insuficiência cardíaca e da insuficiência renal. Não observamos casos com extensa formação de crescentes^{26, 204} em que, mesmidade, mas da provável recuperação dos casos de GNDA em adultos com oligúria prolongada e formação de crescentes e dos resultados alcançados em outra forma de GN (crescência), e ainda dos atuais conhecimentos sobre a gênese dos crescentes, nossa preferência recai na realização da biópsia renal na GNDA do adulto idoso com IRA e no emprego de "pulsos" de metilprednisolona naqueles com oligúria prolongada e crescentes celulares. Porém na IRA por GNDA com proliferação apenas endocapilar, mesmo no adulto⁶⁶ a recuperação costuma ser boa e a presença inicial de IRA não carrega mau prognóstico²⁷⁴.

As glomerulonefrites crescência (crescentes circunferenciais ou semicircunferenciais em 50% ou mais dos glomérulos em biópsia renal com 10 ou mais glomérulos) foram causa de IRA em 11 pacientes (Tabela 4.5 e Fig. 4.20). A diversidade dos padrões pela imunofluorescência nos casos estudados e o pequeno número não nos permitem maior comentário sobre este aspecto.

Tabela 4.5 — Glomerulonefrite crescência.

Caso	ID	s i	Biópsia renal							Pu >3g	MP	IS
			Dia	% Cresc.	Estágio	Prolif.	INT	V	IF			
1	O.B.T.	♂ 70	16	70	c	Ex	
2	J.O.S.	♀ 16	10	80	c	Ex	
3	H.S.A.	♂ 3m	13	80	c	ExEd	
4	M.O.	♀ 7	9	80	c	ExEd	
5	P.E.P.	♂ 21	19	70	c	Ex	
6	L.I.N.	♂ 37	20	60	f	ExEd	
7	D.E.I.	♀ 15	9	80	c	ExEd	
8	R.A.Q.	♀ 5	10	70	c	ExEd	
9	R.O.S.	♀ 5	15	80	fc	ExEd	
10	K.A.	♀ 16	21	75	cf	ExEd	
11	K.A.T.	♀ 27	26	60	fc	Ex	

Estágio dos crescentes: c = celular; fc = fibrocelular; cf = celular com fibroblastos; f = fibroso.
 Proliferação: Ex = extracapilar; Ed = endocapilar;
 INT = infiltração intersticial; V = vasculite.
 Pu = proteinúria 24h
 MP = cursos de 3g de metilprednisolona
 IS = uso de citostáticos imunossuppressores.

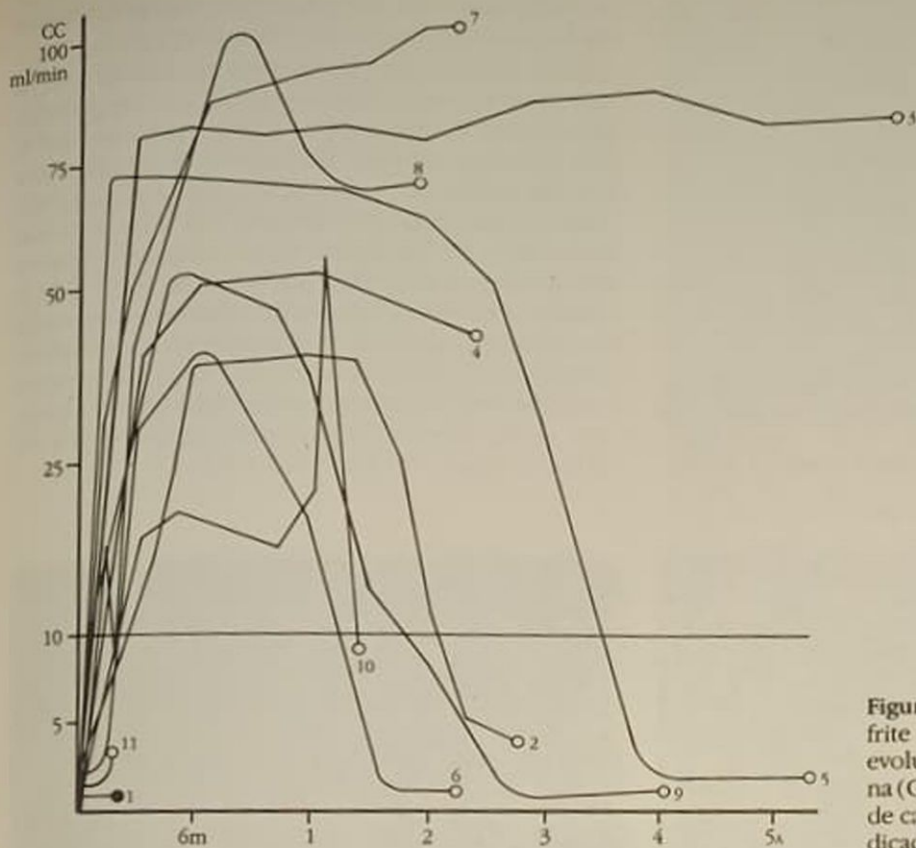


Figura 4.20 — IRA com glomerulonefrite crescêntica (11 casos). Valores evolutivos do "clearance" da creatinina (CC). ○ vivo, ● morto (os números de cada paciente correspondem às indicações da tabela 4.5).

As GN crescênticas ocorreram em diversas idades e em ambos os sexos; todos com IRA oligúrica e com acentuadas alterações no sedimento urinário, freqüentemente telescópado. Havia proteinúria em todos, sendo superior a $3g/1,73m^2/24h$ em cinco. Os valores iniciais de C_3 foram inferiores a $80mg\%$ em cinco pacientes, só muito reduzidos em dois, e forneceram valores evolutivos diversos tendendo à normalização. O estudo evolutivo do "clearance" de creatinina está na figura 4.20, observando-se que os valores iniciais estiveram entre 1 e $7ml/min$; ocorreu tendência à recuperação funcional nos meses iniciais, livrando nove pacientes da necessidade de diálise. O "clearance" de creatinina médio foi 55 ± 21 e $53 \pm 27ml/min$, respectivamente, aos 6 e 12 meses, mas ao final de dois anos perto da metade dos doentes havia evoluído para IRCT. O valor da proteinúria se fixou entre 1 e $2g/24h$, tanto nos casos com função renal preservada quanto nos que a degradaram.

A biópsia renal foi realizada com razoável precocidade ($15 \pm 5,6$ dias de IRA instalada). Não foram identificados aspectos histopatológicos inesperados. Observa-se que em sete pacientes havia glomerulonefrite crescêntica com proliferação mista, endo e extracapilar (Figs. 4.21, 4.22, 4.23 e 4.24) e em quatro pacientes apenas extracapilar. Contudo, a biópsia renal sempre confirmou as lesões sugeridas pela clínica e permitiu graduar o estágio dos crescentes, desde a fase de afluxo celular (Fig. 4.22) e

transformação fibroblástica com depósito de fibrinogênio e fibrina (Fig. 4.23) até a predominância fibrótica (que foi rara neste grupo), mas verificou-se eventualmente entre os casos de glomerulonefrite crescêntica lúpica (Fig. 4.34G e F). Portanto a IRA não se instalou na glomerulonefrite crescêntica avançada, com crescentes fibróticos, e sim, na maior parte, em pacientes com crescentes predominantemente celulares. A porcentagem de glomérulos crescênticos ficou entre 60 e 80%, o que provavelmente justifica^{21, 56} a recuperação funcional alcançada em cerca de um mês na maior parte das vezes (Fig. 4.20). É compreensível que nos casos com crescentes celulares e, como cita a literatura^{8, 237, 326}, naqueles com proliferação mista (endo e extracapilar) o prognóstico seja melhor. Realmente, entre os seis sobreviventes com crescentes celulares na biópsia renal, o "clearance" de creatinina evolutivo foi $67 \pm 20ml/min$ ao final de um ano, sendo menor (37 ± 15 aos seis meses e $23 \pm 8,5$ aos 12 meses) entre os pacientes que exibiam transformações fibroblásticas na biópsia renal inicial. Do mesmo modo, os doentes com proliferação mista tiveram "clearance" de creatinina médio de $53 \pm 27ml/min$ ao final de um ano de observação, enquanto os dois casos com proliferação apenas extracapilar (casos 2 e 5) com "follow up" disponível estavam em IRCT ao final do prazo de observação. A combinação de proliferação mista com crescentes apenas celulares em quatro pacientes (3, 4, 7 e 8) ofereceu "clearance" de creatinina

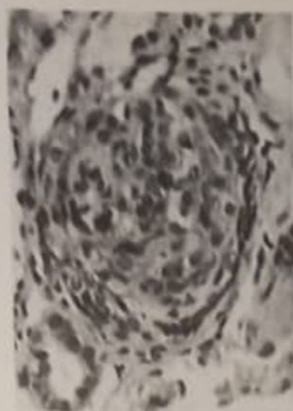


Figura 4.21 — Glomerulonefrite crescêntica com IRA em criança de 3 meses (com imunofluorescência negativa); os glomérulos (80%) exibiam o aspecto da foto, com proliferação mista endo e extracapilar (HE 160x) (Tabela 4.5, caso 3).



Figura 4.22 — A) Glomerulonefrite crescêntica (80%) em que a imunofluorescência indicava depósitos granulares de C_3 e IgG no mesângio e nas alças. Observa-se crescente celular circunferencial fresco (impregnação argêntica 250x) (Tabela 4.5, caso 7). B) Aspecto da mesma biópsia (1.000x) demonstrando ruptura das membranas basais dos capilares com extravasamento do conteúdo para o crescente, puramente celular. Glomerulonefrite crescêntica com IRA que cursou com excelente recuperação da função renal.

médio de 72 ± 20 ml/min ao final de dois anos de acompanhamento, sugerindo que estes dois achados na biópsia renal auguram bom prognóstico.

Houve infiltração celular mononuclear intersticial em cinco pacientes, três deles (casos 1, 5 e 10) entre os de pior evolução (Fig. 4.25), mas o seu valor, em pequeno número de casos e distribuídos por biópsia renal com proliferação mista (2) e só extracapilar (3), não pode ser definido. A indisponibilidade de técnicas histoquímicas rotineiras para a pesquisa de monócitos esterase-positivos (ver Fig. 4.23B) limitou o estudo da imunidade celular na fase inicial de monócitos e o papel da imunidade celular sejam importantes¹²³, ainda que especulativamente a partir dos dados oferecidos pela microscopia óptica em diversos casos (ver Figs. 4.22 e 4.24).

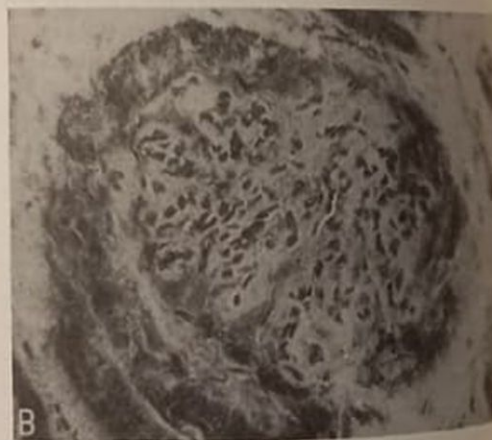
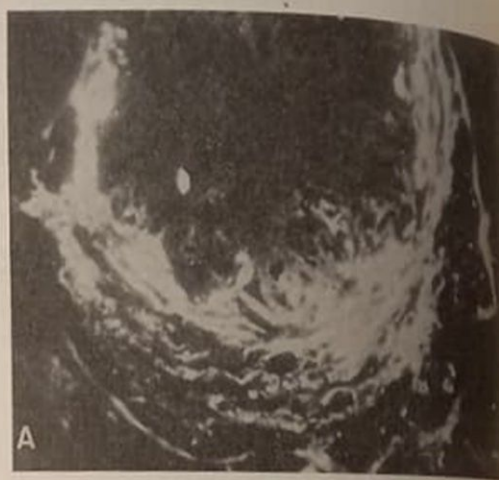


Figura 4.23 — A) Glomerulonefrite crescêntica. Aspecto da imunofluorescência. Crescente fluorescente com soro antifibrinogênio (250x) (Tabela 4.5, caso 4). B) Estudo histoquímico (esterase inespecífica com alfa-naftilbutirato) mostrando células esterase positivas escuras nos capilares e no crescente celular⁵⁰⁶

O tratamento aproveitou os dados das biópsias renais, respaldando o uso de "bolus" de metilprednisolona em pacientes (máximo 9g) e o uso de esquema combinado com plasmaferese, metilprednisolona, azatioprina e prednisona no caso 10 (Fig. 4.25), cuja melhora funcional (Fig. 4.20) foi corroída por gestação superveniente, passando a requerer HDC. A observação da melhora clínica e da função renal, tentando fixar o efeito do tratamento auxiliado pela biópsia renal, é sugerida pela figura 4.20, assim como pelos dados da biópsia renal se comparados com a literatura; Sonsino e cols.³²⁶, em 1972, referem 45% dos casos atingindo o óbito ou a insuficiência renal terminal em seis meses e Morrin²³⁷, também antes da utilização da metilprednisolona, a melhora

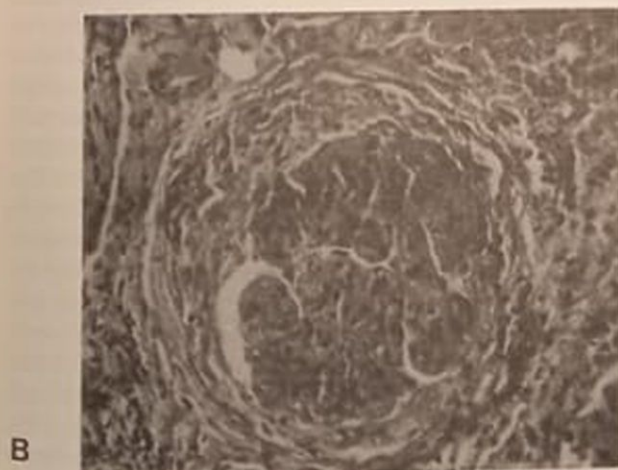
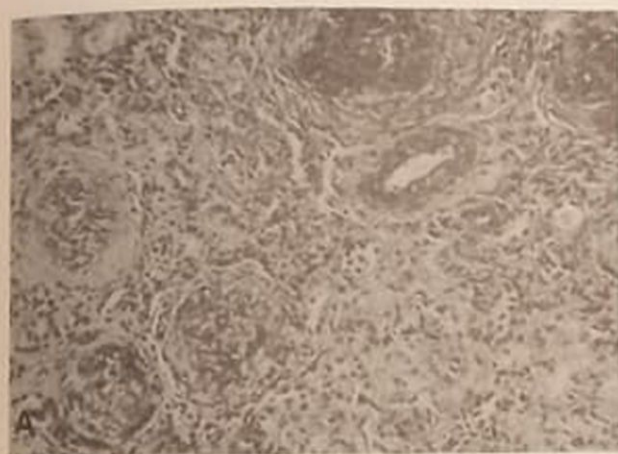


Figura 4.24 — A) Glomerulonefrite crescêntica (70%). Proliferação mista endocapilar (com áreas necróticas) e extracapilar, predominantemente extracapilar (PAS 40x) (Tabela 4.5, caso 8). B) Aspecto da glomerulonefrite crescêntica mista, endo e extracapilar. Nefrite intersticial aguda (PAS 160x).

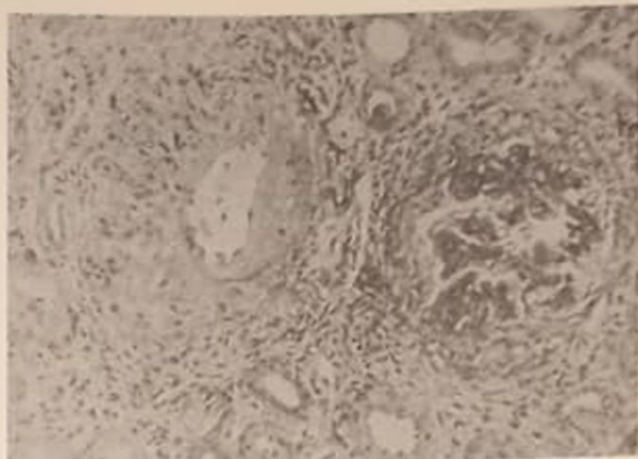


Figura 4.25 — Glomerulonefrite crescêntica (75%) com proliferação mista. Nefrite intersticial e arterite com aspecto granulomatoso (HE 80x). Ocorreu lenta recuperação da função renal, com posterior reagravamento durante gestação, voltando à HDC (Tabela 4.5, caso 10).

estável da função renal em cerca de 30% dos casos, casos tratados com prednisona (2mg/kg), azatioprina (2 a 3mg/kg), ciclofosfamida (3mg/kg) e anticoagulantes por cerca de 40 semanas. Mais uma vez, acreditamos que a própria eclosão da glomerulonefrite crescêntica como IRA haja chamado a atenção para o diagnóstico e o tratamento precoces, prováveis responsáveis pela reversibilidade usual observada (ver Fig. 4.20), apesar da presença de oligúria e de insuficiência renal que são indicadores de mau prognóstico na glomerulonefrite crescêntica^{360, 150a}. A alta taxa de sobrevivência e a recuperação funcional renal nos meses iniciais prevaleceram, cabendo aperfeiçoar o conhecimento dos determinantes da redegredação funcional verificada após o primeiro ano em boa parte dos casos para tentar, pelo aprimoramento do tratamento, neles interferir no intento de obter funções renais evolutivas como observadas nos casos 3, 4, 7 e 8 (ver Fig. 4.20). Isto se afigura perfeitamente possível numa entidade em que a sobrevivência já se elevou de zero²¹ para até perto de 80%³⁷ em cerca de dez anos.

Embora certo grau de proliferação extracapilar seja comum nas diversas GN, é em geral segmentar e discreta; a formação exuberante representa a expressão, não homogênea^{35, 224}, de diferentes entidades mórbidas¹³⁸, que, na prática, costumam fazer confundir as denominações de GN crescêntica (Brewar, 1964) e de GN rapidamente progressiva (de Wardener, 1961)²²⁵, pois a primeira, de aspecto histopatológico, costuma, embora nem sempre³⁶⁰, cursar clinicamente desta forma. O percentual de glomerúlos crescênticos requeridos é questão de discussão, referindo-se glomerulonefrite crescêntica desde 1/3 dos glomerúlos afetados^{137, 258}, até 60 a 100%^{55, 201}, aludindo-se à extensão dos crescentes^{40, 213} e ao tempo de doença instalada^{237, 326}.

A formação e a evolução dos crescentes admitem três estágios sucessivos: celular, fibrocelular e fibroso, que podem coexistir sugerindo agressões glomerulares sucessivas. A súmula da morfogênese dos crescentes pode ser compreendida a partir dos trabalhos de Morita²³⁶, Churg⁶⁷, Min²²⁸ e Beirne e cols.³⁵, que descrevem em pormenor as contribuições das células glomerulares, sangüneas e da fibrina derramadas no espaço de Bowman a partir de ruptura dos capilares glomerulares e os eventos evolutivos subsequentes até a fase do crescente fibrótico. As lesões recentes, pela microscopia eletrônica²²⁸, iniciam por rupturas focais da membrana basal com posterior extravasamento, já passíveis de serem identificados pela microscopia óptica, a exemplo do que vemos nas figuras 4.22B e 4.23B e, ao lado de glomérulos, com proliferação celular mas ainda sem crescentes formados, embora já com pequenas quase rupturas, verdadeiras hérnias, da membrana basal dos capilares glomerulares, acumulando células inflamatórias em lesão pré-crescêntica, à semelhança das antigas observações de Burkholder⁵⁴ e de Stejskal³³³, em GN humanas. A diversidade dos padrões na imunofluorescência¹³⁸ enseja considerar que, independente do mecanismo imunopatogênico, é o fato resultante da ruptura na membrana basal que desencadeia a formação dos crescentes. A constatação de crescentes em diferentes idades de maturação, que vimos raramente neste grupo de glomerulonefrite crescêntica com IRA provavelmente por se tratarem de GN recentes, mas que é clara no caso apresentado na figura 4.34B e C (LES com nefropatia antiga exacerbada), informa que se deva tratar de processo continuado como demonstram Silva e cols.³²¹ na glomerulonefrite crescêntica infantil, com várias ondas de injúria sucessivas, fato que nos remete para a necessidade da manutenção de tratamento para além do período de IRA como maneira de prevenir a degradação funcional ulterior (ver Fig. 4.20).

O papel das células inflamatórias nos crescimentos nas GN humanas foi bem investigado por Atkins¹⁶, demonstrando que da superfície glomerular, sem a cápsula de Bowman, em cultura de tecidos, emergem células pequenas e móveis com caracteres de macrófagos ou talvez células mesangiais com transformação macrófágica, para o espaço extracapilar onde experimentam transformações epitelióides. Foi demonstrado³⁴¹ que a interação de antígeno-anticorpo na membrana basal resulta na ativação de mediadores da injúria (coagulação, complemento, mediadores quimiotáticos) com o acúmulo de células inflamatórias na luz capilar liberando enzimas lisossomiais e tromboplastina, com passagem de proteínas (proteinúria), incluindo fibrinogênio, depositado junto com a fibrina no espaço de Bowman (Fig. 4.23A), estimuladores de migração de macrófagos, que fagocitam a fibrina e sofrem transformação em células epitelióides e gigantes. Os monócitos participam da lesão inflamatória e são parte importante da hiperplasticidade glomerular nas GN^{307, 319, 336} assumindo várias características morfológicas e po-

dendo se transformar em macrófagos no crescente²³⁶, em células epitelióides e gigantes, integrantes dos crescentes. Se naqueles casos em que a GN é passageira, como na GN pós-estreptocócica, os monócitos surgem na luz capilar, migram para o mesângio e desaparecem com a cura do processo³¹⁹, é aceitável que nas GN mais graves, com destruição da arquitetura glomerular e rupturas nas membranas basais capilares, como nas glomerulonefrites crescênticas, sejam capazes de permanecer e promover a proliferação de células glomerulares. A pesquisa histoquímica pela técnica da esterase, como já mencionado, demonstra células coradas pelo alfa-naftilacetato-esterase positivas, prováveis monócitos, notantes na formação dos crescentes, de acordo com as pesquisas^{93, 319} que informam que a permanência dos monócitos no mesângio, nas GN em que há disfunção mesangial ou insuficiência mesangial funcional³⁴⁰, se associa com a glomerulonefrite crescêntica e com o mau prognóstico.

O estudo de modelos experimentais de glomerulonefrite crescêntica³⁴¹ fornece a compreensão da gênese dos crescentes a partir da mediação da injúria glomerular. A fibrina é elemento importante, pois a desfibrinação pelo "ancrod" previne o seu depósito e a ulterior deposição nos crescentes já engendrados, mas este mecanismo não está aclarado, pois o fator VIII, componente essencial da via intrínseca da coagulação, não foi demonstrado nas GN humanas³⁴¹, sendo provável que outros mecanismos diferentes da coagulação respondam pela deposição de fibrinogênio que talvez esteja associada à superfície plaquetária¹⁴⁰ ou à ação de uma protrombinase gerada pelos monócitos e macrófagos com atividade pró-coagulante^{74, 158}. As plaquetas estão presentes, associadas a imunocomplexos ou recrutadas pelos leucócitos, liberando várias substâncias e podendo participar diretamente da injúria, ou secundariamente, pela trombina gerada na coagulação local, agregando-se e perpetuando a lesão. Esses são fundamentos para o emprego dos anticoagulantes e do dipiridamol^{152, 152, 181a, 256a, 270, 299, 357} em diferentes condições clínicas, conquanto os dados experimentais⁴¹ certifiquem que ambos são incapazes de prevenir o acúmulo de polímeros nucleares, a deposição de fibrina, a proteinúria, a formação de crescentes e a insuficiência renal. Os macrófagos surgem na luz dos capilares na primeira semana, e, a contar do sétimo dia, à semelhança do que se vê na biópsia renal da figura 4.23B, realizada no nono dia, acumulam-se no espaço de Bowman onde fagocitam a fibrina e sofrem transformação epitelióide^{154, 342}; como a desfibrinação bloqueia esta migração para o espaço de Bowman surge a dúvida, se desempenham só o papel protetor removedor de fibrina ou se detêm papel injuriador, estimulante da fibrose; portanto o depósito de fibrina, apesar de ser decorrência, pode assumir conotação perpetuadora das lesões nas glomerulonefrites crescênticas.

A injeção única de soro nefrotóxico em ovelhas⁶⁴ produz proliferação endocapilar seguida da formação de crescentes e o transplante dos rins em receptores marcados com timidina tritiada demonstra que células marcadas infiltram os glomérulos, o que indica serem originárias dos monócitos do receptor, mostrando que são os monócitos circulantes que infiltram os glomérulos na fase de hiperplasticidade. Em modelos murinos a injeção de soro nefrotóxico demonstra rápida seqüência de lesões glomerulares: de início infiltração de polimorfonucleares; depois infiltração mononuclear³¹¹ parecendo que estes fagócitos mononucleares são promotores da injúria através de fatores indutores de proliferação fibroblástica, de liberação de enzimas, e do estímulo aos sistemas do complemento, da coagulação e das cininas¹⁵⁷. Portanto, os macrófagos nos crescentes têm aparente duplo papel: injuriadores e protetores, ao remover a fibrina. A complexidade das funções dos macrófagos, indicada pela multiplicidade dos seus produtos de secreção (hormônios polipeptídicos diversos, fatores de coagulação, componentes do sistema do complemento e diversas enzimas); as múltiplas ações dos seus produtos de secreção (especialmente a interleucina 1); vários efeitos, em células e em produtos extracelulares, dos intermediários reativos de O₂ liberados; as interdependências interexercidas, nas liberações e nas ações, pelos diversos produtos macrófágicos, constituem matéria complexa²⁴⁵ que ainda necessita passar da catalogação à compreensão para a judiciosa valorização.

Exemplificando, citaremos a investigação de Eldredje e cols.¹¹³ que identifica a precoce chegada de monócitos e macrófagos aos glomérulos na glomerulonefrite crescência de coelhos; contudo o principal acúmulo é de linfócitos T inativos (Ia-) ao redor dos glomérulos e nas vénulas periglomerulares, presumivelmente atendendo a sinais transcapilares que recrutariam os linfócitos das vénulas fazendo-os aderir ao endotélio e alcançar o interstício, onde são a seguir ativados (Ia+) produzindo nefrite intersticial freqüentemente associada com as glomerulonefrites crescências, como verificamos entre nossos pacientes (Figs. 4.23B e 4.26, 4.36D), bloqueada pela cápsula de Bowman. A ativação dos linfócitos seria o motivo para o acúmulo de monócitos, macrófagos e fibroblastos, com ulterior acúmulo de colágeno no interstício à semelhança do que foi verificado em alguns pacientes nesta série (Figs. 4.34C e F). Tais categorias de inter-relações entre estruturas glomerulares, vasculares e intersticiais, na patologia das glomerulonefrites crescências, sublinhadas por desarranjos imunopatológicos dos sistemas biológicos, podem ser responsáveis pela magnitude das lesões verificadas, inclusive em pacientes desta série, nos capilares glomerulares, com freqüentes rupturas das paredes e formação de crescentes (Figs. 4.22; 4.27 e 4.28), como na própria cápsula de Bowman, também com rupturas desta (Fig. 4.27) e verdadeiras explosões glomerulares (Fig. 4.35G) que deixam as estruturas glomerulares, vas-

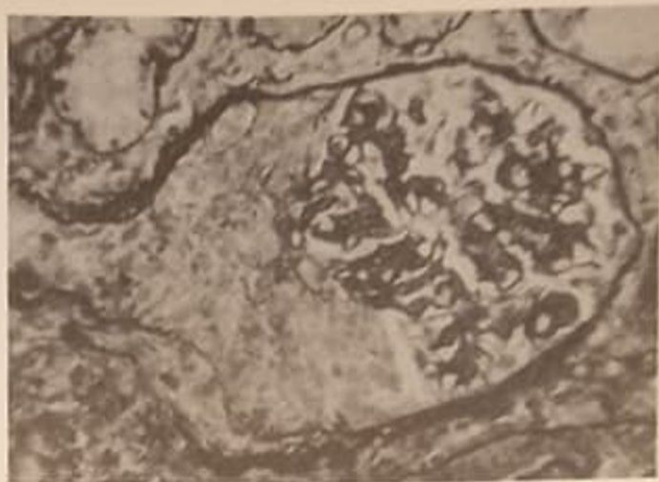


Figura 4.26 — Glomerulonefrite proliferativa crescência (80%) lúpica, com crescente celular invadindo o túbulo proximal (HE com impregnação argêntica 250x). Caso de LES agudo instalado no ciclo grávido-puerperal (Tabela 4.6, caso 11).

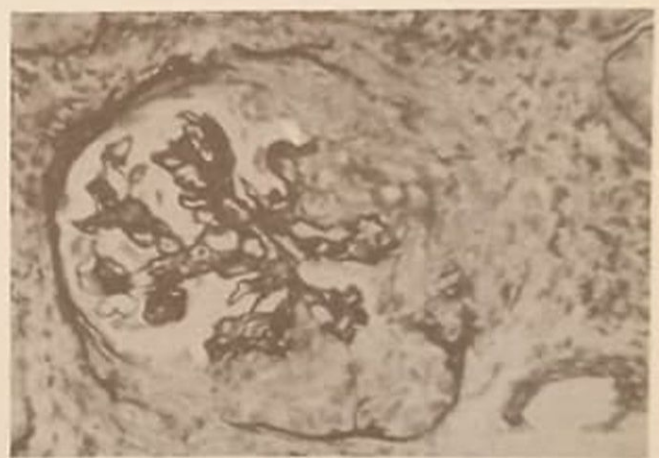


Figura 4.27 — Outro aspecto da mesma biópsia notando-se ruptura da cápsula de Bowman; proeminente nefrite intersticial aguda (HE com impregnação argêntica 250x) (mesma paciente da figura 4.26).

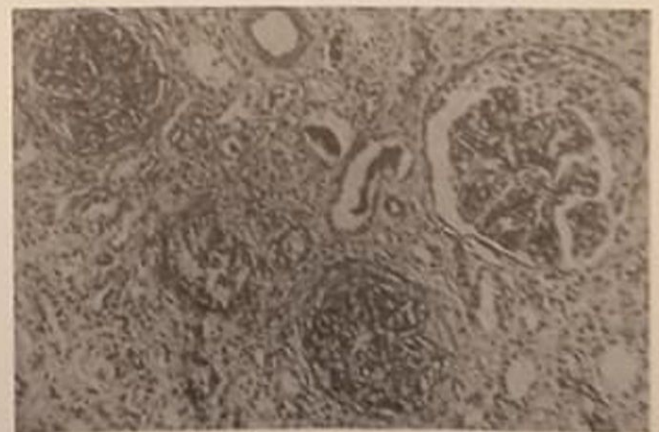


Figura 4.28 — Glomerulonefrite proliferativa crescência (100%) com crescentes celulares e nefrite intersticial; proliferação mista endo e extracapilar (HE 80x). Caso de LES agudo com IRA prolongada (Tabela 4.6, caso 14).

culares e intersticiais em pleno contato, decorrendo destruição tecidual e falência renal. Isto foi observado em diversos tipos de glomerulonefrite crescência por Silva e Verani³²¹, que verificam alta frequência de "gaps" na cápsula de Bowman, permitindo inundação glomerular pelos elementos celulares infiltrantes do interstício. Portanto, nas glomerulonefrites crescências, especialmente na do LES, a cápsula de Bowman pode representar um divisor de águas importante, protetor da arquitetura dos glomérulos, podendo ocorrer tanto o transbordamento dos eventos imunopatogênicos desde o glomérulo até o interstício²³³ quanto o refluxo dos elementos do interstício até o leito capilar e o mesângio.

Apesar das tentativas, hoje já possíveis²⁹⁸, de reunir as informações clínicas e experimentais referentes aos diversos canais de mecanismos de injúria glomerular, tais como imunocomplexos, anticorpos, sistema do complemento, células imunes T, ativação monocitofagocítica, ativação de células mesangiais, recrutamento de polimorfonucleares, atividade pró-coagulante, depósitos de fibrinogênio e fibrina, liberação de enzimas proteolíticas e de radicais livres de O₂, integrando-as em formulações sintéticas que desaguam na identificação dos sítios da cadeia patogênica abordáveis pela manipulação imunológica e farmacológica capazes de permitir a utilização mais racional dos recursos terapêuticos nas glomerulonefrites crescências, resta considerar que a neutralização dos efeitos dos mediadores e a prevenção da ativação dos monócitos e das outras células inflamatórias não são matérias absolutamente definidas. Por exemplo, há relato recente³⁷³, em GN humanas, empregando anticorpos monoclonais e policlonais contra diversos componentes do sistema da coagulação, da membrana basal capilar (colágenos IV, V, laminina, fibronectina), de células epiteliais (citoqueratina) e também do interstício (vimentina), bem como de células imunes (incluindo monócitos), mostrando que no início das lesões crescências há importante participação das células epiteliais viscerais e parietais, assim como acúmulo de constituintes intrínsecos da membrana basal dos capilares glomerulares e depósito de fibrinogênio, mas sem nenhuma reação positiva de monoclonais contra monócitos e macrófagos, absolvendo-os de participação patogênica. Não é porém esta a atual crença, de vez que realmente⁴¹ a fenotipagem com monoclonais dos infiltrados celulares na glomerulonefrite crescência humana demonstra que os elementos do sistema da imunidade celular (linfócitos T auxiliares e supressores e macrófagos, principalmente) estão presentes nos glomérulos, nos crescentes e no interstício e que a análise da composição dos infiltrados celulares pode ser utilizada na clínica como vaticinador prognóstico.

Diante do conhecimento dos fenômenos que explicam a gênese dos crescentes e informam sobre a rapidez das ocorrências que os transformam de celulares em fibrocelulares e, a seguir, fibróticos, e do mau prognóstico imanente nas glomerulone-

frites crescências, resulta claro que o diagnóstico deve ser prontamente estabelecido e o tratamento logo iniciado, para prevenir a evolução até a fase crônica que crescentes celulares, frescos, podem ser resolvidos^{136, 259} e também que a glomerulonefrite crescência cursando até três meses pode desenvolver lesões terminais irreversíveis^{257, 321}. Neste trabalho, verificamos exemplos das duas hipóteses em três casos de glomerulonefrite crescência. Num caso de LES (caso 2 da Fig. 4.29; 4.34B, C, D, F e G) em que uma glomerulonefrite crescência (70%) recente deixou desenvolver crescentes fibróticos em 50% dos glomérulos em dois meses entre as duas biópsias e num caso de glomerulonefrite crescência idiopática (80%) numa criança pequena (caso 3 da Fig. 4.21 e 4.30) em quem a re-arquitetura glomerular foi promovida em 40% dos glomérulos no intervalo de nove meses, embora cerca de 30% houvessem evoluído para glomérulos obsoletos, ambos, felizmente, tendo seus cursos clínicos protegidos com o auxílio do tratamento. Um terceiro paciente (caso 14 da Figura 4.29) com LES gravíssimo e glomerulonefrite crescência exibiu, no prazo de dois meses, evolução de 100% de crescentes celulares (Fig. 4.28) para aspecto ainda celular dos crescentes, mas com alguma transformação fibroblástica e acentuação dos danos ao tufo glomerular, apesar de intensivo tratamento, havendo experimentado recuperação parcial da insuficiência renal seguida de reagravamento e estando de novo em diálise. Deste modo, é claro que a glomerulonefrite crescência constitui uma emergência clínico-patológica na fase dos crescentes celulares e que requer tratamento imediato e intensivo, muitas vezes bem-sucedido.

Certamente a GNRP crescência é a síndrome clínico-patológica mais devastadora entre as doenças renais, conquanto haja no quadro clínico um espectro de características morfológicas e clínicas incluindo casos com curso clínico protraído²⁸. Dentro do mau prognóstico surgem alguns aspectos com caráter ominoso: crescentes em mais de 75 a 80%; disposição circunferencial dos crescentes; sua natureza fibrótica; existência de anticorpos antimembrana basal; presença de lesões tubulointersticiais graves; idade avançada do paciente e o grau avançado de insuficiência renal por ocasião da instalação do quadro clínico. Outros elementos são indicadores de possível reversão; menor porcentagem de crescentes; o aspecto celular "fresco"; presença de proliferação endocapilar e a baixa idade dos pacientes, pois crianças muito jovens têm melhor evolução^{124, 136, 150}, fato este confirmado por nós no caso 2 da figura 4.20. A tentativa da construção de uma graduação de pontos nos casos de glomerulonefrite crescência listados na tabela 4.5, considerando os indicadores acima, mostra que aos dois anos de evolução (Fig. 4.20), com exceção do caso 7, ocorreu boa relação direta entre o "clearance" de creatinina remanescente e a soma da atividade mórbida; no caso 7, citado (Fig. 4.22), atribuímos o bom resultado alcançado

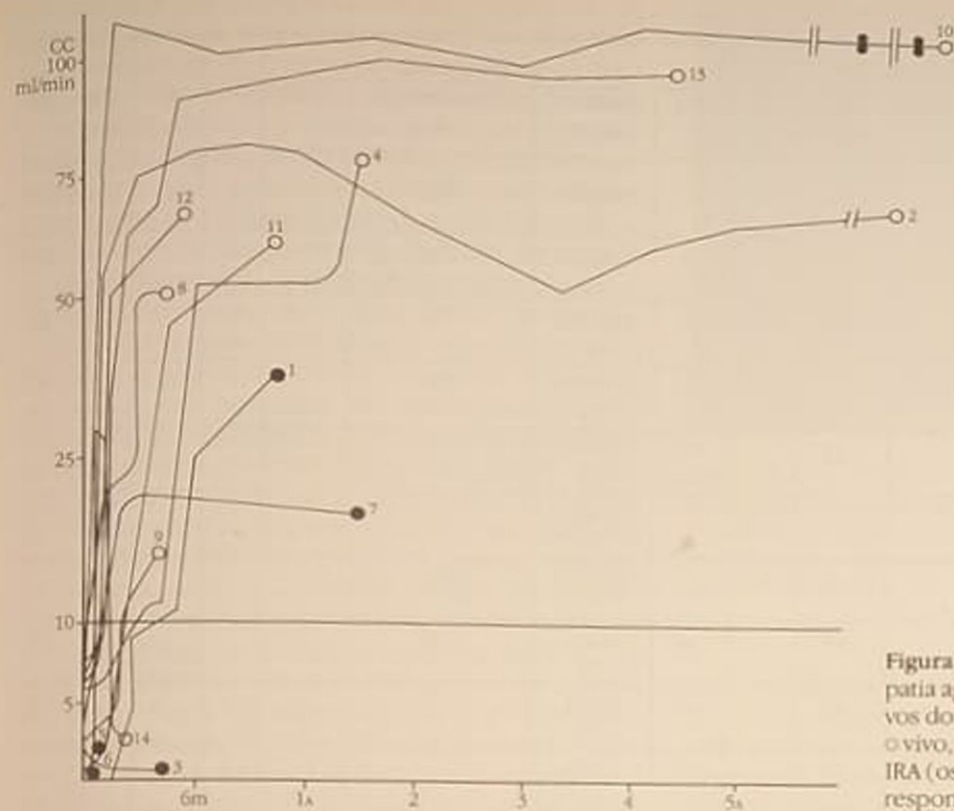


Figura 4.29 — IRA no LES com nefropatia aguda intrínseca. Valores evolutivos do "clearance" de creatinina (CC). ○ vivo, ● morto, ▣ novo episódio de IRA (os números de cada paciente correspondem às indicações da tabela 4.6).

justamente à precocidade no diagnóstico e à intensidade no tratamento. Com relação aos casos de LES com GN crescêntica (Tabela 4.6 e Fig. 4.29) também verificamos que, ao final de 1 ano, do episódio de IRA, os dois casos com menor soma de pontos-atividade (casos 2 e 4) (Fig. 4.34B, C, F e G) foram os que apresentavam "clearances" de creatinina mais elevados, havendo ocorrido o óbito nos dois casos com maior soma de pontos-atividade (casos 1 e 3) (Figs. 4.35E, F e G e 4.36B e D). Embora esta seja apenas uma impressão baseada em pequeno número de pacientes, com influência, difícil de avaliar, de diversos fatores (tempo de observação; tempo de doença prévia; diversidades no tratamento; ocorrência de complicações infecciosas; diversidade de mecanismos imunopatogênicos, etc.), favorecemos a valorização dos indicadores enumerados por Gassock¹³⁶, acrescentando que as informações da biópsia renal relativas à compressão e à esclerose glomerular pelos crescentes e observações de Elfenbein e cols¹¹⁴ sobre a morfometria quantitativa glomerular também revestem mau prognóstico.

Morrin e cols.²³⁷, estudando 21 casos de GNRP instalada até três meses antes da biópsia renal diagnóstica, constataram, de acordo com nossas observações constantes da figura 4.20, que cerca de metade dos pacientes obtiveram melhora clínica, justamente aqueles com menor percentual e dimensões dos crescentes, acentuando a constatação de que a proliferação mista endo + extracapilar confere certa proteção. Com efeito, entre os onze pacientes com glomerulonefrite crescêntica primária (Tabela 4.5 e Fig. 4.20) verificamos que, entre sete casos com pro-

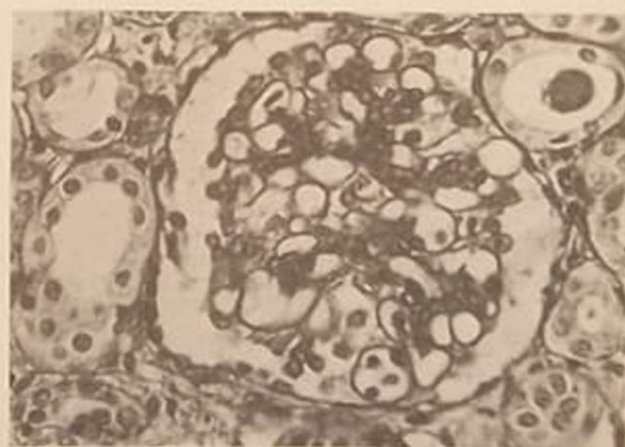


Figura 4.30 — Aspecto da biópsia evolutiva, após a recuperação funcional renal, depois de nove meses. Glomérulo rearquitecturado denotando o aspecto de 40% na rebiópsia; havia 25% obsoletos (HE 160x). Evolução durante oito anos com "clearance" de creatinina normalizado e proteinúria entre 0,5 e 1g/24h (mesma paciente da figura 4.21).

liferação mista, pelo menos quatro (casos 3, 4, 7 e 8) exibem, ao término do período de observação, considerável preservação da função renal; enquanto, entre os quatro casos com proliferação extracapilar predominante, os três com "follow-up" disponível (casos 1, 2 e 5) foram ao óbito ou à IRCT. Entre os oito casos de glomerulonefrite crescêntica lúpica (Tabela 4.6 e Fig. 4.29), todos com proliferação mista, pelo menos aos seis meses de observação, seis deles haviam logrado recuperação apreciável do "clearance" de creatinina (casos 1, 2, 4, 7, 8 e 11).

Tabela 4.6 — IRA intrínseca no LES (14 casos)

Casos	ID	Óbito	SN ₀	C _s mg%	Di	Biópsia renal					MP	PF	IS
						Dia	Padrão score	Crescimento %	INT	V			
1	IUN.	.	.	20	HD	16	GNPDc 33	90c	.	.			
2	NAC.	.	.	28	.	11	GNPDc 20	70c	.				CF
3	D.M.P.S.	.	.	30	HD	21	GNPDc 41	70c	.	.			CF
4	AG.G.	.	.	12		20	GNPDc 24	75c			..	.	AZ
5	M.P.P.S.	.	.	40		10	GNPD 19						
6	M.C.P.	.	.	17	DP	11	GNPD 19		.	.	.		
7	O.S.	.	.	—	DP	22	GNPDc 21	80c	.		.		
8	M.R.G.	.	.	65		18	GNPDc 22	70fc					CF
9	I.R.C.	.	.	42		10	GNM 18		.	.		.	CF
10	A.M.A.S.			30		9	GNPD 9		.		..		
11	R.T.	.	.	18	HD	17	GNPDc 33	80c	CF
12	M.R.B.			—		10	GNPD 15				.		
13	J.U.D.	.	.	26		11	GNPD 20		.		.		
14	S.C.	.	.	40	HD	13	GNPDc 27	100c	CF

SN = síndrome nefrótica; Di = tipo de diálise; "Score" (de 0 → 45), de acordo com o texto; INT e V = comprometimento intersticial e vascular; MP = "pulsos" de metilprednisolona (cursos de 3g); PF = plasmaferese; IS = citostáticos imunossupressores.

INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA NA NEFRITE DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES)

Observaremos antes³⁰⁰ a especial vulnerabilidade do rim do LES à IRA, por tratar-se o LES de doença crônica que cursa habitualmente com nefropatias de diversas categorias, expondo prolongadamente os rins aos mecanismos imunobiopatológicos operacionais. O acompanhamento por longo prazo de 79 pacientes com LES, quase todos nefropatas, ofereceu ensejo à observação de 24 episódios de IRA em 22 doentes (uma paciente sofreu três episódios de IRA em nove anos de acompanhamento), quer pela atividade da doença, quer por eventos incidentais como a IRA verificada na gestação, nas infecções, por uso de drogas nefrotóxicas, por distúrbios hidroeletrólíticos, etc., isolados ou em conjunto. Houve 10 episódios de IRA nestas últimas condições na presente série, falecendo cinco por sépsis, mas não nos deteremos em comentá-los, fixando-nos nos 14 casos de

IRA por desordens geradas intrinsecamente nos glomérulos, no interstício e nos pequenos vasos intrarenais. Logo, na série ocorreram 24 IRA (4,1%) que afetaram 28% dos casos de LES.

A rigor, sendo o LES enfermidade sistêmica poderia ser argüido que não constituem casos de IRA intrínseca essencial. Consideramo-los assim pela concentração dos efeitos patogênicos nos glomérulos, vasos e interstícios. Aliás, a IRA das demais GN, também da HAM, decorre de mecanismos sistêmicos, havendo sido consideradas como intrinsecamente geradas pela mesma razão.

A tabela 4.6 enumera os 14 casos. Todas mulheres jovens, desenvolvendo a IRA em geral sobre casos de LES com expressão clínica tormentosa recente (em 11 casos), embora alguns tivessem curso clínico estável há mais de um ano; três doentes exibiram o LES conjuntamente com a IRA, dois deles na gestação. A IRA instalou-se na vigência de atividade exacerbada da doença com células LE positivas e fator antinuclear em títulos elevados, relevando indicar

o consumo do complemento ($C_3 = 32,5 \pm 13\text{mg\%}$), antes de diálise ou plasmaférese. Foi elevada a frequência de quadros de síndrome nefrótica "impura", com hematuria e cilindrúria, em 10 casos (71%) precedendo de alguns meses ou concomitante com a degradação funcional aguda (dado significativo), já que a proteinúria nefrótica sucedeu, em toda a série de LES, em pouco mais de 25%; porém esta ocorrência não parece ligada à IRA *per se*, mas ao fato de haver oito casos de glomerulonefrite crescêntica lúpica entre os 14. Estes dados faz correlacionar à IRA o consumo de C_3 , a proteinúria nefrótica "impura" e a glomerulonefrite crescêntica, sugerindo que os três primeiros são indicadores clínicos sugestivos da instalação de GN rapidamente progressiva por glomerulonefrite crescêntica. Exceto quanto à inclusão da proteinúria, há respaldo na literatura³⁷² neste sentido. A proteinúria foi reavaliada em cinco doentes três meses após o episódio de IRA, diminuindo para 0,5 a 1,2g/24h (média 920mg), enquanto o "clearance de creatinina médio se elevou para 41ml/min, indicando correlação inversa. Os métodos dialíticos foram empregados em apenas seis casos (Fig. 4.29), falecendo dois (3 e 6); transitoriamente em três (7, 11 e 14) e durante seis meses no caso 1, que depois logrou reversão do quadro de IRIT. Ocorreram três óbitos na fase de IRA, todos por septicemia. Aliás, entre as 24 IRA do LES, houve sépsis como causa ou conseqüência em nove, respondendo pelos oito óbitos. Mas, enquanto na IRA lúpica incidental a mortalidade foi de 50%, na IRA intrínseca foi apenas 21,4%, indicando que apesar da gravidade das lesões a reversibilidade foi a tendência verificada (Fig. 4.29) quando não ocorreu sépsis. Isto nos remete à questão da escolha criteriosa da medicação capaz de promover a reversão das lesões determinadas de IRA e ao mesmo precatar contra as infecções.

A biópsia renal realizada nos 14 casos, entre 9 e 22 dias ($14 \pm 4,5$ dias) de curso da IRA, o que não assegura a precocidade com relação ao início do deflagramento das lesões teciduais, já que a proteinúria nefrótica, por exemplo, existia há meses em seis casos, no entanto aproxima a ação do tratamento da fase de degradação funcional abrupta. A biópsia renal desvendou os padrões da nefropatia subjacente: em oito havia GN proliferativa difusa extracapilar crescêntica (GNPDC) em 70 a 100% dos glomérulos com crescentes predominantemente celulares (Figs. 4.26, 4.28, 4.31, 4.34D e E, 4.35F e 4.36D), sendo fibrocelulares em apenas um caso (Figs. 4.34I e J); em cinco pacientes havia GNPDC sem crescentes exuberantes, com alto "score" de atividade em três casos — 5, 12 e 13 (Fig. 4.36C e F, caso 5) — com a presença de múltiplos corpúsculos hematoxilínicos (rara verificação na atualidade); em dois casos — 6 e 10 (Figs. 4.35C e D e 4.36E) —, em que havia nefrite intersticial associada, as lesões proliferativas foram moderadas, o que indica que a glomerulopatia grave não seja requisito absolutamente necessário para ocorrer IRA intrínseca; em apenas um caso (caso

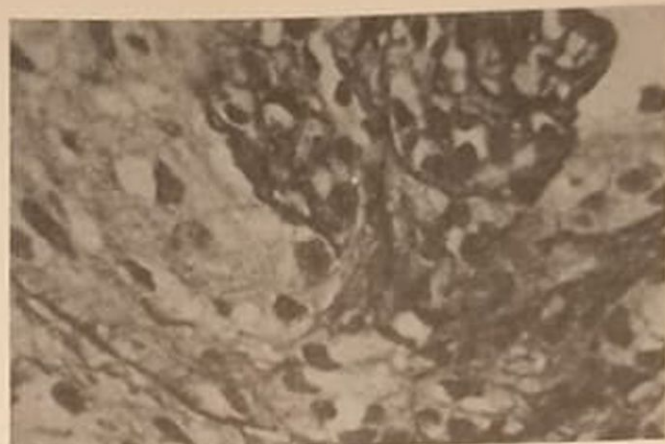


Figura 4.31 — Mesma biópsia, observando-se segmento de glomérulo com porção de tufo capilar mostrando proliferação endocapilar e ruptura de alças com o conteúdo invadindo o crescente (prata metenamina 1.000x) (mesma paciente da figura 4.28).

9) havia GN membranosa, também com NIA e vasculite. Estas informações permitem mudar o eixo da importância dos eventos imunopatogênicos de exclusivamente glomerular para o interstício (havia NIA em 10 casos) e para os vasos (Figs. 4.28, 4.35E e 4.36B e D).

No LES pode haver nefrite tubulointersticial aguda com IRA mesmo sem glomerulopatia grave que pode sobrevir^{35, 349}, com depósitos retrógrados de imunocomplexos, do interstício para os glomérulos, ou pode haver pletora dos depósitos glomerulares, transbordando para o interstício^{334, 233}. De fato, no LES humano observa-se lesão tubular e intersticial em até 2/3 dos casos⁴⁹ com depósitos de imunocomplexos, complemento e produtos do DNA. É possível que, dependendo das peculiaridades, certos imunorreagentes prefiram o depósito intersticial ao glomerular^{155, 320}. A vasculite proeminou em quatro casos (Fig. 4.35E), de acordo com as descrições clássicas de LES com curso clínico ominoso, relacionando-se com mau prognóstico^{233, 244}.

A biópsia renal indicou que em geral as lesões são de alto grau de atividade^{36, 234}, embora aparentemente recentes, prevalecendo os crescentes celulares circunferenciais, o infiltrado periglomerular e intersticial celular, a angíte necrotizante, os corpúsculos hematoxilínicos e os trombos hialinos (Figs. 4.26 a 4.28, 4.31 e 4.32, 4.34D e 4.35E, F e G e 4.36B, C e D), razão provável da reversão da falência renal (Fig. 4.29). Não sendo conhecido o tempo de progressão de um crescente até a absolescência, e devendo ser mesmo diferente de caso para caso, devido à intensidade e à natureza dos determinantes biopatológicos, os casos 2 a 8 indicam (Fig. 4.34F, G, I e J) que este tempo possa ser de apenas dois meses (não necessariamente de forma homogênea), concentrando a principal preocupação na elaboração de pronto diagnóstico, estadiamento das lesões pela biópsia renal e paralela aplicação do tratamento para

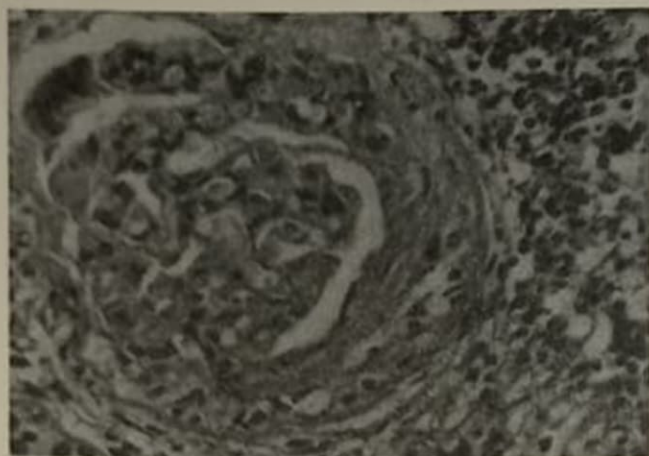


Figura 4.32 — Glomerulonefrite proliferativa difusa lúpica com proliferação endocapilar e formação de crescente. Numerosos corpúsculos hematoxilínicos. Nefrite intersticial aguda (HE 250x) (Tabela 4.6, caso 13).

baldar e fazer malograr a rápida cascata imunopatogênica.

A biópsia renal, em termos gerais, não estabeleceu diagnósticos que não pudessem ser entrevistados em bases clínicas e laboratoriais, no entanto confirmou as lesões suspeitadas e, principalmente, teve valor inestimável no seu estadiamento, identificando padrões crescênticos e, inclusive, demonstrando a possibilidade de IRA na falta de glomerulopatia avançada. Permitiu a construção de uma escala de atividades lesionais atribuindo valores ponderados para as lesões ativas (necrose fibrinóide, proliferação endocapilar, crescentes epiteliais, "cariorréxis", corpúsculos hematoxilínicos, alças de arame com trombo hialino, infiltração intersticial, necrose tubular e angeíte necrotizante, de 1 a 3 +). Introduzimos uma modificação nos critérios de Morel-Maroger e cols.²³⁴, dando valor triplo para a angeíte necrotizante e os crescentes celulares circunferenciais difusos e valor duplo para a necrose fibrinóide extensa e os corpúsculos hematoxilínicos múltiplos, podendo assim valorizar o grau de atividade de 0 a 45. Obtivemos "scores" que estão incluídos na tabela 4.6 (abaixo dos padrões lesionais), que foram maiores nos casos 3 ("score" 41) (Fig. 4.35E, F e G), seguido dos casos 1 e 11 ("score" 33) (Figs. 4.26, 4.27 e 4.36B e D), sendo menor no caso 10 ("score" 9) (Fig. 4.36E). Realmente, na figura 4.29, observamos que os pacientes 2, 10 e 13 (com maiores prazos de observação) foram os que exibiram melhores resultados. Excluindo os falecidos na fase de IRA e aqueles com observação inferior a seis meses, podemos tentar a correlação do índice de atividade na biópsia renal com o "clearance" de creatinina aos seis meses, verificando que houve "clearance" de creatinina maior nos pacientes com menores índices de atividade entre os sete casos analisáveis (Fig. 4.33), com exceções para menos no caso 7 (Fig. 4.34E e H), pela má aderência ao tratamento, e para mais no caso 11 (Figs. 4.26 e 4.27), pela presteza

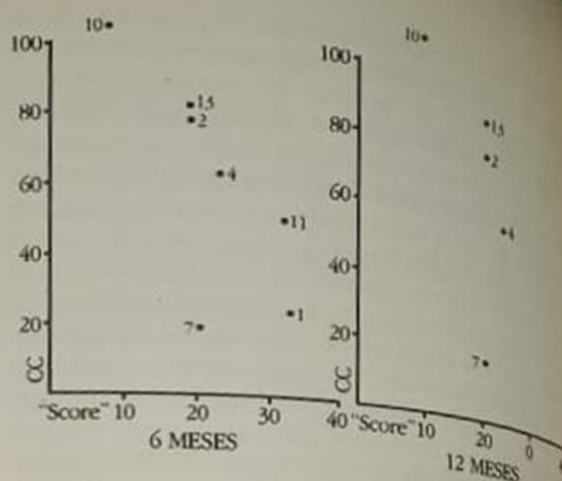


Figura 4.33 — Relação entre o "score" [0-45] na biópsia renal feita durante a IRA (LES) e o "clearance" da creatinina (CC) evolutivo até 12 meses.

e intensividade do tratamento (hemodiálise, plasmáfereze, metilprednisona, citostáticos e prednisona associados); aos 12 meses verificamos comportamento semelhante, com boa correlação inversa entre o grau de atividade na biópsia renal inicial e o "clearance" de creatinina posterior. São dados contingenciais, numa população pequena, mas animam em valorizar a biópsia renal e o critério de estadiamento adotado.

Na nossa experiência com o LES, a prednisona (40mg ou mais/dia/6 meses ou mais) costuma controlar a doença com nefropatia presente^{299, 300}, sendo a sobrevivência cumulativa de 56% em cinco anos (entre 63 pacientes). Costumamos reservar os imunossuppressores para situações como a GNRP em que haja risco de progressão a curto prazo para IRCT, apesar do relato recente²⁹ encorajador dos regimes terapêuticos incluindo citostáticos. Entre estes pacientes com IRA intrínsecos pelo LES utilizamos recursos além da prednisona (que foi usada na dose média de 80mg%/dia em todos). Usamos cursos de anticoagulação sistêmica na fase aguda da glomerulonefrite crescêntica nos casos 1, 2 e 3, de acordo com Ponticelli e cols.^{269, 271}, com boa resposta em dois. Usamos imunossuppressores, principalmente a ciclofosfamida (150mg/dia) em sete e a azatioprina em um, verificando que entre estes oito doentes o "clearance" de creatinina inicial ($3,3 \pm 3\text{ml/min}$) se elevou para $25,7 \pm 24\text{ml/min}$ aos três meses e para $41,5 \pm 12\text{ml/min}$ aos seis meses, sendo que nos casos 2, 4 e 11 a boa recuperação funcional foi conservada ("clearance" de creatinina médio 68ml/min). Desse modo, não será adequado comparar estes casos com os doentes 7, 10, 12 e 13, os quais receberam apenas prednisona oral, pois o "score" lesional nestes foi bem menor (27,2 versus 12,7, respectivamente, em média), mas a aparência é a de que o uso dos imunossuppressores favoreceu a recuperação funcional nos oito casos, entre os quais se houve um óbito (caso 3, Fig. 4.35E, F e G), concor-

dando com os recentes informes^{20, 146, 191, 332} do valor do emprego dos imunossuppressores na nefrite lúpica, incluindo os casos com lesões graves, sob risco de IRCT, como preventivos da esclerose e preservadores do tecido funcionante. Usamos "bolus" de metilprednisolona (1g/dia em séries de 3g, no máximo de 6g), a exemplo de outros^{107, 122}, pois os resultados imediatos na glomerulonefrite crescência costumam ser bons³⁷²; nos seis casos com curso de observação disponível o "clearance" de creatinina se elevou de $5,6 \pm 1,3$ ml/min para $46,6 \pm 38$ e 57 ± 30 e 57 ± 39 ml/min aos três e seis

meses, respectivamente, confirmando a impressão anterior, apesar de dois casos (4 e 11) terem recebido também citotóxicos. Usamos a plasmaferese (filtros "plasmaflow", com trocas de 3 a 4 litros de plasma/sessão por três dias e depois duas sessões semanais por duas semanas) em quatro casos; em três deles (4, 9 e 11) sucedeu elevação do "clearance" de creatinina a despeito de graves lesões histopatológicas; no entanto, estes pacientes receberam também metilprednisolona e citotóxicos. A plasmaferese pode remover fibrinogênio, fibrina³⁵², anticorpos anti-DNA¹⁶⁴ e fatores responsáveis pela dis-

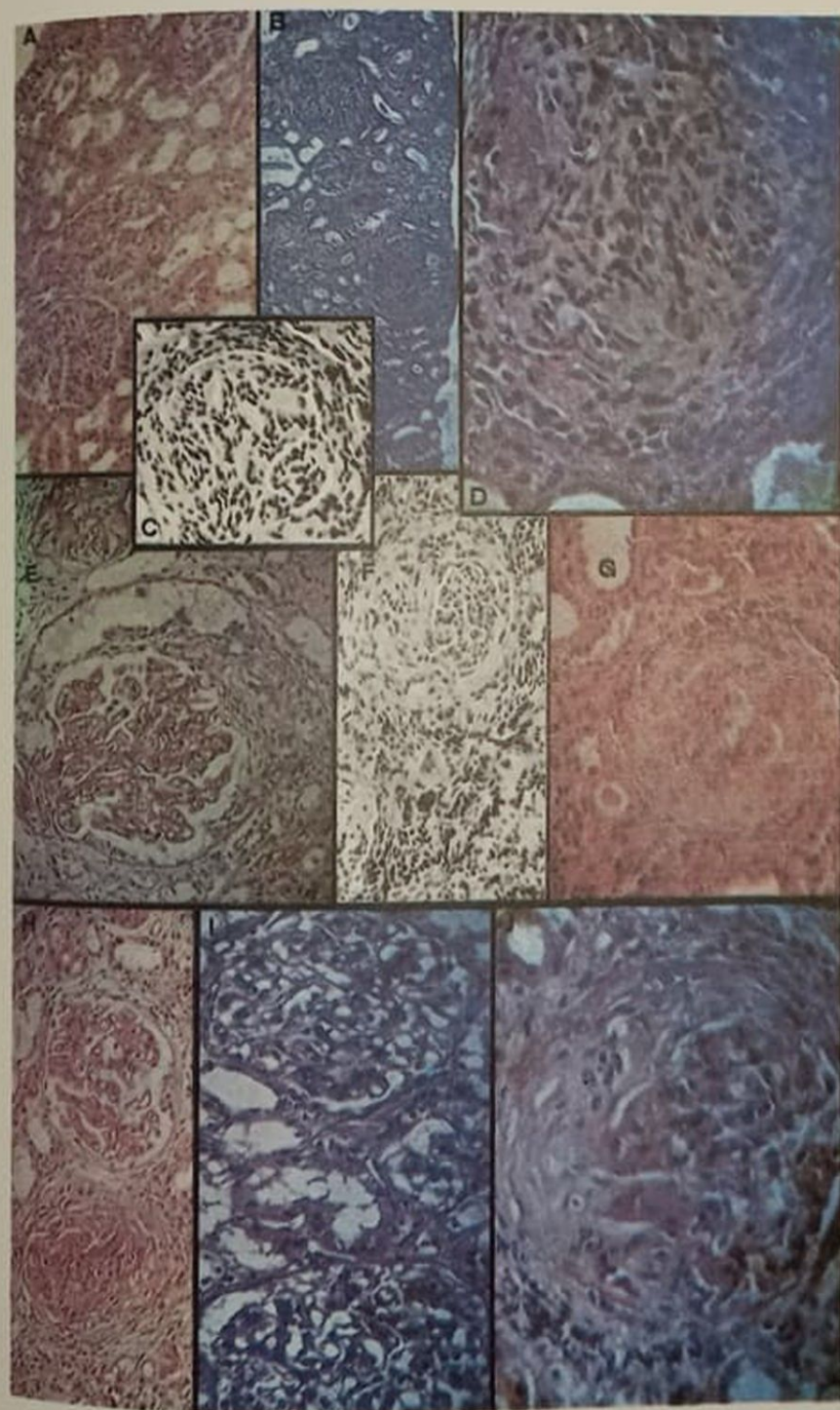
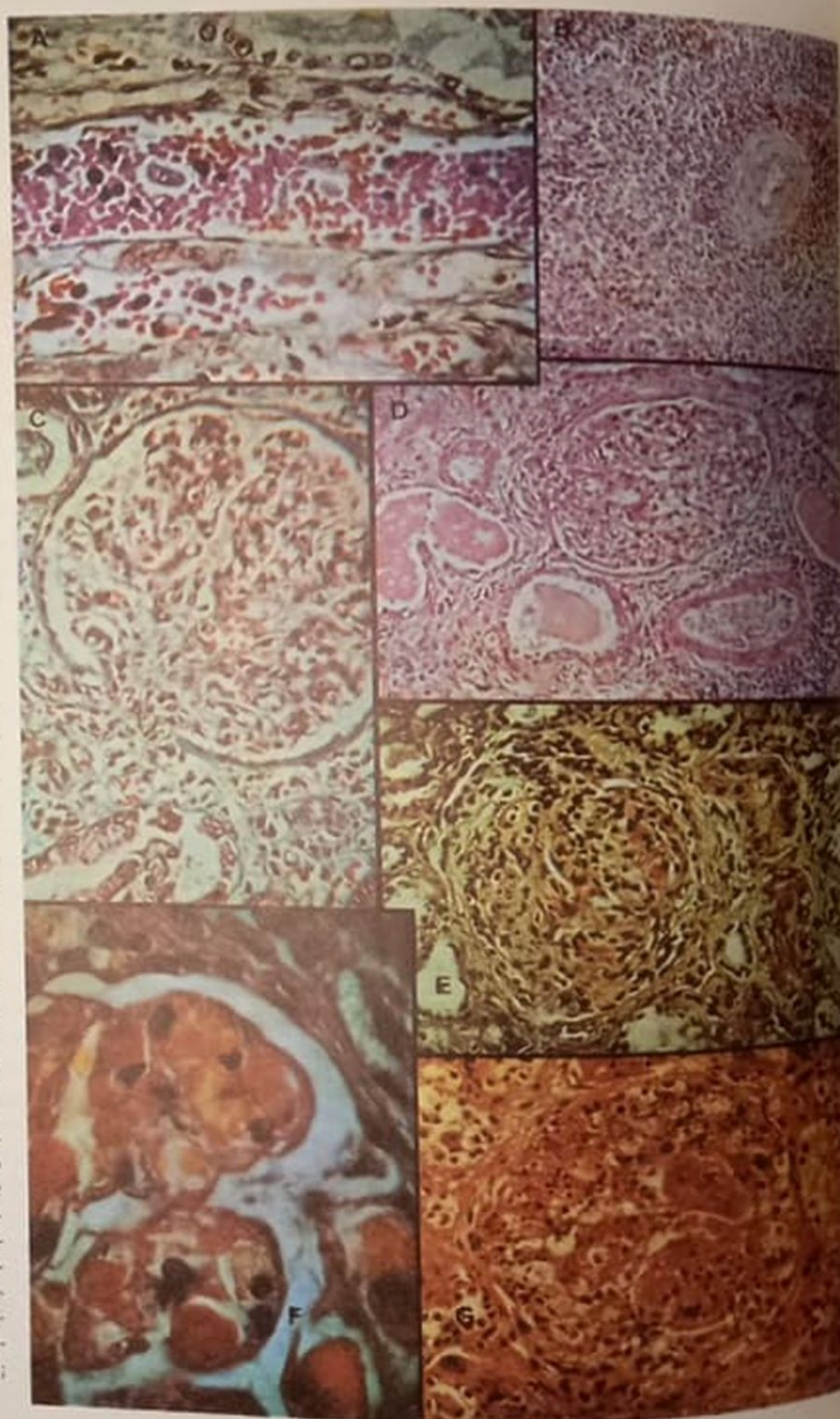


Figura 4.34 — A) GNDA (HE 80x) — caso de LES. Primeira biópsia renal, na época da expressão clínica sem insuficiência renal. B) GN crescência — 70% (PAS 40x). Vista panorâmica. Segunda biópsia renal por ocasião de agudização com IRA. Nefrite intersticial. C) Glomérulo (HE 100x) com proliferação mista e nefrite intersticial. D) Aumento (320x) de um glomérulo mostrando proliferação mista, endocapilar e extracapilar celular. E) Observa-se glomérulo com crescente celular parcial; proliferação mesangial e endocapilar. Acima há um glomérulo atrofiado (PAS 200x). F) Glomérulo (HE 100x) da terceira biópsia renal indicando compressão do tubo por crescente fibrótico. Fibrose intersticial. Caso de LES com 13 anos de acompanhamento e "clearance" de creatinina atual em 60ml/min. G) Terceira biópsia renal, 60 dias após, com a IRA resolvida, indicando fibrose do crescente (aspecto de 30% da biópsia) (HE 120x). H) GN crescência (80%). Observando-se glomérulo com crescente e outro preservado com aspecto de GN membranoproliferativa (HE 100x). Caso de LES com IRA. I) Biópsia renal prévia (HE 200x). Caso de ES com nefropatia discreta. GN mesangial. J) Biópsia obtida na fase de IRA que ocorreu após o uso de soro anti-tetânico, desenvolvendo nefrite crescência. Observa-se glomérulo (PAS 250x) com proliferação endocapilar e crescente fibrocelular (A, B, C, D, F, G: caso 2, tabela 4.6; H, E: caso 7, tabela 4.6; I, J: caso 8, tabela 4.6).

função imunorregulatória, tendo lugar provavelmente assegurado em pacientes com máxima injúria renal, associada com corticóides e imunossuppressores¹⁹¹, para aproveitar ao máximo o efeito combinado, visando evitar a HDC pela alta mortalidade do LES sob diálise durante os meses iniciais⁸⁰. Na paciente do caso 14, as dosagens simultâneas, no plasma circulante e no removido, indicaram retirada considerável de C₃, C₄, imunoglobulinas e creatinina, mas não de anticorpos anti-DNA de dupla hélice.

E difícil fixar o papel benéfico dos diferentes regimes utilizados, pelo pequeno número e pelo emprego associado, a exemplo do que cita a literatura^{147, 148, 164, 191, 332, 350, 352, 372}, embora seja referido³³⁴ benefício especial alcançado pela remoção de mediadores da injúria, razão por que se recorre à plasmaferese associada com "bolus" de ciclofosfamida¹⁶⁴; a sincronização da plasmaferese, que induz a proliferação como "rebound" de clones de linfócitos B patogênicos, com subsequentes "bolus" de

Figura 4.35 — A) Aspecto da região corticomedular na mesma biópsia renal (PAS 1.000x). Capilar ingurgitado com estase sangüínea e acúmulo de leucócitos, incluindo mononucleares. Túbulos, abaixo e acima, com degeneração do epitélio, células necrosadas e áreas de regeneração. B) Aspecto do baço (necropsia). Fibrose periarteriolar em bulbo de cebola. Caso de LES expressado no puerpério com HAA e grave IRA irreversível. Óbito sem sépsis (HE). C) Glomérulo com proliferação difusa mostrando proliferação do aparelho justamedular em continuidade com o talo mesangial (Tricrômico de Masson — 250x). D) GNPD (HE 120x). Observa-se glomérulo com proeminente aparelho justaglomerular. Nefrite intersticial. Tubulopatia aguda com dilatação. E) Aspecto predominante na biópsia. Glomérulo com proliferação endo e extracapilar por crescente celular circunferencial. Arteriolite necrotizante (PAS 200x). F) GN crescêntica (70%). Observa-se segmento de glomérulo com proliferação endocapilar difusa; alças com paredes espessas contendo múltiplos trombos hialinos; cápsula de Bowman, à direita, com adesão ao tufo (PAS 1.000x). G) Aspecto de 10% dos glomérulos. Lesões proliferativas muito avançadas no tufo capilar, com necrose fibrinóide e extensa "cariorrexis". Proliferação celular extracapilar. Lesões tubulares degenerativas agudas. Havia nefrite intersticial (PAS 200x). Caso de LES em adolescente, agravado pelo uso de anticoncepcionais contendo estrógenos. IRA irreversível (A, B, C, D: caso 6, tabela 4.6; E, F, G: caso 3, tabela 4.6).



ciclofosfamida, para melhor promover sua deleção, constitui uma estratégia terapêutica recentemente¹¹⁷ aplicada com excelente resultado.

As observações feitas, em número reduzido, com diferentes regimes terapêuticos em diferentes épocas, dispondo de diversos elencos de recursos e tratamento com uma doença heterogênea, com gravidade variável, não permitem conclusões definitivas. Mesmo com respeito ao tratamento dialítico no LES, os resultados são contraditórios, tanto favoráveis^{78, 178, 290} quanto não. No entanto, o efeito integrado

dos "pulsos" de metilprednisolona, dos imunossuppressores citotóxicos, da prednisona e da plasmáferese, reservado a casos com lesões muito ativas, permitiu aparentes bons resultados (Fig. 4.29) neste grupo de pacientes em IRA pelo LES, pelo reconhecimento das lesões histopatológicas guiando a adoção do tratamento, com resultados favoráveis aos 3, 6 e 12 meses após a instalação da IRA; o efeito do tratamento por prazos mais dilatados permanece por ser demonstrado, pois a observação auspiciosa nos casos 2, 10 e 13 pode ser enganosa.

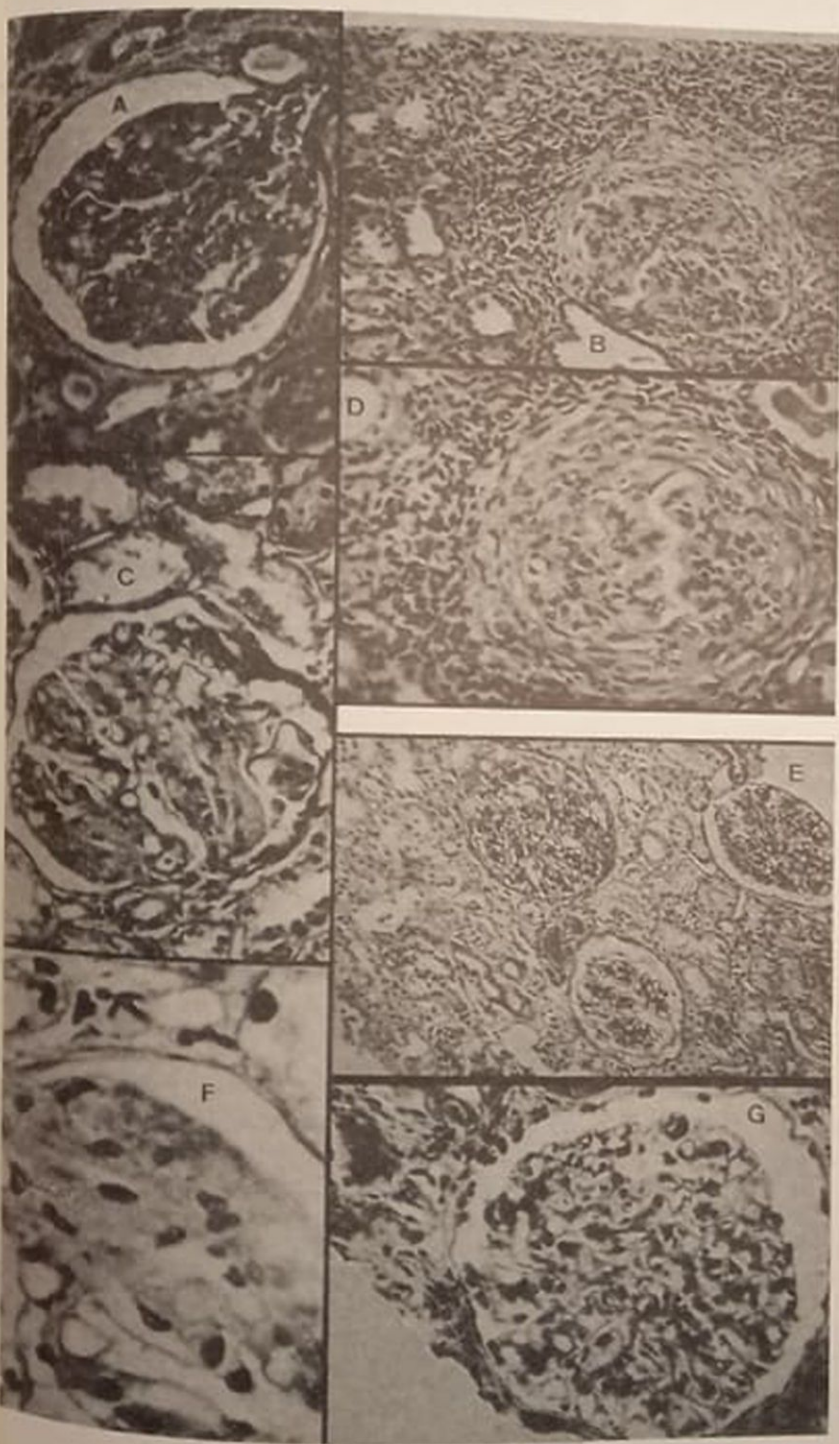


Figura 4.36 — A) Aspecto de biópsia renal prévia à IRA indicando GN mesangial proliferativa (HE 200x). — Caso de LES. B) GN crescêntica lúpica (90%). Glomérulo com proliferação mista endo e extracapilar celular. Intensa infiltração periglomerular e intersticial aguda. Arteriolite aguda (acima). NTIA com dilatação (HE 160x). C) Progressão da lesão para GNDP exsudativa; proliferação mesangial com corpúsculos hematoxilínicos disseminados. GN lúpica com IRA (HE 200x). D) GN crescêntica. Nefrite intersticial aguda (HE 200x). Caso de LES agudo com IRA prolongada, precedida por síndrome nefrótica. E) GN membranoproliferativa. Havia nefrite intersticial (HE 80x). Caso de LES com IRA. F) Aspecto de segmento glomerular na mesma 2ª biópsia renal. Cápsula de Bowman preservada e lóbulo glomerular com área de necrose fibrinóide contendo miríades de corpúsculos hematoxilínicos (acima, à direita) (HE 1.000x). G) Biópsia renal evolutiva após resolução da IRA por 2 "pulsos" de MP — GN mesangial (Tricrômico de Gomori — 200x) (A, C, F: caso 5, tabela 4.6; B, D: caso 1, tabela 4.6; E, G: caso 10, tabela 4.6).

COMENTÁRIO SOBRE O TRATAMENTO E A PARTICIPAÇÃO DA IMUNIDADE CELULAR NAS GLOMERULONEFRITES CRESCÊNTICAS

à côté de ces deux catégories de phagocytes, appartenant au groupe de macrophages, se rangent beaucoup d'autres éléments semblables qui sont charriés dans les tissus... et amènent la destruction de différentes cellules nobles, telles que les cellules rénales...

Mechnikoff

(Essais Optimistes, 1907 - page 32)

Os conhecimentos envolvendo a participação da imunidade mediada por células e os progressos no tratamento das GN bem tipificadas pelas glomerulonefrites crescentes vêm ocorrendo paralelamente, aquela aperfeiçoando o entendimento da aplicação deste.

Neste trabalho limitamos a discussão às glomerulonefrites crescentes primárias e decorrentes do LES. A ocorrência de crescentes nas biópsias renais no LES foi referida de forma imprecisa até há 10 anos^{30, 109, 151, 233}, quando então se passou a considerar seu inegável valor prognóstico negativo^{13, 36, 75, 214, 234}. Apesar de ser hoje consagrada causa de glomerulonefrite crescente^{58, 71, 136, 137, 328, 338}, só raramente^{52, 75} tem sido citada como freqüente. Até há pouco o padrão de glomerulonefrite crescente não era destacado das nefrites proliferativas do LES. Verificamos³⁰⁰ que cerca de 10% dos casos de LES a apresentavam, o que nos animou a sugerir sua separação do grupo das GNDP com o propósito de melhor conduzir seu tratamento. Recentemente, Yeung e cols.³⁷² também separaram a glomerulonefrite crescente de uma série muito semelhante à nossa, das lesões do grupo IV da classificação clássica²²². Pode-se retirar destas séries^{300, 372} que vários pacientes aproveitaram a identificação precoce da glomerulonefrite crescente, pelos resultados favoráveis duradouros, em oposição a relato prévio¹³⁷.

As recentes referências à rápida recuperação de graves lesões glomerulares no LES, pelo uso de imunossuppressores, plasmaferese e metilprednisolona, bem como os dados da figura 4.29 reforçam a crença de que a glomerulonefrite crescente deva ser destacada na classificação da OMS para designio prático com inegável reflexo no prognóstico. Da apresentação presente resulta que a ocorrência de IRA no LES também não é uma raridade²⁴⁰ e que o LES deve ser considerado como um campo permanentemente fértil para a sua ocorrência. Mais, que IRA intrínseca no LES não decorre apenas de glomerulopatia, contribuindo importantemente a NIA e a vasculite, embora a GNDP, e em especial a glomerulonefrite crescente, seja de fato o principal gerador, muitas vezes associada a lesões intersticiais e vasculares (Figs. 4.27, 4.35E, F e G, 4.36B e D).

Apesar de a glomerulonefrite crescente do LES poder cursar sem insuficiência renal grave, em pelo menos 5% dos casos^{13, 27, 57, 270} o LES apresenta-se como IRA por GNR, que costuma ocorrer no pri-

meiro ano da doença e com graves alterações sorológicas, da forma como sucedeu no material aqui apresentado. A arterite necrotizante é rara e em geral ligada à glomerulopatia grave (Fig. 4.35G), mas podendo ocorrer com glomerulopatia discreta (como nos casos 6 e 9)¹⁵⁵. A NIA, freqüente no LES, muitas vezes com depósitos imunes¹⁹⁴, pode fazer instalar IRA^{36, 85, 348}, constando o infiltrado de linfócitos, monócitos, células plasmáticas e polimorfonucleares. O estudo com anticorpos monoclonais (mAb) indica que são principalmente linfócitos T, predominando os monócitos nos tufo e nos crescentes^{90, 307}. Entre os nossos casos, a NIA foi freqüente, em geral acompanhando glomerulopatia grave, mas podendo ser considerada o determinante principal em dois casos (9 e 10), devendo seu papel ser enaltecido pelas consistentes indicações da participação da imunidade mediada por células na patogenia das nefrites¹⁷³.

Já referimos o tratamento empregado. As doses em "bolus" de metilprednisolona são capazes de restaurar a função renal, clarear as anormalidades sorológicas e de restabelecer o balanço entre as subpopulações linfocitárias no LES^{31, 63, 107, 178, 271, 371} e em outras glomerulonefrites crescentes^{37, 73, 260, 262, 365}, principalmente nos casos com rápida e recente degradação funcional²⁵⁶, quando são efetivos em cerca de 80%, embora não costumem produzir bom efeito quando a azotemia é crônica^{107, 178} por não haver mais, então, lesões reversíveis. Esta foi, sem dúvida, a constatação nos nossos casos com glomerulonefrites crescentes (Figs. 4.20 e 4.29).

A plasmaferese intensiva, associada com prednisona e citotóxicos, oferece resultados aparentes favoráveis nos casos com insuficiência renal recente^{172, 173, 332} ao remover os mediadores da inflamação, os imunorreagentes e restaurar a função do sistema fagocítico^{44, 206, 207}. A plasmaferese oferece vantagens discutíveis²⁰² no LES e também alto risco de hepatite³⁷¹, apesar dos avanços na tecnologia, com a separação do plasma em membrana dupla que separa macromoléculas sem remover a albumina³, seu valor no LES aguarda a experiência com estudos controlados e o estabelecimento de técnicas padronizadas que reduzam a necessidade de infusões de plasma e de albumina. Atualmente, o benefício se restringe aos casos com doença extremamente grave e IRA, até que os aperfeiçoamentos da biocompatibilidade das membranas e o esclarecimento da transmissão de infecções, inclusive da SIDA^{183a, 286}, e a questão da possibilidade da imunoadsorção extracorpórea de imunocomplexos e imunorreagentes²⁸⁶ sejam esclarecidos. Hoje, os bons resultados iniciais com a associação de plasmaferese, metilprednisolona e citotóxicos, com reversão da IRA e melhora na histopatologia renal¹⁹¹, não se mantêm se não houver prosseguimento judicioso da imunossupressão³⁵⁴, restando investigar o real efeito da sincronização da plasmaferese com os "pulsos" de ciclofosfamida³¹³ em séries maiores. A nós inquietam a geração das anafilotoxinas e a ativação do sistema do complemento no filtro, que exercem efeitos imu-

noestimulador¹⁴⁶ e, eventualmente, gerador de complexos terminais citotóxicos, podendo, em tese, ree- xaltar a nefropatia.

A experiência com os imunossuppressores citotóxicos tem sido ampla, embora de difícil avaliação por ser o LES doença com amplo leque de expressões, de longa duração, pelo emprego de diferentes drogas, por prazos diversos, em diferentes associações várias, e em estudos em geral não controlados. Mesmo o uso controlado, revisto por Schulman³¹⁴, indica perigos, apesar do valor em casos marginais. Porém, a experiência com os modelos murinos NZ, combinando três drogas, indica o valor dos imunossuppressores, principalmente ciclofosfamida¹³³, faltando ainda a prova da mudança da história natural da doença ou do efeito poupador das doses de prednisona^{106, 136}, embora ultimamente^{19, 20, 29, 332} haja indicações clínicas de que a combinação de prednisona com ciclofosfamida proteja contra lesões renais fibróticas irreversíveis e a IRCT, principalmente nos doentes que recebem "bolus" trimestrais de 0,5 a 1g/m² de ciclofosfamida junto com doses pequenas (0,5mg/kg/dia) de prednisona oral. Adicionalmente, o papel positivo dos "pulsos" endovenosos de ciclofosfamida, em casos com altíssimo risco de insuficiência renal, é demonstrado na proteção de 60% em 10 anos de acompanhamento²⁰. Nossa experiência com "pulsos" de ciclofosfamida é extremamente limitada, mas os resultados benéficos com a metilprednisolona e os imunossuppressores nos casos com IRA, e os mencionados dados da literatura, nos tentam a avaliar o uso associado de plasmaferese¹⁶⁴, "bolus" de ciclofosfamida^{203, 332}, sincronizados³¹³, juntamente com "bolus" de metilprednisolona^{20, 271} e manutenção com doses cuidadosamente controladas de prednisona³³⁴, com a atenção voltada para a ocorrência de infecções, nos casos de LES com a nefrite mais grave e expressão clínica incluindo IRA, como tentativa de propiciar reversão e duração proteção da função renal.

A observação de Kant e cols.¹⁷⁵, da presença de trombose intraglomerular muito freqüente nas GN proliferativas no LES, que ocorre mesmo nos casos com discretas necrose e inflamação glomerulares, sendo a trombose (melhor identificada pela coloração de Ledrun) o principal indicador de futura esclerose, junto com a demonstração de anormalidades plaquetárias do LES^{68, 89}, conduz ao emprego de agentes desfibrinadores¹⁰⁸ e também de drogas antiplaquetárias, de baixas doses de aspirina e de estimuladores da produção do ativador do plasminogênio vascular²⁶⁷, que encontram indicação a seguir da fase de IRA, como preventivos da IRCT ao lado do controle da hipertensão arterial.

São motivo de apropriados estudos experimentais e clínicos várias outras modalidades terapêuticas no LES, como medidas dietéticas^{176, 296}, irradiação linfóide total³²³, uso de andrógenos^{210, 292, 309}, de antiestrogênios¹¹¹, drogas antivirais¹⁸³ e vários imunomoduladores.

Devemos discutir a aplicação da tecnologia dos hibridomas que está prestes a oferecer maneira de modular a intrincada rede de células e de moléculas que constituem o sistema imune^{53, 246, 255} desregulado no LES. É possível preparar anticorpos anti-DNA nativo³⁴⁹ e com eles produzir soros antiidiotípicos capazes, em tese, de suprimir a resposta anti-DNA em ratos NZ. Assim, imunizando o doente especificamente contra seus anticorpos, será possível freiar a produção de auto-anticorpos anti-DNA. Tal vacina foi antecipada⁹⁶, seguindo-se a verificação de que é possível suprimir a ligação dos anti-DNA ao DNA com o emprego de anticorpos antiidiotípicos no LES humano¹; esta linha de investigação teve recente apoio¹¹⁶, permitindo a expectativa de tratar o LES pela supressão da síntese de auto-anticorpos idiotipo-específicos.

Como os idiotipos dos auto-anticorpos não são restritos a eles¹⁶⁶, pode suceder reação cruzada com outras imunoglobulinas e moléculas não imunoglobulínicas, expressando-se marcadores idiotípicos em diversos tecidos (idiotipos públicos), motivo por que os anticorpos que trazem estes marcadores não precisam obrigatoriamente ligar-se a auto-antígenos¹¹⁷. Talvez seja esta a razão por que os anticorpos anti-DNA espontâneos dos híbridos NZ são capazes de reconhecer proteínas idênticas na superfície de muitas células humanas (glomerulares, hemácias, linfócitos, plaquetas, neurônios)¹⁶⁷; talvez as proteínas da parede celular sejam na realidade os estímulos ou o alvo dos anticorpos anti-DNA. Diversos laboratórios tentam presentemente desenvolver mAB para uso terapêutico no LES, embora subsista o perigo de um antiidiotipo ativar a produção de outros anticorpos indesejáveis³³⁹. Uma das estratégias é o preparo de mAB dirigidos contra os genes de resposta imune do complexo maior de histocompatibilidade (HLA-D/DR)²¹⁸; outra, o uso de mAB capaz de reconhecer a molécula T₄ da superfície dos linfócitos T³¹⁵. Os monoclonais específicos contra linfócitos T vêm sendo testados¹⁹⁷ e a conjugação de tais mAB com proteínas inativadoras dos ribossomos (gelonina, saporina) provê imunotoxinas capazes de suprimir populações restritas de linfócitos¹⁹⁶. Também a conjugação de mAB com o citotóxico neocarzinostatina³⁰⁸ oferece um potente específico para eliminar seletivamente clones de linfócitos B produtores de auto-anticorpos. A outra modalidade possível é a indução de tolerância a antígenos pela ministração de antígenos modificados ou combinados com citotóxicos ou gamaglobulinas humanas²³⁵.

Para o tratamento das glomerulonefrites crescentes (GNRP idiopáticas, GNRP com anticorpos anti-membrana basal, síndrome de Goodpasture), o uso de altas doses de prednisona e "pulsos" de metilprednisolona⁵¹ são boa escolha. A plasmaferese, que é o tratamento de escolha para a síndrome de Goodpasture^{82, 366}, e os imunossuppressores citotóxicos são empregados em combinação (prednisona 60mg, ciclofosfamida 2mg e azatioprina 3mg/kg/dia)^{207, 337}, sendo os resultados dependentes da precocidade do

tratamento. Os coquetéis com heparina, dipiridamol, prednisona e citotóxicos oferecem alguns bons resultados na GNRP idiopática^{52, 57, 246, 250a}, mas os "pulsos" de metilprednisolona, com menor toxicidade, são efetivos em até 80% das diversas formas de GNRP^{37, 73, 82, 260, 262, 305}, em doses de 30mg/kg por três até sete dias; causam linfopenia, monocitopenia, atuam nos macrófagos e nas subpopulações linfocitárias, na quimiotaxia dos monócitos e melhoram a hemodinâmica glomerular^{94, 119, 284, 356}. A heterogeneidade das glomerulonefrites crescentes primárias e a falta de estudos controlados tornam difícil estabelecer regimes terapêuticos exatos. Recentemente Salant²⁹⁸, integrando os conhecimentos clínicos e experimentais, propôs uma sinopse das escolhas terapêuticas nas glomerulonefrites crescentes, com depósitos imunes lineares, granulares e ausentes. É questionável o papel adicional da plasmáfereze, mas três séries recentes^{110, 297, 344} indicaram benefício em diversos casos. Recente relato clínico²⁸³ informa que a utilização combinada de plasmáfereze, "pulsos" de metilprednisolona e imunossupressores foi capaz de beneficiar a três pacientes com GNRP mediada por anticorpos e com hemorragia pulmonar, oferecendo uma possibilidade de tratamento para esta gravíssima condição clínica. Ainda, em casos isolados, quando haja contra-indicação para os corticóides, será possível usar a ciclosporina A, como no relato²⁹⁵ do tratamento da GNRP por imunocomplexos (dose inicial 5mg/kg/dia, ajustada pelo nível sérico a seguir).

Na nossa série (Tabela 4.5 e Fig. 4.20) também se tornou difícil analisar o efeito das várias modalidades de tratamento; porém os resultados iniciais, e até o final do primeiro ano, nos encorajam a prosseguir com as doses "pulso" de metilprednisolona na eventualidade da expressão com IRA, o que é comprovado em outra série de GNRP não devida a anticorpos contra a membrana basal^{39, 40} em que os "bolus" de metilprednisolona são benéficos em 70 a 90% dos casos. Resta aperfeiçoar o tratamento para prevenir contra a degradação funcional ulterior.

As conquistas no conhecimento do papel da imunidade celular nas nefrites servem de auxílio tanto às glomerulonefrites crescentes primárias quanto as do LES. Os mecanismos imunes básicos de produção de injúria glomerular nas GN são bem sumarizados²⁷, acrescentando o conhecimento do papel lesivo direto do complemento, com efeito citopático do complexo terminal^{84, 88}. Recentes avanços alcançados no conhecimento da bioquímica da membrana basal glomerular³⁴⁵ fazem-na entender como um complexo protéico com estruturas supramoleculares altamente integradas em que numerosos antígenos existem^{248, 353}; há inclusive antígenos associados a leucócitos no rim. A produção de mAb e a identificação dos antígenos presentes nos rins conduzem a avanços na compreensão dos mecanismos imunológicos e no papel da imunidade celular nas GN. Toda uma série de estudos sobre a imunidade celular expandiu os antigos conceitos que ligavam a pato-

gênese das GN apenas à imunidade humoral^{289, 290}. A participação dos monócitos e dos macrófagos na gênese dos crescentes já foi mencionada e parece na verdade estar no centro de um mecanismo crítico que envolve os circuitos regulatórios no controle dos eventos e fatores celulares e na produção de anticorpos imunopatogênicos. Os linfócitos e os monócitos infiltram precocemente os glomérulos¹²³, contribuindo para as lesões e para a hiperplasia, indicando a possível manipulação terapêutica do sistema imune.

Além das funções imunológicas específicas, a infiltração de células na GN desempenha outros papéis como, por exemplo, o dos neutrófilos que infiltram os crescentes, o mesângio e as alças capilares nas GN pós-infecciosas, atraídos pela ativação local do complemento ou por imunoaderência, participando da injúria imunológica, liberando enzimas lisossômiais e radicais tóxicos de oxigênio^{276, 322, 342, 359}. Através da ação dos radicais do oxigênio, os neutrófilos ativam suas enzimas (metaloproteinases) que degradam a membrana basal glomerular³¹⁸. O sistema mieloperoxidase (de monócitos e neutrófilos) + peróxido de hidrogênio + halogenetos (¹²⁵I livre) foi recentemente^{170, 171} identificado como causador de injúria em GNs mediadas por neutrófilos. Logo, os neutrófilos lesam os rins contribuindo na proliferação, na coagulação local, na lesão às células endoteliais e à membrana basal, nas GNs, especialmente nas pós-infecciosas que por vezes podem curar com IRA, principalmente no velho^{193, 195, 232}.

O uso de mAb contra antígenos da membrana de macrófagos maduros trouxe a informação de que as células mesangiais e os macrófagos compartilham diversas funções, levantando a hipótese de que toda a população do mesângio possa na verdade pertencer a uma só família, heterogênea, de macrófagos originários da medula óssea; capazes de expressar receptores Fc e antígenos Ia, de apresentar antígenos, de fagocitar e de elaborar fatores imunomanipluladores e de modular a resposta Fc. Esta hipótese permite responsabilizar o mesângio na patogenia das GN em que haja proliferação mesangial e infiltração glomerular por monócitos e linfócitos; pode então ser o mesângio o regulador da infiltração por mononucleares, determinando ampliação local da resposta imune, através da síntese de interleucina que estimula os linfócitos, eventualmente determinando glomerulonefrite crescente e IRA^{11, 211}. A verificação dos monócitos nos tufo glomerulares e nos crescentes (ver Fig. 4.23B) está de acordo com esta possibilidade. Quem sabe, talvez a exemplo das GN associadas a doenças sistêmicas, em que há exaustão funcional dos monócitos com redução dos receptores Fc²⁸⁶, não ocorra exaustão funcional do mesângio nas glomerulonefrites crescentes; tal permitiria a ação citopática do complemento ou o estímulo ao recrutamento de novos monócitos da medula óssea, ainda imaturos, incapazes de exercer as funções de defesa, permitindo prosperar as glomerulonefrites crescentes; após amadurecerem

passariam a participar dos eventos lesivos, pois a maior parte dos trabalhos indica que são a maioria das células dentro dos crescentes frescos. Trata-se de uma especulação que poderá ser investigada, por exemplo, estudando a composição das células nos glomérulos em modelos experimentais com nefrite crescência provocada após transplantes renais com enxertos obtidos de doadores de sexo diverso, o que facilitará a investigação pelo emprego da análise cromossômica das células.

Na verdade, nas GNRPs, os macrófagos compõem cerca de 1/3 das células dos crescentes humanos frescos, respondendo os polimorfonucleares por 10 a 12%, como se prova com uso de monoclonais¹⁴⁸, sendo que o seu número se reduz a 5% nos crescentes esclerosados. Isto está em desacordo com o trabalho de Jennette e cols.¹⁶⁸, que encontraram reação positiva das células da grande maioria dos crescentes com monoclonais contra células tubulares, embora os fenótipos antigênicos das células dos crescentes diferissem dos das células do epitélio glomerular. Concorde porém com a maior parte das evidências da literatura recente. Müller e cols.²⁴² em biópsias renais humanas identificaram, com anticorpos contra diversos tipos de células e técnicas de imunoperoxidase, pequena porcentagem de linfócitos e de polimorfonucleares nos crescentes e até 50% de monócitos; embora a especificidade dos marcadores dos monócitos no infiltrado periglomerular diferisse da dos monócitos glomerulares, uma parte destes também exibiram antígenos comuns aos do interstício, não afastando assim o mecanismo descrito por Eldredje e cols.¹¹³, com o refluxo dos monócitos do interstício para o interior dos glomérulos, quiçá atendendo a complicada interação amplificadora da resposta imune, tanto no leito mesangiocapilar quanto através da cerca imunobiológica representada pela cápsula de Bowman. Acentuam porém²⁴² que parcela considerável das células dos crescentes não foram identificáveis com os monoclonais usados, talvez demonstrando que os dados de Hancock¹⁴⁸ e de Jennette¹⁶⁸ não sejam tão antagônicos como aparentam. É que a capacidade dos monócitos e macrófagos de expressarem antígenos diversos durante sua maturação¹⁶⁰ pode responder pela aparente discordância. É também o que pode ser imaginado a partir dos dados experimentais de Wiggins e Eldredje³⁶¹, que concluem acreditando que nas glomerulonefrites crescências, o grau de diferenciação dos monócitos seja um determinante importante da formação dos crescentes.

De qualquer forma os monócitos-macrófagos medeiam a inflamação glomerular em diversas GN, máxime na gênese das crescentes. Mas esta visão reduziria o esqueleto glomerular a mera estrutura de suporte, testemunha, e sujeito passivo do processo de glomerulonefrite, que não é o que ocorre, já que Baud³³ demonstra que os glomérulos sintetizam prostaglandinas e produtos da via da lipoxigenase, principalmente 12 e 15 HETE; as prostaglandinas estimulam a atividade macrófágica, mas através das

ações da PGE₂ e de PGI₂ minimizam as atividades funcionais destas células; os resultados da lipoxigenase estimulam a migração dos macrófagos. O fato é que medeiam a aderência de macrófago às áreas desnudas da membrana basal, ocorrendo aí complicada interação entre os produtos fabricados pelos glomérulos e os fabricados pelos próprios macrófagos; a aderência é promovida por ação dos leucotrienos (ácido hidroxieicosatetraenóico), os macrófagos aderidos passando a produzir prostaglandinas (medidas pela produção de TXB₂ e metabólitos da PGI₂) que, por seu turno, inibiriam a síntese de leucotrienos pelos glomérulos. É provável que um delicado balanço entre as 2 fontes produtoras esteja rompido no cerne da produção da aderência que responde pela infiltração e conseqüente lesão crescência.

Dois caminhos ficam entrevistados a partir destas verificações: estabelecer tratamentos que interfiram com as funções monocitomacrófágicas ou que limitem a produção de leucotrienos, ou então, eventualmente, que interfiram nos dois pontos.

O uso terapêutico da prostaciclina já vem sendo tentado na IRA de outras causas³⁷⁷, e teria na IRA da glomerulonefrite crescência um duplo elenco de indicações, produzindo, em tese, vasodilatação, inibição da agregação plaquetária, inibição da adesividade dos mononucleares fagocíticos, diurese e natriurese. Como, com relação também às doenças de pequenos vasos, os monócitos estão na base dos progressos de injúria⁹⁹ e talvez sejam também responsáveis pela infiltração intersticial nas GN²⁴², cabe palmilhar a pista oferecida na busca do tratamento de diversas formas de IRA intrínseca.

Apesar de não serem os linfócitos referidos com frequência como células presentes nos crescentes das GNRPs^{148, 306}, sua participação, a partir das mencionadas observações de Eldredje¹¹³, parece decisiva. Com efeito, os linfócitos T vêm atualmente^{165, 253, 254} sendo demonstrados como elementos participantes ativos na desregulação da imunidade mediada por células. Na investigação de Innes e cols.¹⁶⁵, de glomérulos humanos de GNRPs crescências, os monoclonais indicam a presença de linfócitos T, principalmente Th, e de macrófagos nos glomérulos, nos crescentes, no espaço periglomerular e no interstício, sendo que nos pacientes que responderam à metilprednisolona os infiltrados de Th e macrófago foram menos intensos. Já era fato conhecido²⁴⁸ que os linfócitos T emitem sinais que controlam as lesões dependentes de anticorpos. A participação da imunidade celular nas GN humanas ficou melhor esclarecida pela recente investigação de Nolasco e cols.²⁵³, em biópsia renal de glomerulopatias sem proliferação, com proliferação endocapilar e de glomerulonefrite crescência; nos dois últimos grupos, principalmente nas glomerulonefrites crescências, os monoclonais indicam claramente presença de linfócitos T, monócitos e macrófagos, sendo que os Th predominaram sobre os Ts nos crescentes e o número de linfócitos T nos infiltrados periglome-

culares superou nitidamente o número nos glomérulos, fato concordante com a hipótese de Eldredje e cols.¹¹³ e provável indicador da futura aplicação de ciclosporina ou de monoclonais contra linfócitos T nas glomerulonefrites crescentes, adicionando o tratamento antilinfocítico ao antimacrofágico já sugerido.¹⁴⁸

Na verdade, a produção de anticorpos monoclonais constitui renovação da soroterapia com enormes possibilidades no campo da imunossupressão. Contudo, dois obstáculos ainda existem a contornar: a modulação antigênica, ligada com a redistribuição dos antígenos da membrana das células-alvo, tornando o antígeno incapaz de induzir ativação citolítica do complemento; e a sensibilização antimonoclonal²², esta controlável pela associação de citostáticos imunossupressores.

As informações acima foram há pouco complementadas³⁵⁴ com a demonstração de que os tipos celulares operativos na imunopatologia das glomerulonefrites crescentes dependem do tempo em que a biópsia renal é realizada, pois os linfócitos T decrescem nitidamente em número nos crescentes após as semanas iniciais, permanecendo no entanto os monócitos. Esta é a provável razão por que os linfócitos não têm sido detectados com facilidade.^{148, 306}

Estas recentes constatações concordam com a demonstração da participação dos linfócitos nas GN por anticorpos feita por Tipping e cols.³⁴⁶ e também com a hipótese de Eldredje¹¹³ e ainda com as indicações de que linfócitos sensibilizados são capazes de provocar a localização de macrófagos nos glomérulos. Também estão de acordo com a possibilidade de os macrófagos serem acumulados nos glomérulos através de aderência à porção Fc das imunoglobulinas depositadas. Efetivamente, foi demonstrado experimentalmente³⁴⁶, com o auxílio de monoclonais específicos, que as células Th se acumulam aos glomérulos nas 24 horas iniciais após a indução da GN, precedendo claramente o subsequente influxo de macrófagos e o dano tecidual, e também ficou evidente que a ciclosporina ministrada previamente à indução da GN é capaz de prevenir o acúmulo de linfócitos e o subsequente de macrófagos, bem como impedir o dano tecidual e funcional. De modo semelhante, a injúria glomerular produzida nas diversas doenças por imunocomplexos, excelentemente revistas por Couser⁸³, inclui a participação tanto dos imunocomplexos, situados em diversos locais, na membrana basal e no mesângio, quanto dos linfócitos ativados, participando como efetores: o sistema o complemento, os neutrófilos, os macrófagos, e as células mesangiais, contribuintes para a liberação de proteases e a geração de radicais reativos do oxigênio, concorrendo todos para injúria.

Resulta bem nítido, da experimentação em estrondosa ebulição, e da experiência clínica, que o tratamento das GN com máxima agressão, expressa pelas GN crescentes com IRA, focaliza a imunopatologia mediada por células tanto quanto os reactantes da imunidade humoral e os mecanismos biopatológi-

cos inter-relacionados; que a precocidade na adoção do tratamento é o postulado essencial para alcançar a eficácia, sendo o conhecimento das lesões gravadas nos rins um indicador fiel do prognóstico.

COMENTÁRIO FINAL

Realizamos a biópsia renal na maioria dos casos de IRA por glomerulopatia, doença de pequenos vasos e interstício nesta série. Ocorreu apenas uma complicação, o que nos tranquiliza, como a outros, quanto ao seu emprego.^{62, 152, 174, 181, 243, 280, 362} Concordando que o controle da uremia e da hipertensão arterial acelerada devem precedê-la. Não podemos opinar sobre o valor da biópsia renal feita na IRA sem seleção com Mustonem e cols.²⁴⁵, que a realizando em 91 casos consecutivos asseguram que seus informes auxiliaram no curso clínico em 20%. Preferimos reservar a biópsia renal aos casos de IRA instalada em que surja indicação fundamentada em parâmetros clínicos usualmente ausentes na NTIA, mas, nesse caso, perfazendo-a precocemente. Entre os 48 casos de IRA intrínseca aqui apresentados, a biópsia renal foi realizada aos 16 ± 7 dias de IRA em curso, tempo algo inferior às três semanas de espera usual para biopsiar casos de IRA; talvez a biópsia renal mais precoce auxiliasse mais no aproveitamento final, no entanto diversos fatores fizeram tardar de algum modo as biópsias, entre eles a admissão de pacientes já em IRA avançada, a necessidade de prévio preparo, com realização de diálise, e o retardo na investigação clínica.

Nesta série, retirados os casos de IRA por glomerulopatias, doença intersticial, vascular, hiperuricemia, pielonefrite, obstrução urinária, e necrose cortical, a provável taxa de IRA por NTIA foi em torno de 77%, indicando que a oportunidade da biópsia renal na IRA deva ser considerada em diversas situações: IRA sobre nefropatia prévia (como no LES); com suspeita de glomerulonefrite crescentes; com suspeita de necrose cortical extensa; nas doenças sistêmicas evoluindo com IRA; na suspeita de NIA na IRA de causa incerta ou de estabelecimento progressivo; na IRA em que haja sinalizadores extra-renais como anemia hemolítica, artrites, hipercalcemia, dores ósseas, reações a drogas, manifestações cutâneas e respiratórias; em que a recuperação seja atipicamente demorada ou em que haja sinais de nefropatia usualmente ausentes na IRA por NTIA (edemas, proteinúria excessiva, hematúria e hipertensão arterial), ficando a HAM recentemente instalada como uma indicação possível.

Procuramos, entre os 48 casos incluídos neste trabalho, analisar quais auferiram real benefício, com resultado efetivo e eficaz no correr da observação clínica, que fosse atribuído às informações do estudo histopatológico renal; quer pelo oferecimento do diagnóstico, quer pela adoção de conduta ou medidas terapêuticas específicas, quer por deixarem de ser expostos a atos ou medicamentos que pudessem

trazer morbidade adicional. A discussão pormenorizada destes aspectos está em outra publicação⁵⁰⁴, mas os resultados estão sumarizados na figura 4.1 (citado anteriormente), percebendo-se que 43,8% dos 57 casos de IRA causada pelas doenças em estudo, ou seja 52% dos 48 pacientes biopsiados, usufruíram claro benefício eficaz.

Em termos gerais, para o exercício positivo nos resultados, a biópsia renal amparou os 48 pacientes, estadiando o grau de injúria renal instalada; socorreu 20 pacientes, elucidando a natureza das lesões; apoiou 41 doentes, certificando as previsões clínicas confirmativamente; ofereceu elementos diagnósticos na IRA de 18 pacientes, havendo particularmente contribuído no curso clínico de cinco ao oferecer elementos diagnósticos, novos ou acessórios, exclusivamente identificados pela biópsia renal como está indicado na tabela 4.2 (por ex. Figs. 4.4 e 4.18). Estes dados podem ser comparados com os de Cases e cols.⁵², que realizaram a biópsia renal de 41 pacientes com IRA: apenas um apresentou complicação, a biópsia renal confirmou a impressão clínica na metade dos casos e as informações oferecidas pelos dados clínicos nos restantes repercutiram no tratamento e no prognóstico. Assim os resultados finais favoráveis em cerca da metade dos casos em nossa série não são melhores do que os 20% referidos por Mustonem e cols.²⁴³, pois estes realizaram a biópsia renal numa série não selecionada. Em nossa série o diagnóstico clínico, genericamente, concordou com a biópsia renal em cerca de 80% mas em cerca de 20% a entidade nosológica causal foi evidenciada pela biópsia renal. Com relação aos casos de LES, embora o diagnóstico nosológico fosse conhecido antecipadamente, a biópsia renal teve valor esclarecedor e estadiador; como no caso a questão não se restringe a estabelecer o diagnóstico, senão a atuar no tratamento visando ao prognóstico, não nos parece caber a alegação de que a biópsia renal não guarde valor, embora tal seja argüível^{127, 359} nas séries de LES estável. Do mesmo modo, na IRA das GN agudas, em que no nosso caso a biópsia renal forneceu o diagnóstico específico em 5/17 casos (por ex. Fig. 4.30), sem tocar no seu valor estadiador e no da rebiópsia.

Na série completa, entre os 62 pacientes biopsiados, houve ainda algumas outras informações valiosas da biópsia renal como o diagnóstico de mieloma múltiplo em um caso, a exemplo do que é descrito^{72, 245}, e de intoxicação por mercúrio em outro, quando a hipótese clínica era de glomerulonefrite crescênica. Não concordamos pois com a assertiva²⁶³ de que biópsia renal não traga ajustamentos ao tratamento da IRA. Provavelmente não traga aditivo ao diagnóstico da IRA por NTA ou NTIA, mas reserva-se certamente a entre 10 e 22% dos casos^{32, 42, 132, 281, 282, 350, 362} que perfazem o rol das indicações mencionadas acima, quando estabelece, confirma ou apropria o diagnóstico, dirige quanto ao prognóstico, além de sugerir e influir no tratamento sem carrear morbidade adicional⁴⁵. A mortalidade, na IRA

por glomerulopatias, nefrite intersticial aguda ou doença em pequenos vasos, foi reduzida nesta série, na fase de IRA instalada: apenas 9/57 pacientes (15,7%). No entanto, como se vê na tabela 4.2, entre aqueles pacientes com IRA devida aos diversos tipos de GN aguda e doença vascular por HAM (A), cerca de um terço requeria suporte dialítico da função renal após dois anos decorridos do episódio de IRA. Isto indica a necessidade de aperfeiçoar os métodos de diagnóstico e de tratamento nestas condições clínicas para lograr melhor prognóstico.

... cela signifie que l'observation est le point d'appui de l'esprit qui raisonne, et l'expérience le point d'appui de l'esprit qui conduit, ou mieux encore le fruit d'un raisonnement jusque appliqué à l'interprétation des faits

Claude Bernard, 1865.

(Introduction à l'étude de la Médecine Experimentale)

O autor agradece aos colegas dos Setores de Nefrologia dos Hospitais do Andaraí (INAMPS-RJ) e Universitário Gafreé-Guinle (Clínica Médica III — UNI-RIO) pelo cuidado aos pacientes, objeto deste trabalho. Os estudos histopatológicos foram realizados na Disciplina de Anatomia Patológica da EMC (UNI-RIO) (Profs. Francisco Fialho e C.A. Basílio de Oliveira) e no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital do Andaraí (Chefe Dr. Evandro de Toledo Piza.)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABDU, N.I., WALL, H., LINDSAY, J.F., HALSEY, J.F. & SUZUKI, T. — Network theory in autoimmunity, *J. Clin. Invest.* 67:1297, 1981.
2. ADELMAN, R.D. & RUSSO, J. — Malignant hypertension: Recovery of renal function after treatment with antihypertensive medication and hemodialysis, *J. Pediatr.* 98:766, 1981.
3. AGISHI, T. — Therapeutic membrane plasmapheresis, *Artif. Organs.* 11:275, 1987.
4. AGUS, D., MANN, R., CLAYMAN, R., KELLY, C., MICHAUD, L., COHN, D. & NELSON, E. G. — The effects of daily cyclophosphamide administration on the development and extent of primary experimental interstitial nephritis in the rat, *Kidney Int.* 29:635, 1986.
5. AHMED, M.E.K., WALKER, J.M., BEEVERS, D.G. & BEEVERS, M. — Lack of difference between malignant and accelerated hypertension, *Br. Med. J.* 292:235, 1986.
6. AJZEN, H., LIMA, M.C.C., STELLA, S.R. & RAMOS, O.L. — Hipertensão maligna, *Ars Curandi* 4:86, 1971.
7. ALQUIER, P., DENIS, J. & ARCHARD, J. — Insuffisance rénale algue à la rifampicine (lettre), *Noiuv. Presse Med.* 6:653, 1977.
8. ANAND, D.K., NORTHWAY, J.D. & CRUSSI, F.G. — Acute renal failure in newborn infants, *J. Pediatr.* 92:985, 1978.
9. ANDERSON, R.J., LINAS, S.L., BERNIS, A.L., HENRICH, W.L., MILLER, T.R., GABOW, P.A. & SCHRIER, R.W. — Nonoliguric acute renal failure, *N. Engl. J. Med.* 296:1134, 1977.
10. ANDERSON, S., MEYER, T.W., RENNKE, H.G. & BRENNER, B.M. — Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass, *J. Clin. Invest.* 76:612, 1985.

11. ANDREESEN, R. & ATKINS, R.C. — Expression of macrophage differentiation antigens on human mesangial cells, *Kidney Int.* 30:613, 1986.
12. AOYAGI, T., KUNIMOTO, S. & MORISHIMA, U. — Effect of pepstatin on acid proteases, *J. Antibiot. (Tokyo)* 24:687, 1971.
13. APPEL, G.B., SILVA, F.G., PIRANI, C.L., MELTZER, J.I. & ESTES, D. — Renal involvement in systemic lupus erythematosus, *Medicine* 57:371, 1978.
14. APPEL, G.B. — A decade of penicillin-related acute interstitial nephritis. More questions than answers, *Clin. Nephrol.* 13:151, 1980.
15. APPEL, G.B. & KUNIS, C.L. — Acute tubulo interstitial nephritis, chapter 6. In Cotran, R.S., Brenner, B.M. & Stein, J.H.: *Tubulointerstitial nephropathies*, contemporary Issues in Nephrology, Edinburgh, Churchill, Livingstone, 1983, vol. 10, p. 151.
16. ATKINS, R.C., HOLDSWORTH, S.R., GLASGOW, E.F. & MATTHEWS, F.E. — The macrophage in human rapidly progressive glomerulonephritis, *Lancet* 1:830, 1976.
17. ATKINS, R.C., HOLDSWORTH, S.R., HANCOCK, W.W., THOMSON, N.M. & GLASGOW, E.F. — Cellular immune mechanisms in human glomerulonephritis. The role of mononuclear leukocytes, *Springer Semin. Immunopathol.* 5:269, 1982.
18. ATKINS, R.C., HOOKE, D.H. & HANCOCK, W.W. — Analysis of glomerular leukocyte infiltration in human glomerulonephritis by monoclonal antibodies, *Kidney Int.* 23:192, 1983.
19. AUSTIN III, H.A., MUENZ, L.R., JOYCE, K.M., ANTONOVYCH, T.T. & BALOW, J.E. — Diffuse proliferative lupus nephritis: Identification of specific pathologic features affecting renal outcome, *Kidney Int.* 25:689, 1984.
20. AUSTIN III, H.A., KLIPPEL, J.H. & BALOW, J.E. — Therapy of lupus nephritis: Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs, *N. Engl. J. Med.* 314:614, 1986.
21. BACANI, R.A., VELASQUEZ, F., KANTER, A., PIRANI, C.L. & POLLACK, V.E. — Rapidly progressive (nons-treptococcal) glomerulonephritis, *Ann. Intern. Med.* 69:463, 1968.
22. BACH, F.J. & CHATENOU, L. — Immunologic problems and perspectives in the therapeutic use of monoclonal antibodies in nephrology, *Adv. Nephrol.* 14:365, 1985.
23. BAKER, R.L.I., CATTTEL, I.K., FRY, F. & MALLISON, W.J. — Acute renal failure due to bacterial pyelonephritis, *Q.J. Med.* 192:603, 1979.
24. BAKIR, A.A., BAZILINSKI, N. & DUNEA, G. — Transient and sustained recovery form renal shutdown in accelerated hypertension, *Am. J. Med.* 80:172, 1986.
25. BAKIR, A.A. — Comunicação pessoal.
26. BALDWIN, D.S., GLUCK, M.C., SCHACHT, R.G. & GALLO, G. — The long-term course of poststreptococcal glomerulonephritis, *Ann. Intern. Med.* 80:342, 1974.
27. BALDWIN, D.S., GLUCK, M.C., LOWENSTEIN, J. & GALLO, G. — Lupus nephritis. Clinical course as related to morphologic norms and their transitions, *Am. J. Med.* 62:12, 1977.
28. BALDWIN, D.S., NEUGARTEN, J., FEISSER, H.D., GLUCK, M. & SPINOWITZ, B. — The existence of a protracted course in crescentic glomerulonephritis, *Kidney Int.* 31:790, 1987.
29. BALOW, J.E. (Moderator) — N.I.H. Conference: Lupus Nephritis, *Ann. Intern. Med.* 106:79, 1979.
30. BARBIANO di BELGIOJOSO, G., IMBASCIALI, E., DI RANTE, A., TARANTINO, A. & CASE, N. — La glomerulonefrite proliferativa extracapillare, studio clinico e istologico di 53 casi, *Minerva Nefrol.* 22:45, 1975.
31. BARRON, K.S., PERSON, D.A., BREWER, J.R., E.J. & ROBINSON, A.M. — Pulse steroid therapy in children with diffuse proliferative lupus nephritis, *Clin. Res.* 29:786a, 1981.
32. BASTL, C.P., RUDNICK, M.R., & NARINS, R.C. — Diagnostic approaches to acute renal failure, In: Brenner, B.M. & Steins, J.H.: *Acute renal failure*, Contemporary Issues in Nephrology, Edinburgh, Churchill Livingstone, 1980, vol 6, p. 17.
33. BAUD, L., SRAER, J., DELARUE, F., BENS, M., JALOUINE, F., SCHLONDORF, D., ARDAILLOU, R. & SRAER, J.D. — Lypooxygenase products mediate the attachment of rat macrophage to glomeruli in vitro, *Kidney Int.* 27:855, 1985.
34. BECHGAARD, D.P. — The natural history of benign hypertension, In: Bock, K.D. & Cottier, P.T.: *Essential Hypertension: an International Symposium*, Berlin, Springer-Verlag, 1960, p. 198.
35. BEIRNE, J.G., WAGNILK, J.P., ZIMMERMAN, S.W., MACKEN, P.D. & BURKHOLDER, P.M. — Idiopathic crescentic glomerulonephritis, *Medicine* 56:349, 1977.
36. BOELAERT, J., MOREL-MAROGER, I. & MERY, J.P. — Renal failure in lupus nephritis, *Adv. Nephrol.* 4:249, 1974.
37. BOLTON, W.K. & COUSER, V.G. — Intravenous pulse methylprednisolone therapy of acute crescentic rapidly progressive glomerulonephritis, *Am. J. Med.* 66:495, 1979.
38. BOLTON, W.K. — Pulse methylprednisolone therapy of rapidly progressive glomerulonephritis. In Schreiner, G.: *Controversies in nephrology*, Washington D.C. Georgetown Univ. Nephrol. Div., 1981, vol. 3, p. 213.
39. BOLTON, W.K. & STURGILL, B.C. — Pulse methylprednisolone therapy of rapidly progressive glomerulonephritis, *Kidney Int.* 29:180, 1986.
40. BOLTON, W.K. & STURGILL, B.O. — Pulse methylprednisolone therapy of acute crescentic and proliferative rapidly progressive glomerulonephritis. Abstracts, X Internat. Congr. Nephrol., London, 1987, p. 52.
41. BOLTON, W.K., INNES, D.J., STURGILL, B.C. & KAISER, D.L. — T cells and macrophages in rapidly progressive glomerulonephritis: Clinicopathologic correlations, *Kidney Int.* 32:869, 1987.
42. BONOMINI, V., MIOLI, V., ALBERTAZZI, A. & VANGELISTA, A. — Osservazioni clinico-funzionali-nefropatologiche sugli esiti a distanza della insufficienza renale acuta su base prevalentemente glomerulare, *Minerva Nefrol.* 17:27, 1970.
43. BONOMINI, V., STEFANI, S. & VANGELISTA, A. — Long-term patient and renal prognosis in acute renal failure, *Nephron* 36:169, 1984.
44. BONOMINI, V., VANGELISTA, A., FRASCA, G.M., NANNI-COSTA, A. & BORGNO, L.C. — Effect of plasmapheresis on cellular immunity abnormalities in patients with S.L.E., *Clin. Nephrol.* 22:121, 1984.
- 44a. BONOMINI, V., VANGELISTA, A. & FRASCA, G.M. — A antithrombotic agent in the treatment of acute renal failure due to hemolytic-uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura, *Nephron* 37:144, 1984.

45. BORDER, W.A., LEHMAN, D.H., EGAN, J.D., SASS, H.J., GOLDE, J.E. & WILSON, C.B. — Antitubular basement membrane antibodies in methicillin nephritis, *N. Engl. J. Med.* 291:381, 1979.
46. BOUCHER, A., DROZ, D., ADAFER, E. & NÖEL, L.H. — Characterization of mononuclear cells subsets in renal cellular interstitial infiltrates, *Kidney Int.* 29: 1043, 1986.
47. BRASS, H., LAPP, H. & HEINTZ, R. — Akute interstielle Nephritis-mögliche Ursache eines akuten Nierenversagens, *Dtsch. Med. Wochenschr.* 99:2335, 1974.
48. BRENNER, B.M. & HUMES, D.H. — Mechanic of glomerular ultrafiltration, *N. Engl. J. Med.* 297:148, 1977.
49. BRETJENS, J.R., SEPULVEDA, M., BALIAH, T., BRENTZEL, C., ERLANGER, B.F., ELWOOD, C., MONTES, M., HSU, K.C. & ANDRES, G.A. — Interstitial immune-complex nephritis in patients with systemic lupus erythematosus, *Kidney Int.* 7:342, 1975.
50. BREZIS, M., ROSEN, S., SILVA, P. & EPSTEIN, F.H. — Renal ischemia: A new perspective, *Kidney Int.* 26:375, 1984.
51. BRIGGS, W.A., JOHNSON, J.P. & TEICHMAN, S. — Antiglomerular basement membrane antibody-mediated glomerulonephritis and Goodpasture syndrome, *Medicine* 58:348, 1979.
52. BROWN, C.B., TURNER, D., OGG, C.S., WILSON, D., CAMERON, J.S., CHANTLER, C. & GILL, D. — Combined immunosuppression and anticoagulants in rapidly progressive glomerulonephritis, *Lancet* 2:1166, 1974.
53. BURDETTE, S. & SCHWARTZ, R. — Current Concepts: Immunology: Idiotype and Antiidiotype Networks, *N. Engl. J. Med.* 317:219, 1987.
54. BURKHOLDER, P.M. — Ultrastructural demonstration of injury and perforation of glomerular capillary basement membrane in acute proliferative glomerulonephritis, *Am. J. Pathol.* 56:251, 1969.
55. CAMERON, J.S. & OGG, C.S. — Rapidly progressive glomerulonephritis with extensive crescents. In: Kincaid-Smith, P., Matthew, T.H. & Lovell-Becker, E. *Glomerulonephritis: morphology, natural history and treatment*, New York, J. Wiley & Sons, 1973, vol 2, p. 735.
56. CAMERON, J.S. — Natural history of glomerulonephritis. In: Black, D. & Jones, N.K. *Renal disease* 4th ed., Oxford, Brakwell, 1979, p. 329.
57. CAMERON, J.S. — The natural history of glomerulonephritis. In: Kincaid-Smith, P., D'Apice, A.J.F. & Atkins, R.C. *Progress in glomerulonephritis*, New York, Wiley Med. Publ., 1979, p. 1.
58. CAMERON, J.S., TURNER, D.R., OGG, C.S., WILLIAMS, D.G., LESSOF, M.H., CHANTLER, C. & LEIBOWITZ, S. — Systemic Lupus with nephritis: A long-term study, *Q. J. Med.* 189, 1, 1979.
59. CAMPBELL, D.J. & HABENER, J.F. — Angiotensinogen gene is expressed and differentially regulated in multiple tissues of the rat, *J. Clin. Invest.* 78:31, 1986.
60. CAMPBELL, D.J. — Circulating and tissue angiotensin systems, *J. Clin. Invest.* 79:1, 1987.
61. CANNON, P.J., HASSAR, M., CASE, D.B., CASSARELA, W.J., SOMMERS, S.C. & LE ROY, E.C. — The relationship of hypertension and renal failure in scleroderma (progressive systemic sclerosis) to structural and functional abnormalities of the renal cortical circulation, *Medicine* 53:1, 1974.
62. CASES, A., MONTOLIU, J., DARNELL, A. & REVENT, L. — Renal biopsy in acute renal failure, Abstracts, X Internat. Congr. Nephrol., London, 1987, p. 53.
63. CATHCART, E.S., SCHEINBERG, M.A., IDELSON, B.A. & COUSER, W. — Beneficial effects of methylprednisolone pulse therapy in diffuse lupus nephritis, *Lancet* 1:163, 1976.
64. CATTEL, V. & JAMIESON, S.L. — The origin of glomerular crescents in experimental nephrotoxic serum nephritis in the rabbit, *Lab. Invest.* 39:584, 1978.
65. CHAN, W.C., O' MAHONEY, M.G., YU, D.Y.C. & YU, R.Y.U. — Renal failure during intermittent rifampicin therapy, *Tubercle* 56:191, 1975.
66. CHEVET, D., LEROUX-ROBERT, C., MOREL-MAROGER, L., CARTIER, F. & RICHET, G. — L'insuffisance rénale initiale des glomerulonephritis endocapillaires proliferatives diffuses aigues de l'adulte, *Ann. Med. Interne* 124:771, 1973.
67. CHURG, J., MORITA, J. & SUZUKI, Y. — Glomerulonephritis with fibrin and crescent formation. In: Kincaid-Smith, P., Matthew, T.H. & Lovell-Becker, E. *Glomerulonephritis: morphology, natural history, and treatment*, New York, J. Wiley & Sons, 1973, vol. 2, p. 677.
68. CLARCK, W.J., LEWIS, M.L. & CAMERON, J.S. — Intrarenal platelet consumption in the diffuse proliferative nephritis of systemic lupus erythematosus, *Clin. Sci.* 49:247, 1975.
69. CLARCK, W.F., LINDSAY, R.M. & CATTRAN, D.C. — Monthly plasmapheresis for systemic lupus erythematosus with diffuse proliferative glomerulonephritis. A pilot study, *Can. Med. Assoc. J.* 125:171, 1981.
70. COCHRANE, C.C., UNANUE, E.R. & DIXON, F.J. — A role of polymorphonuclear leukocytes and complement in nephrotoxic nephritis, *J. Exp. Med.* 122:99, 1965.
71. COHEN, A.H., BORDER, W.A., SHANKEL, E. & GLASSOCK, R. — Crescentic glomerulonephritis: immune versus nonimmune pathogenesis, *Am. J. Nephrol.* 1:78, 1981.
72. COHEN, D.G., SHERMAN, W.H., OSSERMAN, E.F. & APPEL, G.B. — Acute renal failure in patients with multiple myeloma, *Am. J. Med.* 76:247, 1983.
73. COLE, B.R., BROCKLEBANK, J.T., KIENSTRA R.A., KISSANE, J.M. & ROBSON, A.N. — "Pulse" methylprednisolone therapy in the treatment of severe glomerulonephritis, *J. Pediatr.* 88:307, 1976.
74. COLE, E.H., SCHULMAN, J., UROWITZ, M., KEYSTONE, E., WILLIAMS, C. & LEVY, G.A. — Monocyte procoagulant activity in glomerulonephritis associated with systemic lupus erythematosus, *J. Clin. Invest.* 75:861, 1985.
75. CONTÉ, J., MIGNON-CONTÉ, M. & SUC, J.M. — Réflexions critiques sur le traitement de la néphropathie lupique. Étude comparée de l'action des corticoïdes, de l'association indométhacine-antipaludéens de synthèse, et de l'héparine, *J. Urol. (Paris)* 79:333, 1973.
76. CONTÉ, F., MERONI, M. & BATTINI, G. — Plasma exchange in acute renal failure due to postpartum hemolytic-uremic syndrome, Abstracts, X Internat. Congr. Nephrol., London, 1987, p. 94.
77. COTRAN, R.S. — Interstitial nephritis. In Churg, J., Spargo, B.H., Mostofi, F.K. & Abbel, M.R. *Kidney disease: Present status*, Baltimore, Williams & Wilkins, 1979, p. 254.

78. COPLON, N.S., DISKIN, C.J., PETERSEN, J. & SWENSON, R.S. — The long-term clinical course of systemic lupus erythematosus in end-stage renal disease, *N. Engl. J. Med.* 308, 186, 1983.
79. CORDINGLEY, F.T., JONES, N.F., WING, A.J. & HILTON, P.J. — Reversible renal failure in malignant hypertension, *Clin. Nephrol.* 14:98, 1980.
80. CORREIA, P., CAMERON, J.S., OGG, C.S., WILLIAMS, D.G., BEWICK, M. & HICKS, J.A. — End stage renal failure in systemic lupus erythematosus with nephritis, *Clin. Nephrol.* 22:293, 1984.
81. CORVOL, P. & MÈNARD, J. — From the renin gene to renin inhibitors, *Adv. Nephrol.* 16:17, 1987.
82. COUSER, W.C. — Idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis (Editorial Review), *Am. J. Med.* 2:57, 1982.
83. COUSER, W.G., SALANT, D.J., ADLER, S., BERNARD, D.B. & STIMANT, M.M. — Acute renal failure associated with renal vascular disease, vasculitis, glomerulonephritis, and nephrotic syndrome. In Brenner, B. M. & Lazarus, J.M.: *Acute renal failure*, Philadelphia, Saunders, 1983, p. 333.
84. COUSER, W.G., BAKER, P.J. & ADLER, S. — Complement and the direct mediation of immune glomerular injury: A new perspective, *Kidney Int.* 28:879, 1986.
85. CUNNINGHAM, E., PROVOST, E., BRENTJENS, J., REICHLIN, M. & VENUTO, R.C. — Acute renal failure secondary to interstitial lupus nephritis, *Arch. Intern. Med.* 138:1560, 1978.
86. CURT, C.A., KALDANY, A., WHITLEY, L.C., CROSSON, A.W., ROLLA, A., MERINO, M.J. & D'ELIA, J.A. — Reversible rapidly progressive renal failure with nephrotic syndrome due to fenpropofol calcium, *Ann. Intern. Med.* 92:72, 1980.
87. CUTLER, S.J. & EDERER, F. — Maximum utilization of the life table method in analyzing survival, *J. Chron. Dis.* 8:699, 1958.
88. CYBULSKY, A.V., RENNKE, H.G., FEINTZEIG, I.D. & SALANT, D.J. — Complement induced glomerular epithelial cell injury, *J. Clin. Invest.* 77:1097, 1986.
89. DAFFUS, P., PARBTANI, A. & FRAMPTON, C. — Intraglomerular localization of platelet related antigens, platelet factor 4 and thromboglobulin in glomerulonephritis, *Clin. Nephrol.* 17:288, 1982.
90. D'AGATI, V.D., APPEL, G.B., ESTES, D., KNOWLWES, D.M. & PIRANI, C.L. — Monoclonal antibody identification of infiltrating mononuclear leukocytes in lupus nephritis, *Kidney Int.* 30:573, 1986.
91. D'ANGELO, W. — Comunicação pessoal, in Ref. 347.
92. DAS, G.C. & SAHOO, R.N. — Incidence and prognosis of acute renal failure following endocapillary glomerulonephritis, Abstracts, X Internat. Congr. Nephrol, London, 1987, p. 456.
93. DAVIDSON, A.M., THOMSON, D., McDONALD, M.K., UTILEY, W.S. & ROBSON, J.S. — The role of the mesangial cells in proliferative glomerulonephritis, *J. Clin. Pathol.* 26:198, 1973.
94. DE BERMUDEZ, L. & HAYSLETT, J. — Effect of methylprednisolone on renal functions and the zonal distribution of blood flow in the rat, *Circ. Res.* 31:44, 1972.
95. DE CLAVIERE, M., CAZAUBON, C. & LACOUR, C. — In vitro and in vivo inhibition of human and primate renin by a new potent renin inhibitor; SR 42128, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 7(suppl.4): S 58, 1985.
96. DE LONG, R. — Monoclonal antibodies (letter), *N. Engl. J. Med.* 305:768, 1981.
97. DEMING, Q.B., DALY, M.M. & WOLINSKY, H. — Hypertension: A precursor of atherosclerosis, In: *Hypertension and management*, New York, Grune & Stratton, 1973.
98. DESMOND, J.W. — Methoxyfluorane nephrotoxicity, *Canad. Anaesth. Soc. J.* 21:294, 1974.
99. DI CORLETTI, P.E. & de la MOTTE, C.A. — Characterization of the adhesion of the human monocytic cell line U 937 to cultured endothelial cells, *J. Clin. Invest.* 75:1153, 1985.
100. DI PAOLO, N. & FACCINI, C. — Aspetti clinici dell'insufficienza renale acuta con particolare riguardo all'ipertensione post-partum, *Minerva ginecol.* 34:283, 1982.
101. DICHOSO, C.C., MINUTH, A.N.W. & EKNOYAN, G. — Malignant hypertension: Recovery of renal function after renal allograft failure, *Arch. Intern. Med.* 135:300, 1975.
102. DITLOVE, J., WEIDMAN, P., BERSTEIN, M. & MASSRY, S.G. — Methicillin nephritis, *Medicine* 56:483, 1977.
103. DIXON, A.J., WINEARLS, C.G. & DUNNILL, M.S. — Interstitial nephritis, *J. Clin. Pathol.* 34:616, 1981.
104. DOLLERY, C.T. — Treatment of malignant hypertension, *Mod. Treatm.* 3:39, 1966.
105. DONADIO Jr, J.V., ANDERSON, C.F. & MITCHELL III, J.C. — Membranoproliferative glomerulonephritis: A prospective clinical trial of platelet inhibitor therapy, *N. Engl. J. Med.* 310:1421, 1984.
106. DONADIO Jr, J.V., HOLLEY, K.E., FERGUSON, R.H. & LISTRUP, D.M. — Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide, *N. Engl. J. Med.* 299:1151, 1978.
107. DOSA, S., CAIRNS, S.A. & LAWLER, W. — The treatment of lupus nephritis by methylprednisolone pulse therapy, *Postgrad. Med. J.* 54:628, 1978.
108. DOSEKUN, A.K., POLLACK, V.E. & GLAS-GREENWALT, P. — Ancrod in systemic lupus erythematosus with thrombosis. Clinical and fibrinolysis effects, *Arch. Intern. Med.* 144:37, 1984.
109. DUJOVNE, I., POLLACK, V.E., PIRANI, L.C. & DILLARD, M.G. — The distribution and character of glomerular deposits in systemic lupus erythematosus, *Kidney Int.* 2:33, 1973.
110. DRINOVEC, J., PONIKVAR, R., KANDUS, A., KVEDER, R., BREN, A., BENEDIK, M. & MOČVNIK, A. — Evaluation of the role of plasma exchange in the management of glomerulonephritis, *Artif. Organs* 10:73, 1986.
111. DUVIC, M., STEINBERG, A.D. & KLASSEN, L.W. — Effect of anti-estrogen, Nafoxidine, on NZB/W autoimmune disease, *Arthritis Rheum.* 21:414, 1978.
112. EKNOYAN, G. & SIEGEL, M.G. — Recovery from azotemia due to malignant hypertension, *JAMA* 215:1122, 1971.
113. ELDREDJE, C. & WIGGINS, R.C. — T cells in the glomerular, periglomerular region and around venules early in crescentic nephritis in the rabbit. Evidence of glomerulo-interstitial signals, *Kidney Int.* 31:318, 1987.
114. ELFENBEIN, I.B., BALUARTE, H.J., CUBILLAS-ROJAS, T.M., GRUSKIN, A.B., COTE, M. & CORNFIELD, D. — Quantitative morphometry of glomerulonephritis with crescents, *Lab. Invest.* 32:56, 1975.
115. EPSTEIN, F.H. & McCLUSKEY, R.I. — Systemic lupus erythematosus with renal failure and unusual urinary findings, *N. Engl. J. Med.* 294:100, 1976.

116. EPSTEIN, A., GREENBERG, A., DIAMOND, B. & GRAYZEL, A.I. — Suppression of anti-DNA antibody synthesis in vitro by a cross-reactive antiidiotypic antibody, *J. Clin. Invest.* 79:997, 1987.
117. ESSANI, K., SATOH, J., PRABHAKER, S., McCLINTOCK, R. & NOTKINS, A.L. — Anti-idiotypic antibodies against a human multiple organ-reactive autoantibody, *J. Clin. Invest.* 75:1649, 1985.
- 117a. EULER, H.H., SCHROEDER, O., GUTSCHMIDT, H.J., DREWS, J. & LOFFLER, H. — The synchronization concept of plasmapheresis with pulse cyclophosphamide. Application in vasculitides and SLE, *Artif. Organs* 11:345, 1987.
118. FAIERMAN, D., ROSS, F.A. & STECKLER, S.G. — Typhoid fever complicated by hepatitis, nephritis and thrombocytopenia, *IAMA* 221:60, 1972.
119. FAUCI, A., DALE, D. & BALOW, J. — Glucocorticosteroid therapy: Mechanisms of action and clinical considerations, *Ann. Intern. Med.* 84:304, 1976.
120. FERRARIO, F., KOURILSKY, D. & MOREL-MAROGER, L. — Acute endocapillary glomerulonephritis in adults. A histologic and clinical comparison between patients with and without initial acute renal failure, *Clin. Nephrol.* 19:17, 1983.
121. FERRIS, T.F. (principal discussant) — Postpartum renal insufficiency, *Kidney Int.* 14:383, 1978.
122. FESSEL, L.W.J. — Megadose corticosteroid therapy in systemic lupus erythematosus, *J. Rheumatol.* 7:486, 1980.
123. FILLIT, H.M. & ZABRISKIE, J.B. — Cellular immunity in glomerulonephritis, *Am. J. Pathol.* 109:227, 1982.
124. FORLAND, M., JONES, R.E., EASTERLING, R.E. & FORRESTER, R.H. — Clinical and renal biopsy observations in oliguric glomerulonephritis, *J. Chronic Dis.* 19:163, 1966.
125. FRIEDLANDER, M.M., RUBINGER, D. & PUPOVTZER, M.M. — Improved renal function in patients with primary renal disease after control of severe hypertension, *Am. J. Nephrol.* 2:12, 1982.
126. FRIEDMAN, A. & KINCAID-SMITH, P. — Arteritis with impaired renal function. In Kincaid-Smith, P., Matthew, T.H. & Lovell Becker, E.: *Glomerulonephritis morphology, natural history and treatment*, New York, J. Wiley & Sons, 1973, vol 2, p. 1047.
127. FRIES, J.F., PORTA, J. & LIANG, M.H. — Marginal benefit of renal biopsy in systemic lupus erythematosus, *Arch. Intern. Med.* 138:1336, 1978.
128. FROMMER, P., ULDALL, R., W.A. & DEREBER, G.A. — A case of acute interstitial nephritis successfully treated after delayed diagnosis, *Can. Med. Assoc. J.* 121:585, 1979.
129. FUGII, K., HIKI, Y., TATENO, S. & KABAYASHI, Y. — Quantitative analysis of interstitial alterations in systemic lupus erythematosus, Abstracts, X Internat. Congr. Nephrol., London, 1987, p. 379.
130. GALEN, F.X., DEVAUX, C., ATLAS, S., GUYENNE, T., MENARD, J., CORVOL, P., SIMON, D., CAZAUBON, C., RICHER, P., BADOUILLE, G., RICAUD, J.P., GROS, P. & PAU, B. — New monoclonal antibodies directed against human renin, *J. Clin. Invest.* 74:723, 1984.
131. GALPIN, J.E., SHINABERGER, J.H., STANLEY, T.M., BLUMENKRANTZ, M.J., BAYER, A.S., FRIEDMAN, G.S., MONTGOMERIE, J.Z., GUZE, L.B., COBURN, J.W. & GLASSOCK, R.J. — Acute interstitial nephritis due to methicillin, *Am. J. Med.* 65:756, 1978.
132. GENEVAL, D., DANIEL, F., L'HOSTE, S. & BULHARD, B. — Problèmes diagnostiques et thérapeutiques au cours de l'insuffisance rénale aiguë, *Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker*, 1976, p. 304.
133. GELFAND, M.C., SCHUR, P.H., AROFSKY, R. & STEINBERG, A.D. — Therapeutic studies on NZB/W mice, *Arthritis Rheum.* 19:43, 1976.
134. GELFAND, M.C., GREEN, I., SHIN, M. & FRANK, M. — Immune complex receptors in the renal interstitium, *Kidney Int.* 12:512, 1978.
135. GILBERT, D.N., GOURLEY, R., D'AGOSTINO, A., GOODNIGHT, S.H. & WORTHEN, H. — Interstitial nephritis due to methicillin, penicillin and ampicillin, *Ann. Allergy* 28:378, 1970.
136. GLASSOCK, R. — A clinical and immunopathologic dissection of rapidly progressive glomerulonephritis, *Nephron* 22:53, 1981.
137. GLASSOCK, R. & GOLDSTEIN, D.A. — Glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus (Nephrology consultant), *Am. J. Nephrol.* 1:53, 1981.
138. GLASSOCK, R.J., ADLER, S.G., WARD, H.J. & COHEN, H.A. — Primary Glomerular Diseases, In Brenner, B.M. & Rector Jr., F.C.: *The kidney*, 3rd., Philadelphia, Saunders, 1986, p. 929.
139. GLASSOCK, R.J., COHEN, H.A., ADLER, S.G. & WARD, H.J. — Secondary Glomerular Diseases, In Brenner, B.M. & Rector Jr., F.C.: *The kidney*, 3rd., Philadelphia, Saunders, 1986, p. 1014.
140. GOCKEN, M. & YUNIS, E. — Fibrinogen as part of the platelet structure, *Nature* 200:590, 1963.
141. GOLDRING, W. & CHASIS, H. — Hypertension and hypertensive disease, New York, Commonwealth Fund, 1944.
142. GOMES, M.E.N., CAMPOS, S.A.F. & SANTOS, O.R. — Glomerulonefrite mesangiocapilar: estudo clinicopatológico, VI Congr. Latinoamericano Nefrol., Rio de Janeiro, Soc. Bras. Nefrol., 1985, n° 68.
143. GRUNFELD, J.P., GANEVAL, D. & BOURNERIAS, F. — Acute renal failure in pregnancy, *Kidney Int.* 18:179, 1980.
144. GUDBRANDSSON, T., HANSSON, L., HERLITZ, H. & ANDRÉN, L. — Malignant hypertension: improving prognosis in a rare disease, *Acta Med. Scand.* 206:495, 1979.
145. GUERIN, C., GOUTHIER, R., GENIN, C. & BERTHOUX, F.C. — Long term prognosis in malignant or accelerated hypertension, Abstracts, X Internat. Congr. Nephrol., London, 1987, p. 280.
146. GURLAND, H.J., LYSAGHT, M.J. & SAMTLEBEN, W. — Immunomodulation: clinical aspects, *Artif. Organs* 10:122, 1986.
147. HABERSETZER, R., SAMTLEBEN, W., BLUMENSTEIN, M.P. & GURLAND, H.J. — Plasma exchange in SLE, *Int. J. Artif. Org. Suppl.* 6:39, 1983.
148. HANCOCK, N.W. & ATKINS, R.S. — Cellular composition of crescents in human rapidly progressive glomerulonephritis identified using monoclonal antibodies, *Am. J. Nephrol.* 4:177, 1984.
149. HARRINGTON, M., KINCAID-SMITH, P. & McMICHAEL, J. — Results of treatment in malignant hypertension. A seven year experience in 94 cases, *Br. Med. J.* 2:969, 1959.
150. HARRISON, C.V., LOUGHRIDGE, L.W. & MILNE, M.D. — Acute oliguric renal failure in glomerulonephritis and polyarteritis nodosa, *Q.J. Med.* 33:39, 1964.

- 150a. HEILMAN, R.L., OXFORD, K., HOLLEY, K.E. & VELOSA, J.A. — Analysis of risk factors for patient and renal survival in crescentic glomerulonephritis, *Am. J. Kidney Dis.* 9:98, 1987.
151. HEPTINSTALL, R.H. — Pathology of the kidney, 2nd ed. Boston, Little, Brown, 1974, vol. 2, p. 601.
152. HALPERN, L., MILLIEZ, P., LAGRUE, G., FRAY, A. & MORLAND, J.C. — Protective action of heparin in experimental immune nephritis, *Nature* 205:257, 1965.
153. HERLITZ, H., GUDBRANSSON, T. & HANSSON, L. — Renal function as an indicator of prognosis in malignant essential hypertension, *Scand. J. Urol. Nephrol.* 16:51, 1982.
154. HILL, L.C. — Systemic lupus erythematosus, *Br. Med. J.* 2:726, 1957.
155. HILL, G.S. — Systemic lupus erythematosus and mixed connective disease. In: Heptinstall, R.H.: Pathology of the kidney, 3rd. ed., Boston, Little, Brown, 1983, p. 839.
156. HOGG, R.J., SAWYER, M., HECOX, K. & EIGENBRODT, E. — Carbamazepine induced acute tubulointerstitial nephritis, *J. Pediatr.* 98:830, 1981.
157. HOLDSWORTH, S.R., THOMSON, N.M., GLASGOW, E.F., DOWLING, J.P. & ATKINS, R.C. — Tissue culture of isolated glomeruli in experimental crescentic glomerulonephritis, *J. Exp. Med.* 147:98, 1978.
158. HOLDSWORTH, S.R. & TIPPING, P.G. — Macrophage induced glomerular fibrin deposition in experimental glomerulonephritis in the rabbit, *J. Clin. Invest.* 76:1376, 1985.
159. HOOKE, D.H., GEE, D.C. & ATKINS, R.C. — Leukocyte analysis using monoclonal antibodies in human glomerulonephritis, *Kidney Int.* 31:964, 1987.
160. HOOPER, K.E., WOOD, P.R. & NELSON, D.S. (Sidney): Macrophage heterogeneity, *Vox Sang.* 36:257, 1979.
161. HOSTETTER, T.H., OLSON, J.L., RENNKE, H.G., VENKATACHALAM, M.A. & BRENNER, B.M. — Increased glomerular pressure and flow: A potentially adverse response to reduced renal mass, *Clin. Res.* 27:498A, 1979.
162. HOSTETTER, T.H. & BRENNER, B.M. — Glomerular adaptations to renal injury. In: Brenner, B.M. & Stein, J.H.: *Chronic renal failure*, Contemporary Issues in Nephrology, Edinburgh, Churchill Livingstone, 1983, vol. 7, p. 1.
163. HOYER, J.H., MICHAEL, A.F. & HOYER, L.W. — Immunofluorescent localization of antihemophilic factor antigen and fibrinogen in human renal diseases, *J. Clin. Invest.* 53:1375, 1974.
164. HUSTON, D.P., WHITE, M.J., MATTIOLI, C., HUSTON, M.M. & SUKI, W.N. — Controlled trial of plasmapheresis and cyclophosphamide therapy of lupus nephritis, *Arthritis Rheum.* 26(S):33, 1983.
165. INNES, D., STURGILL, B., KAISER, D. & BOLTON, K. — T cells and macrophages in rapidly progressive glomerulonephritis: clinicopathologic correlations, *Kidney Int.* 31:204, 1987.
166. ISENBERG, D. & COLLINS, C. — Detection of cross-reactive anti-DNA antibody idiotypes on renal tissue-bound immunoglobulins from lupus patients, *J. Clin. Invest.* 76:287, 1985.
167. JACOB, L., LETY, M.A., LOUVARD, D. & BACH, J.F. — Binding of a monoclonal anti-DNA autoantibody to identical protein(s) present at the surface of several human cell types involved in lupus pathogenesis, *J. Clin. Invest.* 75:315, 1985.
168. JENNETTE, J.C. & HIPPE, C.G. — Epithelial origin of glomerular crescents documented by immunohistochemistry, *Kidney Int.* 29:278, 1986.
169. JESPERSEN, B., EIKSJAER, H. & CHRISTIANSEN, N.O. — Malignant arterial hypertension: relationship between blood pressure control and renal function, Abstracts, X Internat. Congr. Nephrol., London, 1987, p. 284.
170. JOHNSON, R.J., KLEBANOFF, S.F. & COUSER, W.G. — The myeloperoxidase-hydrogen peroxide (H_2O_2)-halide system: a new mediator of glomerulonephritis, *Kidney Int.* 29:278, 1986.
171. JOHNSON, R.T., COUSER, W.G., CHI, E.Y., ADLER, R. & KLEBANOFF, J. — New mechanism for glomerular injury. Myeloperoxidase-hydrogen peroxide-halide system, *J. Clin. Invest.* 79:1379, 1987.
172. JONES, J., VERNIER, R.L. & CUMINGS, R.H. — Evidence for a therapeutic effect of plasmapheresis in patients with systemic lupus erythematosus, *Am. J. Med.* 48:555, 1979.
173. JONES, J.V., FRASER, I.D. & BOTHAMLEY, J. — A therapeutic role for plasmapheresis in the management of acute systemic lupus erythematosus, *Plasma Ther.* 1:33, 1979.
174. JONES, N.F., WING, A.J. & HILTON, P.J. — Reversible acute renal failure in malign hypertension, *Clin. Nephrol.* 14:98, 1980.
175. KANT, K.S., POLLACK, V.E., WEISS, M.A., GLUECK, H.J., MILLER, M.A. & HESS, E.V. — Glomerular thrombosis in systemic lupus erythematosus: prevalence and significance, *Medicine* 60:71, 1981.
176. KELLEY, V.E. & IZUI, S. — Enriched lipid diet accelerates lupus nephritis in NZB/W mice. Synergistic action of immune complexes and lipid in glomerular injury, *Am. J. Pathol.* 111:288, 1983.
177. KELLY, C., MOK, H. & NEILSON, E. — Long-term cultures suppressor T cells (Ts) inhibit the induction of nephritogenic effector cells and renal damage in interstitial nephritis, *Kidney Int.* 31:324, 1987.
178. KIMBERLY, R.P., LOCKSHIN, M.P., SHERMAN, R.L., McDOUGAL, J., INMAN, R. & CHRISTIAN, C. — High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy in systemic lupus erythematosus, *Am. J. Med.* 70:817, 1981.
179. KIMBERLY, R.P., LOCKSHIN, M.P., SHERMAN, R.L., MOURADIAN, J. & SAAL, S. — Reversible "end-stage" lupus nephritis. Analysis of patients able to discontinue dialysis, *Am. J. Med.* 74:361, 1983.
180. KINCAID-SMITH, P., McMICHAEL, J. & MURPHY, E.A. — Clinical course and pathology of hypertension with papilloedema (malignant hypertension), *Q. J. Med.* 26:117, 1958.
181. KINCAID-SMITH, P. — The clinical value of renal biopsy. In: Schreiner, G.E.: *Third International Congress of Nephrology*, vol. 2, Basel, Karger, 1967, p. 178.
- 181a. KINCAID-SMITH, P., SAKER, B.M. & FAIRLEY, K.F. — Anticoagulants in "irreversible" acute renal failure, *Lancet* 2:1360, 1967.
182. KINCAID-SMITH, P. — The kidney: a clinicopathological study, Oxford, Blackwell, 1975, p. 205.
183. KLASSEN, L.W., BURDMAN, D.R. & WILLIAMS, G.W. — Ribavirin: Efficacy in the treatment of murine autoimmune disease, *Science* 195:787, 1977.
- 183a. KLEIN, H. — Apheresis and AIDS, *Artif. Organs* 11:278, 1987.
184. KLEINKNECHT, D., VANHILLE, Ph., MOREL-MARODER, L., KANFER, A., LEMAITRE, V., MERY, J.P., LAEZZE, RICH, J. & CALLARD, P. — Acute interstitial nephritis

- due to drug hypersensitivity. An up-to-date review with a report of 19 cases, *Adv. Nephrol.* 12:277, 1983.
185. KON, V., YARED, A. & ICHIKAWA, I. — Role of renal sympathetic nerves mediating hypoperfusion of renal cortical microcirculation in experimental congestive heart failure and acute extracellular volume depletion, *J. Clin. Invest.* 76:1913, 1985.
 186. LABERCKE, H.G. & BOHLE, A. — Acute interstitial nephritis: correlations between clinical and morphological findings, *Clin. Nephrol.* 14:263, 1980.
 187. LAPENAS, D., RODMAN, G.P. & CAVALLO, T. — Immunopathology of the renal vascular lesions of progressive systemic sclerosis (scleroderma), *Am. J. Pathol.* 91:243, 1978.
 188. LAWTON, W.J. — The short-term course of renal function in malignant hypertension with renal insufficiency, *Clin. Nephrol.* 17:277, 1982.
 189. LAZARUS, J.M., HAMPERS, C.L. & BENNETT, A.H. — Urgent bilateral nephrectomy for severe hypertension, *Ann. Intern. Med.* 76:733, 1972.
 190. Le ROY, E.C. & FLEISCHMANN, R.M. — The management of renal scleroderma: Experience with dialysis, nephrectomy and transplantation, *Am. J. Med.* 64:974, 1978.
 191. LEAKER, B.R., BECKER, G.J., DOWLING, J.P. & KINCAID-SMITH, P. — Rapid improvement in severe lupus glomerular lesions following intensive plasma exchange associated with immunosuppression, *Clin. Nephrol.* 25:236, 1986.
 192. LEE, T.H. & ALDERMANN, M.H. — Malignant hypertension: declining mortality rate in New York City (1985 to 1974), *N.Y. State J. Med.* 78:1389, 1978.
 193. LEE, H.A., STIRLING, G. & SHARPSTONE, P. — Acute glomerulonephritis in middle aged and elderly patients, *Br. Med. J.* 2:1361, 1966.
 194. LEHMAN, D.H., WILSON, C.B. & DIXON, F.J. — Extra-glomerular immunoglobulin deposits in human nephritis, *Am. J. Med.* 58:765, 1975.
 195. LEMIEUX, G., CURVELIER, A.A. & LEFEBVRE, R. — The clinical spectrum of renal insufficiency during acute glomerulonephritis in the adult, *Can. Med. Assoc. J.* 96:1129, 1967.
 196. LETVIN, N.L., GOLDMATCHER, V.S., RITZ, J., YETZ, J.M., SCHLOSSMAN, S.F. & LAMBERT, J.M. — In vivo administration of lymphocyte-specific monoclonal antibodies to nonhuman primates. In vivo stability of disulfide-linked immunotoxin conjugates, *J. Clin. Invest.* 77:997, 1986.
 197. LETVIN, N.L., CHALIFOUX, L.V., REIMAN, K.A., RITZ, J., SCHLOSSMAN, S.F. & LAMBERT, J.M. — In vivo administration of lymphocyte-specific monoclonal antibodies to nonhuman primates. Delivery of ribosome-inactivating proteins to spleen and lymph node T cells, *J. Clin. Invest.* 78:666, 1986.
 198. LEVINE, R.J. & BOSCHELL, B.R. — Renal involvement in progressive systemic sclerosis (scleroderma), *Ann. Intern. Med.* 52:517, 1960.
 199. LEVINSKY, N.G. & ALEXANDER, E.A. — Acute renal failure. In: Brenner, B.M. & Rector Jr., F.C.: *The kidney*, Philadelphia, Saunders, 1976, vol. 2, p. 866.
 200. LEVY, M., GUBLER, M.C. & HABIB, R. — New concepts in membranoproliferative glomerulonephritis. In: Kincaid-Smith, P., D'Apice, A.J.E. & Atkins, R.C.: *Progress in glomerulonephritis*, N. York, J. Wiley & Sons, 1979, p. 177.
 201. LEWIS, E.J. — Rapidly progressive glomerulonephritis, *The Kidney* 6:1, 1973.
 202. LEWIS, E. & LACHIN, J. — Lupus nephritis collaborative study group. Primary outcomes in the controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis, *Kidney Int.* 31:208, 1987.
 203. LI-PING, Z., CUPPS, T.R., WHALEN, G. & FAUCI, S. — Selective effects of cyclophosphamide therapy on activation, proliferation and differentiation of human B cells, *J. Clin. Invest.* 79:1082, 1987.
 204. LIEN, J.W.K., MATHEW, T.J.H. & MEADOWS, R. — Acute poststreptococcal glomerulonephritis in adults: A long-term study, *Q. J. Med.* 189:99, 1979.
 205. LINTON, A.L., CLARCK, W.F. & DRIEGER, A.A. — Acute interstitial nephritis due to drugs. Review of the literature with a report of 9 cases, *Ann. Intern. Med.* 92:735, 1980.
 206. LOCKWOOD, C.M., WORLEDGE, S., NICHOLAS, H., COTTON, C. & PETERS, D.K. — Reversal of impaired splenic function in patients with nephritis or vasculitis (or both) by plasma exchange, *N. Engl. J. Med.* 300:525, 1979.
 207. LOCKWOOD, C.M., PUSSELL, B., WILSON, C.B. & PETERS, D.K. — Plasma exchange in nephritis, *Adv. Nephrol.* 8:383, 1979.
 208. LOPEZ-OVEJERO, J.A., SAAL, S.D., D'ANGELO, W.A., CHEIGH, J.S., STENZEL, K.H. & LARAGH, J.H. — Reversal of vascular and renal crisis of scleroderma by oral angiotensin-converting enzyme blockade, *N. Engl. J. Med.* 300:1417, 1979.
 209. LORENTZ Jr., W.B. & TRILLO, A.A. — Neonatal renal failure and glomerular immaturity, *Clin. Nephrol.* 19:154, 1983.
 210. LUCAS, J.A., AHMED, S.A., CASEY, L. & McDONALD, P.C. — Prevention of autoantibody formation and prolonged survival in NZB/NZW F1 mice fed dehydroisoandrosterone, *J. Clin. Invest.* 75:2091, 1985.
 211. Mac CARTHY, E.P., HSU, A., OOI, Y. & OOI, B.S. — Evidence for a mouse mesangial cell-derived factor that stimulates lymphocyte proliferation, *J. Clin. Invest.* 76:426, 1985.
 212. MADIAS, N.E. & HARRINGTON, J.T. — Platinum nephrotoxicity, *Am. J. Med.* 65:307, 1978.
 213. MAHAJAN, S.K., ORDONEZ, N.G., FLEITELSON, P.J., LIM, V.S., SPARGO, B.H. & KATZ, A.I. — Lupus nephropathy without clinical renal involvement, *Medicine* 56:493, 1977.
 214. MAHAJAN, N.E., ORDONEZ, N.G., SPARGO, B.H. & KATZ, A.I. — Changing histology patterns in lupus nephropathy, *Clin. Nephrol.* 10:1, 1978.
 215. MAMDAMI, B.H., LIM, V.S., MAHURKAR, S.D., KATZ, A.I. & DUNEA, G. — Recovery from prolonged renal failure in patients with accelerated hypertension, *N. Engl. J. Med.* 291:1343, 1974.
 216. MARCONDES, M. — Discussão, in: Ref-275.
 217. MARTINEZ-MALDONADO, M., BERNABE, J.E. & LOPEZ-NOVOA, J.M. — Acute renal failure associated with tubulointerstitial disease, chapter 16. In: Brenner, B.M. & Lazarus, J.M.: *Acute renal failure*, Philadelphia, Saunders, 1983, p. 434.
 218. MARX, J.L. — Suppressing autoimmunity in mice: monoclonal antibodies against certain antigens that help to regulate immune responses can prevent or suppress autoimmunity in mice, *Science* 221:843, 1983.
 219. MASON, J., THORHORST, J. & WELSCH, J. — Role of the medullary perfusion defect in the pathogenesis of ischemic acute renal failure, *Kidney Int.* 26:283, 1984.

220. MATTERN, W.D., SOMMERS, S.C. & KASSRER, J.P. — Oliguric acute renal failure in malignant hypertension, *Am. J. Med.* 52:187, 1972.
221. MAZZE, R.I. — Critical care of the patient with acute renal failure, *Anesthesiology* 47:138, 1977.
222. McCLUSKEY, R.I. — Lupus nephritis, In Sommers, S.: *Pathology annual*, New York, Apleton Century Crofts, 1975, p. 435.
223. MCGINLEY, E., WATKINS, R. & McLAY, A. — Plasma exchange in the treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis, *Nephron* 40:385, 1985.
224. McLEISCH, K.R., YUM, M.M. & LUFT, F.C. — Rapidly progressive glomerulonephritis: in adults: Clinical and histologic correlations, *Clin. Nephrol.* 10:43, 1978.
225. MEADOWS, S.R. — Glomerulonephritis with fibrin and crescent formation. In Kincaid Smith, P., Matthew, T.H. & Lovell Becker, E.: *Glomerulonephritis: morphology, natural history and treatment*, New York, J. Wiley & Sons, 1973, vol 2, p. 695.
226. MELBY, P.C., MUSICK, W.D., LUGER, A.M. & KHANNA, R. — Poststreptococcal glomerulonephritis in the Elderly. Report of a case and Review of the Literature, *Am. J. Nephrol.* 7:235, 1987.
227. MESSERLY, F.H. — Immunoglobulin levels, hemolytic complement and anti-DNA antibodies in borderline and established essential hypertension, Abstracts, *Am. Soc. Nephrol. Meeting*, Washington, 1978.
228. MIN, K.W., GYORKEY, F., GYORKEY, P., YUM, J.J. & EKNOYAN, G. — The morphogenesis of glomerular crescents in rapidly progressive glomerulonephritis, *Kidney Int.* 5:47, 1974.
229. MINUTH, A.N., TERREL Jr., J.B. & SUKI, W.N. — Acute renal failure: A study of 104 patients and of the role of furosemide, *Am. J. Med.* 271:317, 1976.
230. MITCHELL, H.C., GRAHAM, R.M. & PETTINGER, W.A. — Renal function during long-term treatment of hypertension with minoxidil, *Ann. Intern. Med.* 93:676, 1980.
231. MITNICK, P.D. & FEIG, P.U. — Control of hypertension and reversal of renal failure in scleroderma, *N. Engl. J. Med.* 299:871, 1978.
232. MONTOLIQU, J., DANNELL, A., TORRAN, A. & REVERT, A. — Acute and rapidly progressive forms of glomerulonephritis in the elderly, *J. Am. Geriatr. Soc.* 29:108, 1981.
233. MOREL-MAROGER, L. & VERROUST, P.J. — Clinicopathological correlations in glomerular diseases, In Jones, N.F.: *Recent advances in renal diseases*, Edinburgh, Churchill Livingstone, 1975, p. 62.
234. MOREL-MAROGER, L., MERY, J.P.H., DROZ, D., GODIN, M., VERROUST, P., KOURILSKY, O. & RICHET, G. — The course of lupus nephritis: Contribution of serial renal biopsies, *Adv. Nephrol.* 6:79, 1976.
235. MORIMOTO, C., STEINBERG, A.D. & SCHLOSSMAN, S.F. — In vitro nucleoside specific immune response by lymphocytes from systemic lupus erythematosus, *J. Clin. Invest.* 71:1402, 1983.
236. MORITA, T., SUZUKI, Y. & CHURG, J. — Structure and development of the glomerular crescent, *Am. J. Pathol.* 72:349, 1973.
237. MORRIN, P.A., HINGLAIS, N., NABARRA, B. & KREIS, H. — Rapidly progressive glomerulonephritis. A clinical and pathological study, *Am. J. Med.* 65: 446, 1978.
238. MROCKZEK, W.J., DAVIDOV, M., GAURILOVICH, L. & FINNERTY, F.A. — The value of aggressive therapy in the hypertensive patient with azotemia, *Circulation*, 60:893, 1969.
239. MROCKZEK, W.J. — Malignant hypertension: kidney too good to be extirpated, *Ann. Intern. Med.* 80:754, 1974.
240. MUHERCKE, R.C. — *Acute renal failure*, St. Louis, Mosby, 1969.
241. MUJIAS, S.K., KAUFFMAN, S. & KATZ, A.I. — Angiotensin II binding sites in individual segments of the nephron, *J. Clin. Invest.* 77:315, 1986.
242. MÜLLER, G.A., HOFFMAN, L. & RISLER, T. — Characterization of crescent forming cells in rapidly progressive glomerulonephritis, *Kidney Int.* 28:702, 1986.
243. MUSTONEM, J., PASTERNAK, A., HELIN, H., FYSTY, NEM, S. & TUOMINEM, T. — Renal biopsy in acute renal failure, *Am. J. Nephrol.* 4:27, 1984.
244. NAMRA, R.S. & KINCAID-SMITH, P. — Lupus Nephritis. In Kincaid Smith, P., Matthew, T.H. & Lovell-Becker, E.: *Glomerulonephritis: morphology, natural history and treatment*, New York, J. Wiley & Sons, 1973, vol. 2, p. 1193.
245. NATHAN, C.F. — Secretory products of macrophages, *J. Clin. Invest.* 79:319, 1987.
246. NEILD, G.H., CAMERON, J.S., OGG, C.S. TURNER, D.R., WILLIAMS, D.G., BROWN, C.B., CHANTLER, C. & HICKS, J. — Rapidly progressive glomerulonephritis with extensive crescent formation, *Q. J. Med.* 52:395, 1982.
247. NEILSON, E.G. & PHILLIPS, G.M. — Suppression of interstitial nephritis by autologous antiidiotypic immunity, *Kidney Int.* 19:188, 1981.
248. NEILSON, E.G. & ZAKHEIM, B. — T cell regulation, anti-idiotypic immunity, and the nephritogenic immune response, *Kidney Int.* 24:289, 1983.
249. NEILSON, E.G., MANN, R., KELLY, C.J. & CLAYMAN, M.D. — Protective and interactional effects of tubular antigen specific suppressor T cell factor in the development of interstitial nephritis, *Kidney Int.* 29:286, 1986.
250. NEILSON, E.G., CLAYMEN, M.D., HAVERTY, T., KELLY, C.J. & MANN, R. — Experimental strategies for the study of cellular immunity in renal disease, *Kidney Int.* 30:264, 1986.
251. NICHOLSON, G.D. — Cessation of regular hemodialysis therapy in oliguric malignant hypertension treated with minoxidil, *West Indian Med. J.* 34:268, 1985.
252. NISSENSON, A.R., KRUMLOVSKY, F.A. & DEL GRECO, F. — Postpartum hemolytic uremic syndrome: Late recovery after prolonged maintenance dialysis, *JAMA* 242:173, 1979.
253. NOLASCO, F.E.B., CAMERON, J.S., HARTLEY, B., COELHO, A., HILDRETH, G. & REUBEN, R. — Intraglomerular T cells and monocytes in nephritis: Study with monoclonal antibodies, *Kidney Int.* 31:1160, 1987.
254. NOLASCO, F.E.B., CAMERON, J.S., HARTLEY, B. & COELHO, A. — Changing patterns of glomerular T cells and monocytes according to the time of biopsy in crescentic nephritis, Abstracts, X Internat. Congr. Nephrol., London, 1987, p. 1396.
255. NOSSAL, C.J.V. — Current concepts: immunology: the basic components of the immune system, *N. Engl. J. Med.* 316:1320, 1987.
256. OFUGI, T., KURATA, N. & KINASHI, M. — Pulse therapy for lupus nephritis, In Fukase, M.: *Systemic Lupus erythematosus*, Tokyo-Baltimore, Univ. Tokyo, Univ. Park Press 1980, p. 361.

- 256a. OGG, C.S., NEILD, G.H. & CAMERON, J.S. — Is rapidly progressive glomerulonephritis treatable? In Schreiner, G.E.: *Controversies in nephrology*, Washington, Georgetown University, 1981, vol. 3, p. 201.
257. OHKUBO, H., NAKAYAMA, K., TANAKA, T. & NAKANISHI, S. — Tissue distribution of rat angiotensin mRNA and structural analysis of its heterogeneity, *J. Biol. Chem.* 261:319, 1986.
258. OLSEN, S. — Extracapillary glomerulonephritis: A semiquantitative lightmicroscopical study of 59 patients, *Acta Pathol. Microbiol. Sect. A(Suppl.)* 249:7, 1974.
259. OLSEN, S. — Extracapillary (crescentic) glomerulonephritis. Review Article, *Acta Med. Scand.* 198:145, 1975.
260. O'NEILL Jr., N., ETHERIDGE, W.B. & BLOOMER, A.H. — High dose corticosteroids in idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis, *Arch Intern. Med.* 139:514, 1979.
261. OQUE, M.H., KAWSER, C.A. & RASHID, H.U. — Acute anuric renal failure following febrile illness in children. Analysis of 900 cases, Abstracts, Internat. Congr. Nephrol., London, 1987, p. 464.
262. OREDUGBA, O., MAZUMAR, D., MEYERS, J. & LUBOWITZ, H. — Pulse methylprednisolone therapy in idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis, *Ann. Intern. Med.* 92:504, 1980.
263. PAONE, D.B. & MEYER, L.E. — The effect of renal biopsy on therapy of renal disease, *Arch. Intern. Med.* 141:1039, 1981.
264. PICKERING, G.W., DICKSON, A.D. & HEPTINSTALL, R.H. — The reversibility of malignant hypertension, *Lancet* 2:552, 1952.
265. PERRY, H.M., CALOYERPOULOS, A. & MOORE-JONES, D. — Therapy of severe hypertension complicated by renal failure, *Am. J. Cardiol.* 9:908, 1962.
266. POHL, J.E.F., THURSTON, H. & SWALES, J.D. — Hypertension with renal impairment: Influence of intensive therapy, *Q.J. Med.* 43:569, 1974.
267. POLLACK, V.E. & KANT, K. — Systemic lupus erythematosus and the kidney, chapter 24. In Lahita, R.G.: *Systemic lupus erythematosus*, New York, J. Wiley & Sons, 1987, p. 643.
268. PONTICELLI, C., IMBASCIAITI, E., TARANTINO, A., GRAZIANI, G. & RADAELLI, B. — Postpartum renal failure with microangiopathic hemolytic anemia: long term survival after anticoagulant therapy, *Nephron*, 9:27, 1972.
269. PONTICELLI, C., IMBASCIAITI, E. & BRANCACCIO, D. — Reversible acute anuric lupus nephritis, *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.* II, 500, 1974.
270. PONTICELLI, C., IMBASCIAITI, E., BRANCACCIO, D., TARANTINO, A. & RIVOLTA, E. — Acute renal failure in systemic lupus erythematosus, *Br. J. Med.* 3:716, 1974.
- 270a. PONTICELLI, C., AMBROSO, G., GRAZIANI, G. & ROSSI, E. — Reversible acute renal failure in diffuse scleroderma, *Clin. Nephrol.* 13:293, 1980.
271. PONTICELLI, C., ZUCHELLI, P., BANFI, G., CAGNOLI, L., SCALIA, P. & PASQUALI, S. — Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis by intravenous high dose methylprednisolone, *Q. J. Med.* 201:16, 1982.
272. POTTER, E.V., ABIDH, S. & SHARRET, A.R. — Clinical healing two to six years after poststreptococcal glomerulonephritis in Trinidad, *N. Engl. J. Med.* 298:767, 1978.
273. PURKENSEN, M.L., HOFFSTEIN, P.F. & KLAHR, S. — Pathogenesis of the glomerulopathy associated with renal infarction in rats, *Kidney Int.* 9:407, 1976.
274. PUSEY, C.D., SALTISSE, D., BLOODWORTH, L., RAINFORD, D.J. & CHRISTIE, J.L. — Drug associated acute interstitial nephritis: clinical and pathological features and the response to high-dose steroid therapy, *Q. J. Med.* 206:194, 1983.
275. RAMOS, O.L. (principal discussant) — Malignant Hypertension: The Brazilian experience, *Kidney Int.* 25:209, 1984.
276. REHAN, A., JOHNSON, K.J., KUNKEL, R.G. & WIGGINS, R.C. — Role of oxygen radicals in phorbol myristate acetate-induced glomerular injury, *Kidney Int.* 27:503, 1985.
277. REMUZZI, G., MISIANI, R. & MARCHESI, D. — Treatment of the hemolytic uremic syndrome with plasma, *Clin. Nephrol.* 12:279, 1979.
278. RENKE, H.G. — Structural alterations associated with glomerular hyperfiltration. In Mitch, W.E., Brenner, B.M. & Stein, J.H.: *The progressive nature of renal disease*, Contemporary Issues in Nephrology, Edinburgh, Churchill Livingstone, 1985, vol. 14, p. 111.
279. RIBEIRO, M.B.D., RIBEIRO, A.B., STABILE NETO, C., CHAVES, C.C., KATER, C.E., IUNES, M., SARAGOÇA, M.A.S., ZANELLI, M.T., ANÇÃO, M.S., MARSON, S., KOHLMAN Jr., O., FRANCO, R.T.S., NUNES, S.F. & RAMOS, O.L. — Hypertension and economic activities in São Paulo, Brazil, *Hypertension* 3(Suppl. 2): II233, 1981.
280. RICHET, G. & MAYNAUD, C. — The course of acute renal failure in pyelonephritis and other types of interstitial nephritis, *Nephron* 22:124, 1978.
281. RICHET, G., SRAER, J.D., KOURILSKY, O., MIGNON, F., WHITHWORTH, J. & MOREL-MAROGER, L. — La ponction biopsie rénale dans les insuffisances rénales aiguës, *Ann. Méd. Interne* 129:445, 1978.
282. RICHET, G., DUHOUX, P. & MOREL-MAROGER, L. — In Eliahou, J.: *Acute renal failure*, London, Libbey, 1982, p.133.
283. RIFFLE, G., MOUSSON, Y. & TANTER, A. — Antibody mediated crescentic glomerulonephritis: treatment by methylprednisolone pulses and plasma exchange, Abstracts, X Internat. Congr. Nephrol., London, 1987, p. 90.
284. RINEHART, J., BALCERZAK, S., SAGONE, A. & LoBUGLIO, A. — Effects of corticosteroids on human monocyte function, *J. Clin. Invest.* 54:1337, 1974.
285. RISDON, R.A., SLOPER, J.C. & de WARDENER, H.E. — Relationship between renal function and histological changes found in renal biopsy specimens from patients with persistent glomerular nephritis, *Lancet* 2:363, 1968.
286. ROCCATELLO, D., COPPO, R., MARTINA, G., ROLLINO, C., BASOLO, B., FRATTASIO, C., FASANO, M.E., AMOROSO, A., PICCIOTTO, G., BAJARDI, P., CORDONNIER, D. & PICCOLI, G. — Fc-receptor function of the mononuclear phagocyte system in glomerulonephritis secondary to some multisystem diseases, *Am. J. Nephrol.* 7:85, 1987.
287. RODMAN, G.P., SCHREINER, G.E. & BLACK, R.L. — Renal involvement in progressive systemic sclerosis (generalized scleroderma), *Am. J. Med.* 23:445, 1957.
288. ROMANICK-SCHMIEDEL, S., KIPROV, D., SIMPSON, D., SPIRA, T. & BUSCH, D. — Risk of AIDS transmission through hemapheresis procedures, *Artif. Organs* 11:281, 1987.

289. RONCO, P., VERROUST, P., MIGNON, F., KOURILSKY, O., VANHILLE, Ph., MEYRIER, A., MERY, J.P. & MOREL-MAROGER, L. — Immunopathological studies of polyarteritis nodosa and Wegener's granulomatosis: a report of 43 patients with 51 renal biopsies, *Q. J. Med.* 206:212, 1983.
290. ROSNER, S., GUINZLER, E.M. & DIAMOND, H.S. — A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus II. Causes of death, *Arthritis Rheum.* 25:612, 1982.
291. ROSS, R. — The arterial wall and atherosclerosis, *Ann. Rev. Med.* 30:11, 1979.
292. ROUBINIAN, J., TALAL, N. & GREENSPAN, J.S. — Delayed androgen treatment prolongs survival in murine lupus, *J. Clin. Invest.* 63:902, 1979.
293. ROXE, D. — Toxic nephropathy from diagnostic and therapeutic agents, *Am. J. Med.* 69:759, 1980.
294. SABBAGA, E. & VASCONCELOS, E. — Insuficiência renal aguda, São Paulo, Sarvier, 1970.
295. SADJADI, S.A. & SHAH, R.M. — Successful treatment of immune complex mediated rapidly progressive glomerulonephritis with cyclosporine A, Abstracts, X Internat. Congr. Nephrol., London, 1987, p. 90.
296. SAFAI-KUTTI, S., FERNANDES, G., WANG, Y., SAFAI, B., GOOD, R.A. & DAY, N.K. — Reduction of circulating immune complexes by caloric restriction in (NZBxNZW)F₁ mice, *Clin. Immunol. Immunopathol.* 15:293, 1980.
297. SAKELLARIOU, G., PASCHALIDOU, E., ISOBANELIS, Th. & PAPADIMITROU, M. — Plasma exchange in the treatment of rapidly progressive glomerulonephritis, *Kidney Int.* 31:867, 1987.
298. SALANT, D. (principal discussant) — Immunopathogenesis of crescentic glomerulonephritis and lung purpura, *Kidney Int.* 32:408, 1987.
299. SANTOS, O.R., MAGALHÃES, F.J.F., SERPA, M.M. & HOULI, J. — Systemic lupus erythematosus nephropathy in 55 patients, XV Congrès International du Rhumatologie, Paris, *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic. Spec.* 1981, n° 489.
300. SANTOS, O.R. — Contribuição ao estudo da nefropatia no lupus eritematoso sistêmico, Tese, Univ. do Rio de Janeiro (UNI-RIO), 1982.
301. SANTOS, O.R., MOREIRA, R.M.P., MARQUES, L.P.J. & MAGALHÃES, F.J.F. — Reversible end-stage renal failure, Abstracts, IX Internat. Congr. Nephrol., Los Angeles, 1984, p. 80A.
302. SANTOS, O.R., MAGALHÃES F., F.J., FERNANDES, M.M.R., FREIRE, F.P. & SERPA, M.M. — Estudo clínico-patológico de 480 casos de insuficiência renal aguda, XIII Congr. Bras. Nefrol., Belo Horizonte, Soc. Bras. Nefrol., 1986, n° 114.
303. SANTOS, O.R., PATRÍCIO P., P.J.M., MAGALHÃES F., F.J., SERPA, M.M. & ANDRADE, M.A.S. — Neonatal acute renal failure and glomerular immaturity with complete functional recovery, Abstracts, X Internat. Congr. Nephrol., London, 1987, p. 472.
304. SANTOS, O.R. — Contribuição ao estudo da insuficiência renal aguda de origem glomerular, intersticial e em pequenos vasos intra renais, Memória, Acad. Nac. Medicina, 1987.
305. SANTOS O.R., LOPES, G.S., FIALHO, F., MARQUES, L.P.J., VIEIRA, L.M.S. & LEITE, A.M. — AIDS associated nephropathy, Abstract, IV Internat. Conference on A.I.D.S., Stockholm, 1988.
306. SANTOS, S.F.F. — Glomerulonefrite extracapilar, Dissertação de Mestrado, U.E.R.J., 1982.
307. SARNO, E.N., GATTASS, C.R., ALVARENGA, F.D.F., VIEIRA, L.M.M. & SANTOS, F.F.F. — Analysis of cell population in crescentic glomerulonephritis, *Braz. J. Med. Biol. Res.* 16:227, 1983.
308. SASAKI, T., MURYOI, T., TAKAY, O., TAMATE, E., ONO, Y., KOIDE, Y., ISHIDA, N. & YOSHINAGA, K. — Selective elimination of anti-DNA antibody producing cells by antiidiotypic antibody conjugated with neocarzinostatin, *J. Clin. Invest.* 77:1382, 1986.
309. SAZELTON, R.A., McCURDEN, A.B., STURROCK, R.D. & STIMSON, W.H. — Hormonal manipulation of the immune response in SLE: a drug trial of an anabolic steroid, 19-nortestosterone, *Ann. Rheum. Dis.* 42:155, 1983.
310. SCHREINER, G., McANALLY, J. & WINCHESTER, J. — Clinical analgesic nephropathy, *Arch. Intern. Med.* 141:349, 1981.
311. SCHREINER, G.E., COTRAN, R., PARDO, V. & UMANUE, E.R. — A mononuclear cell component in experimental immunological glomerulonephritis, *J. Exp. Med.* 147:369, 1978.
312. SCHROEDER, H.A., MORROW, J.D. & PERRY Jr., H.M. — Studies on the control of hypertension by Hyphelex. V. Effects on the course of malignant stage, *Circulation* 10:321, 1954.
313. SCHROEDER, J.O., EULER, H.H. & LÖFFLER, H. — Synchronization of plasmapheresis and pulse cyclophosphamide in severe lupus erythematosus, *Ann. Intern. Med.* 107:344, 1987.
314. SCHULMAN, I.E. — Immunosuppressive agents in the treatment of SLE, In Fukase, M.: *Systemic lupus erythematosus*, Tokio-Baltimore, Univ. Tokyo, Univ. Park Press, 1980, p. 375.
315. SEAMAN, W.E. & WOFSKY, D. — Treatment of advanced autoimmunity in NZB/NZW mice with antibody to L3T4, *Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 45:711, 1986.
316. SEGONDS, A., LOURADOUR, N., SUC, J.M. & ORFILA, C. — Postpartum hemolytic uremic syndrome: a study of three cases with a review of the literature, *Clin. Nephrol.* 12:229, 1979.
317. SEVITT, L.H., EVANS, D.J. & WRONG, D.M. — Acute oliguric renal failure due to accelerated (malignant) hypertension, *Q. J. Med.* 40:127, 1971.
318. SHAH, S.V., BARICOS, W.H. & BASCI, A. — Degradation of human glomerular basement membrane by stimulated neutrophils, *J. Clin. Invest.* 79:25, 1987.
319. SHIGEMATSU, H., SHISHIDO, H., SANO, M., KOBAYASHI, Y., KONDO, Y. & OKABAYASHI, A. — Participation of monocytes in transient glomerular hypercellularity in acute glomerulonephritis of experimental animals and man. In: Sterzel, R.B., Thomson, D. & Brod, J.: *Contrib. Nephrol.*, Basel Karger, 1976, vol. 2, p. 41.
320. SIGALA, J.F., BIAVA, C.G. & HULTER, G.N. — Red blood cell casts in acute interstitial nephritis, *Arch. Intern. Med.* 138:1419, 1978.
321. SILVA, F. & VERANI, R. — Crescentic glomerulonephritis: relationship of the stage of crescent formation to gaps in Bowman's capsule, *Kidney Int.* 25:226, 1984.
322. SIMEDLY, L.A., TONNENSEN, M.G., SANDHAUS, R.A., HASLETT, C., GUTHRIE, L.A., JOHNSTON Jr., R.B., HENSON, P.M. & WQR-THEN, G.S. — Neutrophil mediated injury to endothelial cells, *J. Clin. Invest.* 77:233, 1986.

323. SLAVIN, S. — Successful treatment of autoimmune disease in (NZB/NZW) F₁ female mice using fractionated total lymphoid irradiation, *Proc. Natl. Acad. USA* 76:5274, 1979.
324. SMIRK, H.F. & HALL, W.H. — Inherited hypertension in rats, *Nature* 182:727, 1958.
325. SOLEZ, K., MOREL-MAROGER, L. & SRAER, J.D. — The morphology of "acute tubular necrosis" in man: analysis of 57 renal biopsies and a comparison with the glycerol model, *Medicine* 58: 362, 1979.
326. SONSINO, E., NABARRA, B., KAZATCHKINE, M., HINGLAIS, N. & KREIS, H. — Extracapillary proliferative glomerulonephritis so called malignant glomerulonephritis, *Adv. Nephrol.* 2:121, 1972.
327. SORESEN, L.B., PAUNICKA, A. & HARRIS, M. — Reversal of scleroderma renal crisis for more than two years in a patient treated with captopril, *Arthritis Rheum.* 26:797, 1983.
328. SPARGO, B.H., ORDONEZ, N.G. & RINGUS, J.C. — The differential diagnosis for crescentic glomerulonephritis, *Hum. Pathol.* 8:187, 1977.
329. SPENCER, D., CRANE, F.M., KUMAR, J.R. & ALVING, B.M. — Treatment of postpartum hemolytic uremic syndrome with plasma exchange, *JAMA* 247:2808, 1982.
330. SRAER, J.D., KANEER, A., MARSAC, J., MIGNON, F., MOREL-MAROGER, L., RICHET, G. & WHITWORTH, J. — Renal biopsy in acute renal failure, *Kidney Int.* 8:60, 1975.
331. STEBLAY, R.W. — Animal model of human disease: anti-tubular basement membrane antibody tubulointerstitial nephritis, *Am. J. Pathol.* 97:649, 1979.
332. STEINBERG, A.D. (principal discussant) — The treatment of lupus nephritis, *Kidney Int.* 30:769, 1986.
333. STEJSKAL, J., PIRANI, C.L., OKADA, M., MANDELANAKIS, N. & POLLACK, V.E. — Discontinuities (gaps) of the glomerular capillary wall and basement membrane in renal diseases, *Lab. Invest.* 28:149, 1973.
334. STEVENS, M.E. & BONE, J.M. — Follow-up prednisolone dosage in rapidly progressive crescentic glomerulonephritis successfully treated with pulse methylprednisolone or plasma exchange, *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.* 21:594, 1984.
335. STRIFE, C.F., McDONALD, B.M. & RULEY, E.J. — Shunt nephritis: the nature of the serum cryoglobulins and their relation to the complement profile, *J. Pediatr.* 88:403, 1976.
336. SUTTON, J.S. & WEISS, L. — Transformation of monocytes in tissue culture into macrophages, epithelioid cells and multinucleated giant cells, *J. Cell. Biol.* 28:303, 1966.
337. SWAINSON, C., ROBSON, J., URBANIAK, S., KELLER, A. & KAY, A. — Treatment of Goodpasture's disease by plasma exchange and immunosuppression, *Clin. Exp. Immunol.* 32:233, 1978.
338. TALLGREN, L.G. — Intravenous pulse methylprednisolone therapy of acute primary crescentic rapidly progressive glomerulonephritis, *Scand. J. Rheumatol. (Suppl.)* 54:24, 1984.
339. TEITELBAUM, D., RAUCH, J., STOLLAR, D.B. & SCHWARTZ, R.S. — In vivo effects of antibodies against a high-frequency idiotype of anti-DNA antibodies in MRL mice, *J. Immunol.* 132:1282, 1984.
340. THOMSON, N.M., BOYLE, J. & ROBSON, J.S. — A quantitative assessment of the mesangial response in diffuse proliferative and rapidly progressive glomerulonephritis. In Sterzel, R.B., Thomson, D. & Brod, J. *Contrib. Nephrol. Basel, Karger, 1976, vol. 2, p. 48.*
341. THOMSON, N.M., HOLDSWORTH, S.R., GLASGOW, E.F., PETERS, D.K. & ATKINS, R.C. — Mechanism of injury in experimental glomerulonephritis, chapter 3. In Kincaid-Smith, P., D'Apice, A.J.F. & Atkins, R. *Progress in glomerulonephritis*, New York, Wiley Med. Publ., 1979, p. 51.
342. THOMSON, N.M., HOLDSWORTH, S.R., GLASGOW, E.F. & ATKINS, R. — The macrophage in the development of experimental crescentic glomerulonephritis. Studies using tissue culture and electron microscopy, *Am. J. Pathol.* 94:223, 1979.
343. THURM, R.H. & ALEXANDER, J.C. — Captopril in the treatment of scleroderma renal crisis, *Arch. Intern. Med.* 144:733, 1984.
344. THYSELL, H., BYGREN, P., BENGTTSSON, U., LINDHOLM, T., NORLIN, M., JONSSON, M., BRUN, C., LARSEN, S., JØRGENSEN, F., SJØHOLM, A. & LAURELL, A.B. — Immunosuppression and the additive effect of plasma exchange in the treatment of rapidly progressive glomerulonephritis, *Acta Med. Scand.* 212:107, 1982.
345. TIMPL, R. — Recent advances in the biochemistry of glomerular basement membrane, *Kidney Int.* 30:293, 1986.
346. TIPPING, P.G., NEALE, T.J. & HOLDSWORTH, S.R. — T lymphocyte participation in antibody-induced experimental glomerulonephritis, *Kidney Int.* 27:530, 1985.
347. TRAUB, Y.M., SHAPIRO, A.D., RODMAN, G.P., MEDSGER, T.A., McDONALD, R.H., STEEN, V.D., OSIAL, T.A. & TOLCHIN, S.F. — Hypertension and renal failure (scleroderma renal crisis) in progressive systemic sclerosis, *Medicine* 62:335, 1983.
348. TRON, F., GANEVAL, D. & DROZ, D. — Immunologically mediated acute renal failure of non-glomerular origin in the course of systemic lupus erythematosus, *Am. J. Med.* 67:529, 1979.
349. TRON, F. & BACH, J.F. — Evolution des concepts dans le lupus érythémateux disséminé, *Notu. Presse Méd.* 9:2315, 1980.
350. VANGELISTA, A., FRASCÀ, G., ORSI, C., SERMASI, S. & ZUCHELLI, P. — Short-term plasmapheresis in acute lupus nephritis, *Int. J. Artif. Org.* 6:43, 1983.
351. VERNIER, R.L. & BIRCH-ANDERSEN, A. — Studies of the human fetal kidney, *J. Pediatr.* 60:754, 1962.
352. VERRIER-JONES, J., CUMMING, R.H. & BACON, P.A. — Evidence for a therapeutic effect of plasmapheresis in patients with systemic lupus erythematosus, *Q. J. Med.* 48:555, 1979.
353. VERROUST, P., RONCO, P.M. & CHATELET, F. — Monoclonal antibodies and identification of glomerular antigens, *Kidney Int.* 30:649, 1986.
354. WALDHERR, R., ANDRASSY, K. & RITZ, E. — Characterization and quantitation of the leukocyte interstitial infiltrate in acute idiopathic interstitial nephritis, *Kidney Int.* 28:695, 1985.
355. WEBB, D.J., CUMMING, A.M.M. & LECKIE, B.J. — Reduction of blood pressure in man with H 142, a new potent renin inhibitor, *Lancet* 2:1486, 1983.
356. WEBEL, N., DONADIO, J., WOODS, J. & MAHER, F. — Effects of a large dose of methylprednisolone on renal function, *J. Lab. Clin. Med.* 80:765, 1972.
357. WEISS, H.J. — Drug therapy: antiplatelet therapy (first of two parts), *N. Engl. J. Med.* 298:1344, 1978.

358. WENK, R.E., BHAGAVAN, B.S. & RUDERT, J. — Tamm Horsfall uromucoprotein and the pathogenesis of casts, reflux nephropathy and nephritides. In Ioachin, H.L.: *Patobiology annual*, New York, Raven Press, 1981, vol. 2, p. 229.
359. WHITING-O'KEEFE, Q., RICCARDI, P.J., HENKE, J.E., SHEARN, M.A., HOOPER, J. & EPSTEIN, W.V. — Recognition of information in renal biopsies of patients with lupus nephritis. *Ann. Intern. Med.* 96:723, 1982.
360. WHITWORTH, J.A., MOREL-MAROGER, L., MIGNON, F. & RICHEL, G. — The significance of extracapillary proliferation. Clinicopathological review of 60 patients. *Nephron* 16:1, 1976.
361. WIGGINS, R.C. & ELDREDGE, C. — Monocyte/macrophage heterogeneity and migration into Bowman's space early in crescentic nephritis in the rabbit. *Kidney Int.* 31:333, 1987.
362. WILSON, D.M., TURNER, D.R., CAMERON, J.S., OGG, C.S., BROWN, C.B. & CHANTLER, C. — Value of renal biopsy in acute intrinsic renal failure. *Br. Med. J.* 2:459, 1976.
363. WILSON, C.D. & DIXON, F.J. — The renal response to immunological injury. In Brenner, B.M. & Rector Jr., F.C.: *The kidney*, 2nd. ed., Philadelphia, Saunders, 1981, vol. 1, p. 1237.
364. WILSON, C. D. & DIXON, F. J. — The renal response to immunological injury. In Brenner, B.M. & Rector Jr., F.C.: *The kidney*, 3rd. ed., Philadelphia, Saunders, 1986, vol. 1, p. 800.
365. WING, E., BRUNS, F. & FRALEY, D. — Infectious complications with plasmapheresis in rapidly progressive glomerulonephritis. *JAMA* 244:2423, 1980.
366. WINTERBERG, B., KAMANABROO, D., LOEW, H., LILSON, A.E., KNOLL, O., WITTING, Ch., SPIEKER, C. & LOCKWOOD, M. — Plasma exchange in combination with immunosuppression treatment in Goodpasture syndrome. *Artif. Organs* 10:81, 1986.
367. WOODS, J.W. & BLYTHE, W.B. — Management of malignant hypertension complicated by renal insufficiency. *N. Engl. J. Med.* 277:57, 1967.
368. WOODS, J.W., BLYTHE, W.B. & HUFFIENES, W.D. — Management of malignant hypertension complicated by renal insufficiency. A follow-up study. *N. Engl. J. Med.* 291:10, 1974.
369. WOODS, J.W. — Malignant hypertension: clinical recognition. In Onesti, G. & Brest, A.N.: *Hypertension. Mechanisms, Diagnosis and Treatment, Cardiovascular Clinics 9/1*, Philadelphia, Davis, 1978, p. 311.
370. WORLD HEALTH ORGANIZATION — Report of a WHO expert committee. Arterial Hypertension, WHO Tech. Rep. Ser., 1978, n° 628.
371. YAMAGATA, J., ISUDA, H., HASHIMOTO, H., SHIOKAWA, Y. & HIROSE, S. — Plasma exchange in the treatment of lupus nephritis. Long term follow-up. *Artif. Organs* 11:285, 1987.
372. YEUNG, C.K., WONG, K.L., WONG, W.S., NG, M.T., CHAN, K.W. & NG, W.L. — Crescentic lupus nephritis. *Clin. Nephrol.* 21:251, 1984.
373. YOSHIOKA, K., TAKEMURA, T., AKANO, N., MIYAMOTO, H., ISEKI, T. & MAKI, S. — Cellular and non cellular compositions of crescents in human glomerulonephritis. *Kidney Int.* 32:284, 1987.
374. YPERSELE DE STRIOU, C. — Acute oliguric interstitial nephritis. *Kidney Int.* 16:751, 1979.
375. ZAPPACOSTA, A.R. & ASHBY, B.L. — Gram-negative sepsis with acute renal failure. *JAMA* 238:1369, 1977.
376. ZAWADA, E.T., CLEMENS, P.J., FURST, D.A., BLOOMER, A., PAULUS, H.E. & MAXWELL, M.H. — Clinical course of patients with scleroderma renal crisis treated with captopril. *Nephron* 27:74, 1981.
377. ZEVELOF, S., DUBROW, A.J. & FLAMENBAUM, W. — Acute renal failure. In Gonick, H.C.: *Current nephrology*, Chicago, Year Book Med. Publs., 1987, vol. 10, p. 267.
378. ZIFF, M. & HEDERMANN, J.H. — Dialysis and transplantation in end-stage lupus nephritis. *N. Engl. J. Med.* 308:218, 1983.
379. ZIMMERMAN, G.A., MCINTYRE, T.M. & PRESCOTT, S.M. — Thrombin stimulates the adherence of neutrophils to human endothelial cells *in vitro*. *J. Clin. Invest.* 76:2235, 1985.

DEPURAÇÃO CONTÍNUA NA INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA — SISTEMAS DE DEPURAÇÃO EM EQUILÍBRIO

Frederico Ruzany
Marcos Hoette



INTRODUÇÃO

A insuficiência renal aguda (IRA) é uma complicação freqüente em pacientes acometidos por doenças com repercussões sistêmicas, particularmente naqueles que necessitam de tratamento intensivo em centros especializados. O tratamento da insuficiência renal pode ser conduzido de forma conservadora ou dialítica, dependendo do quadro clínico. Quando se decide pelo último, empregam-se os métodos idênticos àqueles usados no tratamento da insuficiência renal crônica. Entretanto, os doentes graves toleram mal tais métodos e, freqüentemente, não se consegue obter os resultados desejados. Ainda mais, são de difícil execução pelo volume dos equipamentos que têm que ser deslocados para o centro de tratamento intensivo. Outros inconvenientes da hemodiálise são: tendência a promover instabilidade hemodinâmica e um controle intermitente da hiper-hidratação e volemia. De todos os problemas citados, a instabilidade hemodinâmica é o mais pernicioso e a hipotensão comumente observada tem sido atribuída aos seguintes fatores: incompatibilidade entre o sangue e a membrana, rapidez das trocas bioquímicas, velocidade de ultrafiltração e de reenchimento vascular e intolerância ao acetato (tampão das soluções de diálise). A rapidez das alterações bioquímicas é uma das maiores responsáveis pela instabilidade hemodinâmica. Alternativamente, se o tempo de depuração puder ser prolongado, a velocidade das alterações será reduzida e, conseqüentemente, aumentará a tolerância ao processo. Aumentando-se de modo infinito o tempo de tratamento dos processos intermitentes, Kramer e cols.⁵ (1974) introduziram o conceito de depuração contínua, inicialmente aplicado ao controle da hipervolemia com a técnica de ultrafiltração e, posteriormente, com reposição adequada do ultrafiltrado, no controle da bioquímica. Mais recentemente, foi introduzida a hemodiálise contínua que, como veremos, apresenta vantagens por sua maior facilidade de aplicação.

Os processos contínuos permitem uma depuração sem tendência à hipotensão e um controle minuto a minuto da hidratação e volemia.

Discutiremos três sistemas de depuração contínua: a hemofiltração contínua (HFC) e sua variante menor a ultrafiltração contínua (UFC); a hemodiálise contínua (HDC); e a diálise peritoneal contínua (DPC). Abordaremos aspectos técnicos e indicações, no sentido prático, visando estimular a divulgação destes métodos.

A característica bioquímica que une estas três modalidades é que as substâncias de baixo peso molecular são depuradas em concentrações aproximadas às do plasma, isto é, não apresentam gradiente entre sangue e efluente. Por isso, chamamos as diálises contínuas (HDC e DPC) de diálises em equilíbrio, diferindo dos sistemas intermitentes onde sempre ocorre considerável diferença bioquímica entre o sangue e o efluente do dialisado. Como veremos adiante, a depuração para substâncias de baixo peso molecular, tais como uréia e creatinina, equivalem ao volume do efluente na unidade de tempo, portanto, a facilidade na determinação da depuração é outra vantagem destes sistemas.

HEMOFILTRAÇÃO CONTÍNUA

BASES TEÓRICAS

A hemofiltração é um sistema puramente por convecção e para isso empregam-se membranas artificiais de alta permeabilidade hidráulica, predominantemente derivadas da polissulfona (Amicon) e da acrilonitrila-sulfonato (AN69 Rhône-Poulenc). A primeira é oferecida como filtros capilares e a segunda como placas paralelas.

A permeabilidade da membrana polissulfona está disposta na tabela 5.1, sob a forma de coeficientes.

As diferenças nos coeficientes de permeabilidade que dependem do peso molecular (proteínas 0,02), da sua ligação à proteína (bilirrubina 0,03), ou ainda

Tabela 5.1 — Coeficiente de permeabilidade, relação ultrafiltrado/plasma, membrana de polissulfona.

Na	0,99	PO ₄	1,04
K	0,99	Glicose	1,04
Cl	1,05	Ca	0,06
HCO ₃	1,12	Mg	0,90
Uréia	1,05	Albumina	0,01
Creatinina	1,02	Proteínas totais	0,02
Ácido úrico	1,02	Bilirrubina	0,03

devido ao equilíbrio de Gibbs-Donnan (bicarbonato 1,12) justificam concentrações no ultrafiltrado menores ou maiores que as do plasma.

Na dependência da magnitude do volume filtrado, duas possibilidades terapêuticas existem: a ultrafiltração contínua que não implica depuração significativa das substâncias filtradas e a hemofiltração contínua cujo montante filtrado é suficiente para determinar um clareamento destas substâncias. Nesta modalidade, é necessário reposição volêmica e eletrolítica com soluções endovenosas apropriadas.

INSTALAÇÃO

Um dos filtros é interposto entre a corrente sanguínea semelhante à hemodiálise convencional. Possuem superfície pequena, 0,25m² para Amicon-20 e 0,43m² para Hospal CAVH/SCU, que emprega a membrana AN69. A resistência interna de ambos é baixa na faixa de 10mmHg e o volume interno é de 20ml para Amicon-20 e 60ml para Hospal CAVH/SCU (Tabela 5.2).

Tabela 5.2 — Características dos filtros para HFC.

Membrana	Amicon-20 polissulfona	Hospal CAVH/SCU AN69
Superfície	0,25m ²	0,43m ²
Volume interno	20,μml	59,3 ± 1,6ml
Queda de pressão/fluxo	6-10mmHg/20ml/min	15,3 ± 2,6mmHg/50ml/min
Ultrafiltração	5ml/min	7,5-60ml/min
Pressão máxima	500mmHg	350mmHg
Esterilização	Óxido etileno	Óxido etileno

SISTEMAS

Devido às características destes filtros, os fluxos sanguíneos efetivos para ultrafiltração ocorrem a partir de 50ml/min, que podem ser obtidos através da canulação de artérias e impulsionados pela própria pressão arterial do paciente. Nestes casos, o procedimento é denominado de hemofiltração contínua arteriovenosa (HFC-AV) (Fig. 5.1). Quando se utiliza bomba para impulsionar o sangue, pode-se empregar a cateterização venosa exclusiva. Neste caso, denomina-se de HFC venovenosa (HFC-VV) (Fig. 5.2).

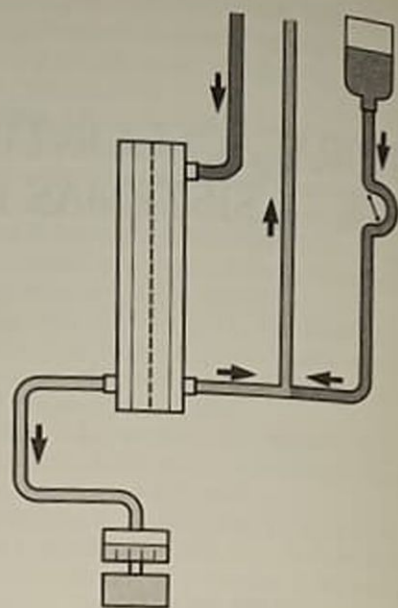


Figura 5.1 — HFC-AV. Hemofiltração contínua arteriovenosa.

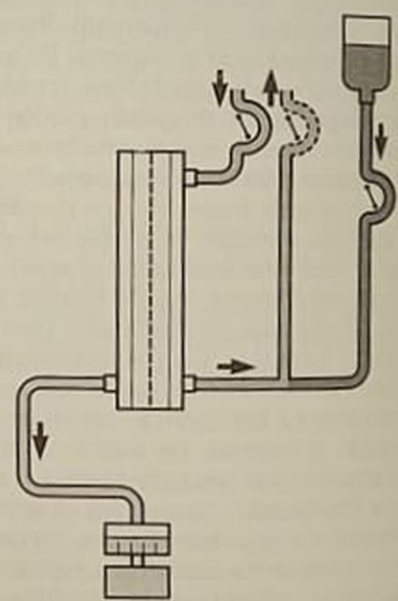


Figura 5.2 — HFC-VV. Hemofiltração contínua venovenosa.

ACESSO

O acesso vascular pode ser obtido através da instalação de uma cânula arteriovenosa, tipo Scribner, ou por cateteres de punção percutânea. Os cateteres de diâmetro largo (3mm) sem orifício lateral instalados na artéria femoral pela técnica de Seldinger (cateter Vygon, Achen, Alemanha) fornecem uma boa cabeça de pressão e dão fluxos superiores às cânulas arteriovenosas. Eventualmente se necessita do reforço de bomba de sangue para conseguir um fluxo sanguíneo adequado. Alternativamente os cateteres de hemodiálise, com luz única ou dupla em veia

profunda, podem ser empregados com bomba de sangue, apresentando como único inconveniente a possibilidade de hemólise traumática por bomba mal ajustada em uso prolongado.

ANTICOAGULAÇÃO

A heparinização é necessária para evitar coagulação no sistema; em geral, a quantidade é bem menor que na hemodiálise convencional devido à menor trombogenicidade destas membranas. Frequentemente, emprega-se heparina em infusão contínua, 10U/kg/h ou 0,15U/ml de fluxo sanguíneo por minuto, devendo-se manter o tempo de tromboplastina parcial três vezes o normal para o sistema e uma e meia ou menos para o paciente. Pacientes com discrasias sanguíneas ou sangramento ativo podem ser tratados sem heparina, correndo o risco de trocar, periodicamente, todo o sistema por coagulação. A dose de heparina, em geral, varia de 250 a 1.000U/h, a primeira para casos com risco de hemorragia. Na dose máxima, os filtros têm permanecido com excelente função por 48 horas ou mais.

FATORES DETERMINANTES DA VELOCIDADE DE ULTRAFILTRAÇÃO

A velocidade de ultrafiltração é que determina a depuração. Quanto maior o volume removido, maior a depuração das substâncias filtradas, portanto, existe um interesse em obter o máximo de ultrafiltração em cada ocasião. A velocidade depende do fluxo sanguíneo, da pressão oncótica plasmática, da pressão transmembrana, além das características próprias do filtro: área, geometria e permeabilidade.

FLUXO SANGÜÍNEO

A relação fluxo sanguíneo/ultrafiltração é direta, como demonstrado na tabela 5.3.

Pode-se calcular o fluxo sanguíneo pela velocidade de filtração usando como marcadores elementos do sangue não filtrados como o hematócrito ou a albumina sérica. A equação é baseada no princípio de Fick:

$$UF = FS \times \frac{Hts - Hte}{Hts} \quad (\text{Equação 1})$$

sendo UF = ultrafiltrado em ml/min; FS = fluxo sanguíneo em ml/min; Ht = hematócrito; e = entrada; s = saída, donde:

$$FS = UF \times \frac{Hts}{Hts - Hte}$$

O hematócrito pode ser substituído por albumina ou proteína sérica.

Tabela 5.3 — Fluxo sanguíneo/ultrafiltração — HFC

Fluxo sanguíneo ml/min	Ultrafiltração ml/min	
	Amicon-20*	Hospal CAVH/SCU**
50	7,0	7,5
100	12,0	11,0
150	22,0	14,5
200	38,0	18,0
300	45,0	60,0

* Modificado de Lauer e cols*

** Informação fabricante

Como no rim humano, a relação entre ultrafiltrado e fluxo plasmático (FP) é chamada de fração de filtração (FF); $FF = UF/FP$. A equação para cálculo do fluxo plasmático é a seguinte:

$$FP = (1 - Ht) \times FS, \text{ sendo Ht em decimal} \\ (\text{Equação 2})$$

Variações nestes valores são úteis quando necessitamos aferir o funcionamento do sistema, principalmente nas aplicações arteriovenosas

VISCOSIDADE

O hematócrito é o principal responsável pela viscosidade sanguínea e, portanto, um dos determinantes da resistência interna e da coagulação dos filtros. Um hematócrito de entrada de 50% praticamente inviabiliza o processo. A relação Ht e UF pode ser vista na figura 5.3, onde a velocidade de ultrafiltração é diretamente proporcional à água plasmática, e inversa ao hematócrito.

PRESSÃO ONCÓTICA

O aumento na pressão oncótica serve como resistência à ultrafiltração. Admitindo-se uma pressão oncótica normal, de 25mmHg, fica claro que a pressão de filtração deverá estar acima deste valor para que UF ocorra.

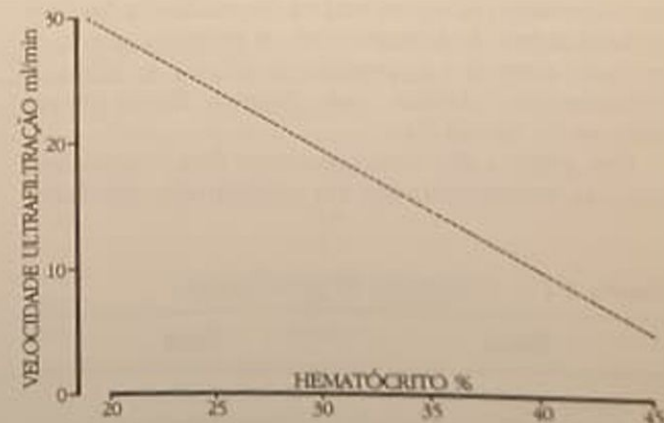


Figura 5.3 — Velocidade de ultrafiltração em relação ao hematócrito (baseado em Kramer).

A relação entre pressão oncótica e concentração protéica no plasma é dada pela fórmula de Landis e Pappenheimer⁶.

$$P. \text{ ONC.} = (2,1 \times c) + (0,16 \times c^2) + (0,09 \times c^3),$$

onde c = concentração de proteína em g/dl.

Exemplificando, a administração de albumina (hiperoncótica) é capaz de: elevar a concentração protéica total de 6,2g/dl para 9g/dl (80% sob forma de albumina) e aumentar a pressão oncótica para 40mmHg, que se opõe como contrapressão à UF. Nos sistemas de HFC-AV, onde a pressão arterial é responsável pelo fluxo sanguíneo e pela pressão hidrostática, as elevações na pressão oncótica podem trazer considerável redução na ultrafiltração. Este fato deve ser levado em conta quando, na tentativa de promover redistribuição de edemas com albumina hiperoncótica, o volume previsto de retirada pela UF se reduz devido ao aumento da pressão oncótica e o quadro clínico acaba se complicando com congestão pulmonar.

PRESSÃO TRANSMEMBRANA (PTM)

A ultrafiltração depende da pressão transmembrana (PTM) e é calculada pela fórmula:

$$PTM = \frac{PA + PV}{2} + PN$$

sendo PA = arterial ou pressão de entrada, PV = pressão venosa de saída, PN = pressão negativa.

A pressão negativa pode ser obtida por sucção ou aumentando a altura da coluna d'água medida entre o filtro e o coletor do ultrafiltrado.

Como uma coluna d'água de 13,6cm de altura fornece uma pressão equivalente a 10mmHg multiplicando-se a altura da coluna de dialisado por 0,74 ($10/13,6 = 0,74$), obtém-se a pressão negativa, em mmHg, fornecida pelo desnível entre o coletor e o filtro. Geralmente, para o mesmo paciente existe uma relação linear entre PTM e a ultrafiltração, de modo que adaptações na PA, PV ou PN podem ser feitas para alterar a UF. A variação observada entre os diferentes pacientes está na dependência das individualidades: do hematócrito, da proteína sérica, da pressão arterial e da resistência venosa. As faixas de ultrafiltração obtidas com diversos filtros encontram-se na tabela 5.4.

Um gráfico das relações entre fluxo sanguíneo, pressão transmembrana e a ultrafiltração resultante

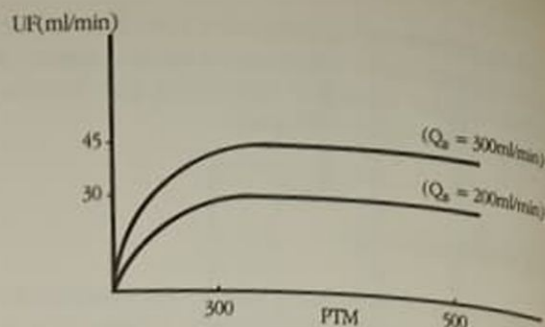


Figura 5.4 — Polissulfona 0,25m². Relação entre velocidade de ultrafiltração (UF) e pressão transmembrana — PTM (mmHg).

pode ser visto na figura 5.4, onde se nota um nívelamento da capacidade filtrante. Esta estabilização da UF, apesar do aumento progressivo da pressão transmembrana (PTM), se deve à formação de um filme protéico aderente à membrana que limita a capacidade filtrante. Nas altas pressões transmembrana, a formação do depósito protéico se faz mais rápido do que o fluxo sanguíneo é capaz de removê-lo⁸.

AFERIÇÃO DO SISTEMA

A velocidade de ultrafiltração é o melhor parâmetro para verificação do funcionamento do sistema. Valores acima de 10ml/min, em geral, indicam bom funcionamento. Como a ultrafiltração depende de vários fatores, entre eles fluxo sanguíneo e pressão transmembrana, e como estes parâmetros não são facilmente aferidos nos sistemas AV sem bomba de sangue, as seguintes medidas permitem um julgamento da situação: o fluxo sanguíneo pode ser determinado pela equação 1 e deve estar acima de 50ml/min; para que a referida equação reflita a realidade, o filtro deve ser novo e sem sinais de coagulação; em casos de fluxo baixo deve-se verificar a patência dos cateteres arterial e venoso; fluxos baixos associados à hipotensão refratária necessitam de reforço de bomba de sangue.

A relação entre fluxo sanguíneo e pressão arterial pode ser vista na figura 5.5.

A fração de filtração é obtida pela relação entre velocidade de ultrafiltração e o fluxo plasmático (Equação. 2), permitindo esclarecer condições de eficiência máxima do filtro. Uma fração de filtração adequada situa-se abaixo de 0,20; os valores máximos ocorrem entre 0,35 e 0,40 e, nestes casos, a desidratação do sangue, ao passar pelo filtro, promove uma enorme lentificação da coluna sanguínea, simulando ou promovendo coagulação. Isto ocorre com pacientes com hematócrito normal que, em geral, apresentam uma ultrafiltração reduzida com FF alta.

Nestes casos, pode-se usar a pré-diluição do sangue, que consiste em infundir soro pré-filtro, de modo que se evite a excessiva concentração do sangue pela ultrafiltração. Este processo favorece a depuração e prolonga a vida do filtro.

Tabela 5.4 — Velocidade de ultrafiltração.

Filtro	Faixa
Amicon-20	5,0-40ml/min
Amicon-30	10,0-110ml/min
Hospal CAVH/SCU	7,5-60ml/min

SOLUÇÃO DE REPOSIÇÃO

Existe uma relação inversa entre a concentração sérica da creatinina e o volume filtrado por dia, de modo que, para se manter uma creatinina sérica em torno de 7mg/dl, é necessária uma ultrafiltração de 7 litros/dia e para 5mg/dl, em torno de 14 litros/dia. Para que estes volumes possam ser retirados do paciente, é necessária a reposição de uma solução balanceada e que leve em conta os diferentes coeficientes de permeabilidade dos íons.

No mercado brasileiro não dispomos de uma solução pronta, de modo que lançamos mão de misturas feitas à beira do leito, cuja composição pode ser alterada conforme o quadro clínico. Apresentamos duas misturas com sua composição final. A primeira, constituída da adição de 10ml de bicarbonato de sódio a 8,4% para cada litro de Ringer-lactato (CDR 1), é empregada nos casos que não apresentam insuficiência hepática ou hipóxia tissular. A mistura não deve permanecer estocada e a adição deve ser feita logo antes da infusão. A segunda é composta de uma mistura 3:1 de Ringer III com solução glicobicarbonatada. Esta solução é feita misturando-se 850ml de soro glicosado a 5% com 150ml de bicarbonato de sódio a 8,4%. Ela é utilizada preferentemente nos pacientes com falência multissistêmica. As soluções Ringer III e bicarbonatada são infundidas em paralelo na proporção 3:1 (CDR 2). A composição final encontra-se na tabela 5.6 comparada a uma solução comercial e uma solução da Universidade de Oregon².

A solução CDR 2 é propositalmente hipertônica devido à maioria dos pacientes estarem hiponatrêmicos. O volume a ser repostado equivale ao volume filtrado, subtraindo-se o balanço negativo que se deseja a cada hora. A reposição é feita durante a hora seguinte. Ao se empregar a solução CDR 2, os volumes a serem infundidos de Ringer e solução bicarbonatada são calculados conforme as equações:

1. Volume a ser repostado na hora seguinte: VR
 $VR = \text{Volume ultrafiltrado (UF) menos balanço negativo desejado (BN)}$

$$VR = UF - BN$$

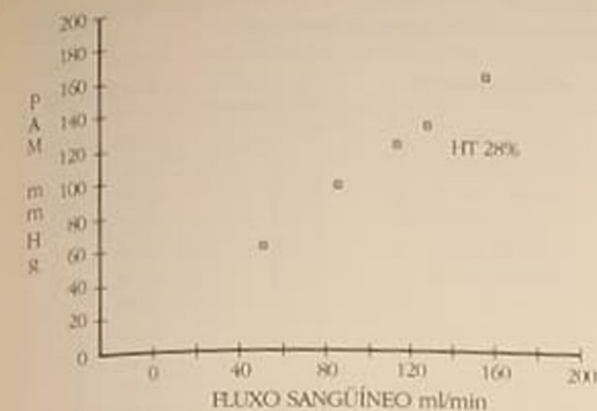


Figura 5.5 — Relação entre pressão arterial média e fluxo sanguíneo.

Quando a ultrafiltração está baixa e a fração de filtração também, pode-se aumentar a UF elevando-se a pressão transmembrana, sem necessidade de recorrer à pré-diluição do sangue.

Outra causa de redução da UF é a coagulação. Para esclarecer esta possibilidade, deve-se proceder a uma lavagem do filtro, observando a presença de fibras ocluídas no sistema capilar. Nestes casos, recomenda-se a substituição do filtro.

Na tabela 5.5 apresentamos como os valores da fração de filtração permitem estabelecer qual a causa provável da baixa ultrafiltração.

Tabela 5.5 — Relação fração de ultrafiltração com velocidade de ultrafiltração reduzida.

Fração de filtração	Causa provável	Tratamento
Entre 0,20 e 0,30	Baixo fluxo sanguíneo	Reposição cateter Introdução bomba de sangue
Menor 0,20	Baixa pressão transmembrana	Aumentar a pressão negativa ou a resistência venosa
Maior 0,30	Alta viscosidade	Pré-diluição

Tabela 5.6 — Composição da solução de substituição para hemofiltração contínua.

Solução CDR 1*	Oregon**	Solução CDR 2*	Hospital***
Na mEq/l	140	147,0	140,0
K mEq/l	4	0	4,0
Ca mEq/l	3	2,0	3,5
Mg mEq/l	—	1,4	1,5
Cl mEq/l	109	115,0	118,0
CO ₃ H mEq/l	38 (bic + Lact.)	36,0	30,0 (acetato)
Glicose mg/dl	—	1.200,0	800,0

* Pode-se acrescentar ao Ringer: sulfato de magnésio 1,5mEq/l (solução B. Braun 1mEq/ml).

** Golper²

*** Fornecido pelo fabricante.

2. Volume da solução bicarbonatada: VBIC

$$VBIC = \frac{VR}{4}$$

3. Volume da solução Ringer: VRIN.

$$VRIN = VBIC \times 3$$

Administra-se VBIC + VRIN na hora seguinte em conexão em "Y".

Exemplificando para um balanço BN negativo de 100ml/h (2,4litros/dia) em um sistema onde a velocidade de UF é de 900ml/h. O volume total a ser reposado será de 800ml/h (VR = 900 UF - 100 BN) com a seguinte proporção: solução bicarbonatada = 200ml/h (VBIC = VR: 4) e Ringer III = 600ml/h (VRIN = VBIC x 3) — as velocidades de 600ml/h e 200ml/h são facilmente reguladas com duas bombas de infusão venosa.

DEPURAÇÃO

Escórias e eletrólitos

Multiplicando-se o coeficiente de permeabilidade pela UF obtém-se o "clearance" de cada substância. Na tabela 5.7 apresenta-se o "clearance" para as principais substâncias.

Tabela 5.7 — Depuração obtida com hemofiltração de 1 200ml/hora — membrana polissulfona.

Soluto	Coeficiente de permeabilidade	Velocidade UF ml/min	Depuração ml/min
Sódio	0,990	20	19,80
Bicarbonato	1,124	20	22,48
Uréia	1,050	20	21,00
Creatinina	1,020	20	20,40
Inulina	0,870	20	17,40
Vitamina B ₁₂	1,000	20	20,00
Albumina	0,010	20	0,20

Medicamentos

O coeficiente de permeabilidade para vários medicamentos tem sido obtido experimentalmente e na tabela 5.8 descreve-se os principais³.

Multiplicando-se o coeficiente de permeabilidade pela concentração sérica obtém-se a quantidade de droga eliminada por ml filtrado e, sabendo-se o volume final, determina-se a quantidade a ser repostada.

Exemplificando, desejando manter o nível sérico de gentamicina em 5µg/ml e sabendo que o coeficiente é 0,80, cada ml filtrado elimina 4µg/ml ou 4mg/l. Se o volume filtrado é de 1.000ml/h, uma dose suplementar de 96mg/dia será necessária para manter nível sérico médio de 5µg/ml.

Admite-se que a previsão deva ser confirmada com a determinação do nível sérico. O "clearance"

Tabela 5.8 — Coeficiente de permeabilidade para medicamentos — membrana polissulfona³.

Medicamentos	Coeficiente
Amicacina	
Anfotericina	0,88 ± 0,03
Ampicilina	0,40
Cefotaxime	0,69 ± 0,21
Ceftriaxona	0,51 ± 0,01
Clindamicina	0,71
Digoxina	0,98
Eritromicina	0,95 ± 0,06
Estaficilina	0,37
Estreptomina	0,02
Fenobarbital	0,30
Fenitoína	0,86 ± 0,01
Gentamicina	0,45 ± 0,06
Metronidazol	0,81 ± 0,02
Procainamida	0,86 ± 0,03
Teofilina	0,86 ± 0,02
Tobramicina	0,85 ± 0,01
Vancomicina	0,78 ± 0,06
	0,69 ± 0,06

extra-HFC deve ser levado em conta no cálculo final da prescrição de medicamentos. Por outro lado, o "clearance" de um medicamento pode ser obtido multiplicando-se o volume ultrafiltrado pelo seu coeficiente de permeabilidade como foi feito para eletrólitos.

APLICAÇÃO CLÍNICA

A HFC tem sido empregada quando existem contra-indicações para diálise peritoneal ou hemodiálise convencional, nos casos de insuficiência renal aguda e crônica. Ainda tem sido indicada para controle de hipervolemia, edema, insuficiência cardíaca refratária e síndrome de angústia respiratória do adulto. O cateter arterial tem sido mantido vários dias sem complicações e os filtros podem permanecer patentes por 48 horas sem perda da capacidade filtrante.

A reposição maciça do ultrafiltrado tem sido feita sem acarretar desequilíbrio bioquímico, ao mesmo tempo que grande balanço negativo pode ser obtido neste sistema, como exemplificado na figura 5.6, onde um paciente, cuja pressão arterial era dependente de aminas pressóricas, necessitava de tal retirada de líquido, que seria impraticável por outro método.

A HFC requer um rigoroso balanço hídrico e para isto é necessário uma enfermagem familiarizada com o procedimento e dedicada exclusivamente ao paciente.

CONCLUSÃO

A HFC é um método que simula a filtração glomerular e, por isso, muito solicitada pelos nefrologistas. Permite controle bioquímico e volêmico de pacientes que até seu advento não era possível tratar. O seu custo é variável na dependência da durabilidade

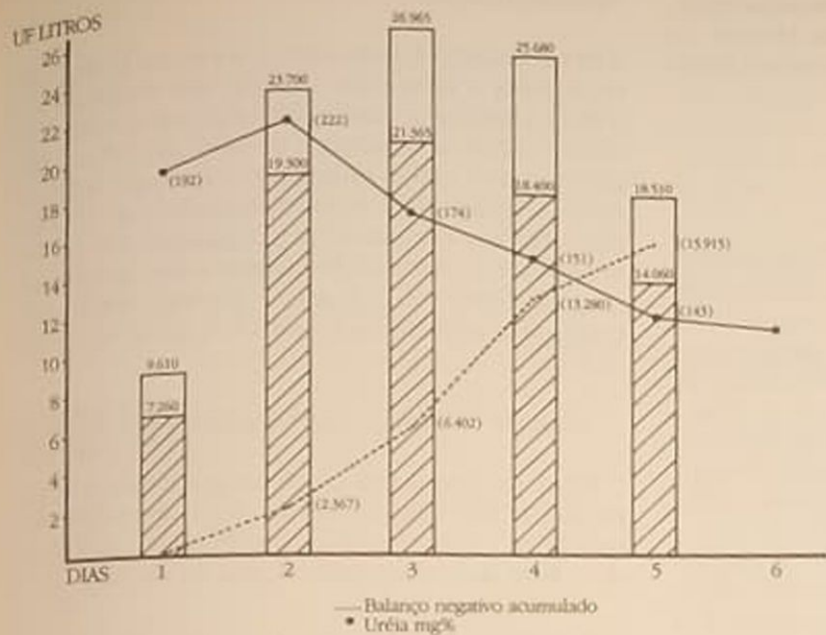


Figura 5.6 — Hemofiltração contínua. Coluna aberta = volume retirado; coluna cheia = volume repostado. M.M.B.A., 61 anos, masculino, com urosepticemia, cirrose, *Diabetes mellitus*, insuficiência renal aguda e choque por hipotensão (5 dias).

do filtro e do número de pessoas envolvidas exclusivamente com o processo.

Finalmente, cabe referir que em termos comparativos à diálise peritoneal ou hemodiálise, a HFC com volumes de drenagem de 1.000ml/h e reposição adequada permite um "clearance" de uréia de 16,5ml/min, que é superior à depuração média obtida com três sessões de hemodiálise, por semana de 4 horas cada, e é o dobro daquela obtida na diálise peritoneal contínua.

HEMODIÁLISE CONTÍNUA

Introduzida por Geronemus¹, em 1984, sua aceitação pelos nefrologistas tem sido mais lenta do que foi a HFC, por motivos não muito claros. Inicialmente proposta como método que dispensava as máquinas para os rins artificiais e, conseqüentemente, as instalações específicas, aos poucos, ficou demons-

trado que o método em si possuía outras vantagens que superavam àquelas referidas.

O processo consiste na interposição, na corrente sanguínea extracorpórea, de um filtro de hemodiálise, usualmente de área pequena e baixo volume interno pelo qual passa uma solução de diálise com fluxos extremamente baixos. Pode ser mantido 24h/dia e comumente por vários dias.

BASES TEÓRICAS

Membrana — as membranas mais freqüentemente empregadas são as mesmas usadas nos processos de hemodiálise: "cuprophane", acetato de celulose ou celulose regenerada. A superfície dos filtros é de 0,6-0,8m² com coeficientes de ultrafiltração na faixa de 3ml por mmHg de pressão transmembrana. As características de alguns destes dialisadores estão dispostas na tabela 5.9.

Tabela 5.9 — Filtros empregados na hemodiálise contínua.

Marca	Membrana	Área M ²	Velocidade de ultrafiltração ml/mmHg/h	Relação depuração B ₁₂ /uréia
Teruno TAF 0,6	Cel. reg.	0,60	3,1	0,22
0,8	Cel. reg.	0,80	4,0	0,24
Travenol GF- 11-12	Cuproph.	0,80	2,6	0,21
CA50	Ac. cel.	0,50	2,4	0,20
CA70	Ac. cel.	0,70	3,4	0,22
CA90	Ac. cel.	0,90	4,3	0,25
Hospal GAVH/SCU	Poliacri.	0,43	9,0	0,55
Fresenius F40	Polissul.	0,65	20,0	0,66

Cel. reg. = Celulose regenerada; Cuproph. = Cuprofane; Ac. cel. = Acetato de celulose; Poliacri. = Poliácridonitrila (AN69); Polissul. = Polissulfona

Pode-se também empregar filtros especificamente designados para HDC como o filtro da Hospal — fabricado com membrana AN69, do tipo placa paralela.

INSTALAÇÃO

A HDC pode ser instalada em sistema arteriovenoso ou venovenoso, semelhante à HFC. Para sistema arteriovenoso é necessário que o fluxo de sangue arterial seja de grande magnitude e quase sempre provém da canulação da artéria femoral com cateter de diâmetro largo como o de Vygon, com 3mm. Neste modo o capilar deve ser de baixa resistência interna e, em geral, com superfície de $0,6m^2$, pois o comprimento curto das fibras capilares não aumenta a resistência ao fluxo sanguíneo. No modo venovenoso é necessária a interposição de uma bomba de sangue. Neste caso, rim capilar de área maior pode ser usado, sem a preocupação com a resistência interna e o conseqüente baixo fluxo sanguíneo, pois este último é controlado pela bomba. Acessos venovenosos são os mesmos empregados na hemodiálise convencional.

Montado o sistema como demonstrado na figura 5.7, faz-se circular a solução de diálise com o fluxo de 1 litro por hora ou 16ml/min, que pode ser conseguido por gravidade a partir de um reservatório colocado acima do capilar ou por meio de uma bomba de infusão adaptada ao sistema. O banho circula em sentido contrário ao fluxo sanguíneo e é coletado em sistema fechado, sendo este volume medido a cada hora. A diferença entre o volume infundido e o drenado equivale à ultrafiltração obtida naquele intervalo de tempo.

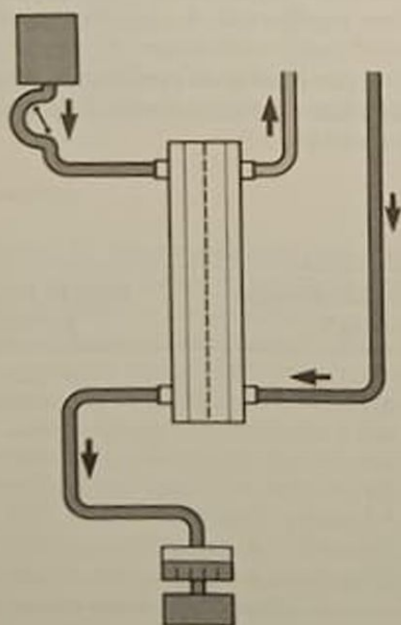


Figura 5.7 — HDC-AV. Hemodiálise contínua arteriovenosa.

HEPARINIZAÇÃO

A heparinização é necessária para evitar coagulação no sistema e varia com a membrana empregada e o fluxo sanguíneo. Com os filtros de baixa coagulabilidade, como os de acetato de celulose e fluxo sanguíneo entre 100 e 150ml/min a dose de heparina média tem sido 500U/h. Para pacientes com trombocitopenia ou distúrbios da coagulação com tromboheparina e o sistema freqüentemente não se usa trocado a cada 12-24 horas. A fórmula abaixo proposta para heparinização na HDC pode ser usada na HFC.

$$\text{Dose de heparina U/h} = 5 \times \text{FS} \times \frac{\text{PTT paciente}}{\text{PTT controle}}$$

Nos pacientes com risco de sangramento, o tempo parcial de tromboplastina não deve ultrapassar uma e meia vez o valor normal e idealmente o do sistema deve ficar duas vezes mais acima do padrão.

FATORES DETERMINANTES DA DEPURAÇÃO

Neste sistema, o fluxo do banho de diálise é três a dez vezes menor que o fluxo sanguíneo e, nestas circunstâncias, ao emergir do filtro, o dialisado apresenta concentrações muito próximas às do sangue da linha arterial, isto é, o sistema está em equilíbrio.

A depuração (Dep) é calculada pela fórmula:

$$\text{Dep} = \text{FD} \times \frac{\text{CD}}{\text{CS}}$$

sendo FD fluxo dialisado e C concentração da substância em questão. S = sangue e D = dialisado.

A depuração obtida pela ultrafiltração deverá ser acrescida à depuração difusiva, no sentido de se calcular a depuração final

$$\text{Dept} = \text{FD} \times \frac{\text{CD}}{\text{CS}} + (\text{Vuf} \times \frac{\text{CD}}{\text{CS}})$$

onde:

Dept = depuração total

Vuf = volume do ultrafiltrado

A soma do volume de dialisado infundido e do volume ultrafiltrado é, na verdade, o volume do efluente e a fórmula pode ser simplificada para:

$$\text{Dep} = \text{Vd} \times \frac{\text{CD}}{\text{CS}}$$

sendo Vd = volume dialisado drenado p/min

Se as concentrações estão em equilíbrio entre o sangue e banho, isto é, $\text{CD} = \text{CS}$, a depuração passa a ser igual ao volume coletado por minuto¹⁰. Enquanto a capacidade difusiva não for saturada, isto é, o limite de permeabilidade não for atingido, elevando-se o fluxo de diálise, aumenta-se a depuração. Entretanto, a partir de uma determinada proporção entre os fluxos de sangue e de banho, as relações das concentrações do dialisado e sangue começam a diminuir, e cai o rendimento máximo (Fig. 5.8).

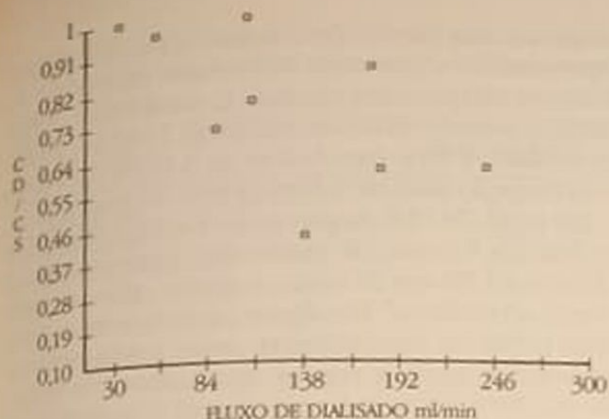


Figura 5.8 — Variações entre concentrações no dialisado e sangue em relação ao fluxo do dialisado.

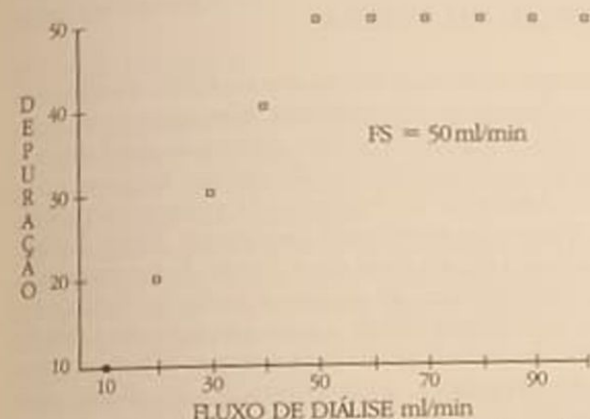


Figura 5.9 — Relação ideal entre depuração e fluxo de diálise para um fluxo sanguíneo fixo.

Na prática, fluxos sanguíneos acima de 50ml/min e fluxos de dialisado de 1 litro/hora permitem um "clearance" de uréia e creatinina algo acima de 16ml/min, que usualmente é suficiente para a maioria dos casos de IRA. Reconhecendo-se que enquanto a relação entre a concentração do dialisado e sangue permanecer em torno de 1, o crescimento do "clearance" será diretamente proporcional ao aumento do fluxo do dialisado.

Para um sistema ideal, o equilíbrio entre as concentrações do sangue e dialisado deveria permanecer até que o fluxo do dialisado igualasse ao fluxo sanguíneo (Fig. 5.9) — isto só pode ser obtido aproximadamente com filtros feitos com membrana de alta permeabilidade.

Em resumo, dois processos podem ser aplicados para quando se deseja aumentar a depuração na HDC, um aumentando a ultrafiltração e outro, o fluxo do dialisado.

A ultrafiltração nestes sistemas é obtida aumentando a pressão transmembrana por elevação da pressão negativa ou da resistência venosa. Quando o sistema possui bomba de sangue, é mais prático aumentar a última até conseguir a ultrafiltração desejada. Outra forma de conseguir maior ultrafiltração é usar filtros de coeficiente de ultrafiltração maiores, isto é, de área maior ou de permeabilidade maior

(membranas especiais). O processo de diálise contínua associada a grandes volumes de ultrafiltração denomina-se *hemodiafiltração*.

Em relação ao aumento do fluxo de dialisado, é bom lembrar dois aspectos: o primeiro, que a maior vantagem no aumento do fluxo se observa enquanto não ocorre redução na concentração do depurado no efluente, e em segundo lugar, embora o "clearance" aumente com a manipulação de grandes volumes, o processo torna-se pouco prático na beira do leito.

SOLUÇÃO DE DIÁLISE

Pode-se empregar uma das várias soluções de diálise. A solução de diálise peritoneal a 1,5% é de fácil obtenção na maioria das unidades intensivas. Apresenta como característica a ausência de potássio que poderá ser acrescentado conforme quadro laboratorial e uma concentração muito elevada de glicose, 1.500mg/dl.

A glicose difunde para a corrente sangüínea e, ao final de 24 horas, 300g da mesma podem ter sido absorvidos, o que deve ser levado em conta em relação ao desenvolvimento de hiperglicemia e no cálculo do aporte calórico. Devido à hiperglicemia, preferimos usar o banho de hemodiálise (glicose 100mg/dl). Nos pacientes com baixa perfusão tissular ou insuficiência hepática, empregamos o banho de hemodiálise com tampão bicarbonato, que deve ser preparado imediatamente antes do uso e não deve permanecer estocado por mais de 6 horas. Na maioria dos pacientes, o banho de hemodiálise com acetato é preferível pela facilidade de obtenção e estabilidade da solução.

DEPURAÇÃO

Escórias

A depuração média é de 20ml/min para substâncias de baixo peso molecular. A ultrafiltração alcança facilmente valores acima de 200ml/hora. Quando a ultrafiltração mínima ultrapassa o desejado, repositamos a diferença com Ringer-lactato endovenoso.

Medicamentos

Na prática repõem-se os medicamentos como se o paciente estivesse com um "clearance" endógeno equivalente ao da HDC. Embora reconhecendo que esta é uma aproximação grosseira, tem permitido uma base numérica para os cálculos na reposição de antibióticos.

APLICAÇÃO CLÍNICA

A HDC é de controle mais fácil que a hemofiltração contínua, pois dispensa reinfusão de grandes volumes endovenosos, e vem adquirindo a categoria de método preferencial. Atinge a depuração de 28 litros

de uréia/dia, que é superior à hemodiálise convencional, 4 horas, em dias alternados, e a ultrafiltração atinge facilmente 5 litros/dia. Pode ser usada sem heparina e, em casos em que o acesso vascular é uma cânula arteriovenosa, tipo Scribner, tem sido mantida continuamente por até 33 dias⁹.

CONCLUSÃO

Acreditamos que a HDC é o método de eleição para tratamento de insuficiência renal aguda no paciente crítico pela sua facilidade de instalação e controle aliada à boa depuração e ultrafiltração. A possibilidade de usar hemodialisadores e banho de diálise convencionais permite o seu emprego de modo amplo e custo reduzido.

DIÁLISE PERITONEAL CONTÍNUA

A diálise peritoneal foi o primeiro processo contínuo a ser usado no tratamento da insuficiência renal aguda. Os aperfeiçoamentos, nesta modalidade antiga, referem-se à criação dos sistemas fechados e, com isto, à redução das infecções hospitalares e ao conceito de longo tempo de permanência no abdome.

Neste tópico, faremos referência apenas à DPC com tempo de equilíbrio prolongado e que, na realidade, emprega as mesmas bases teóricas que a diálise peritoneal contínua ambulatorial (DPCA) apenas no paciente imobilizado.

BASES TEÓRICAS

O sistema consiste em encher a cavidade peritoneal com uma solução balanceada para diálise e permitir que através de difusão esta solução entre em equilíbrio com o sangue, quando, então, o volume acumulado é drenado e novo ciclo se inicia. As soluções empregadas são hipertônicas em relação ao plasma e promovem uma ultrafiltração para o espaço peritoneal. A osmolaridade das soluções de 1,5 e 4,25% está, respectivamente, na faixa de 360 e 515mOs/kg H₂O, que gerariam uma pressão transmembrana acima de 1.000mmHg, se não houvesse redifusão da glicose para o sangue (1mOs gera uma pressão osmótica de 19mmHg). Devido à difusão da glicose, os volumes de ultrafiltração, ao final de 4 horas de tempo de equilíbrio, são menores que em 2 horas e se situam nas faixas de 250-300ml para 1,5% e 700ml para 4,25%. O emprego de seis trocas diárias permite uma depuração média de 9 a 10ml/min para uréia, admitindo-se um volume drenado de 14 a 15 litros/dia.

INSTALAÇÃO

O sistema de DPC deve ser fechado e, em geral, emprega-se o sistema de bolsas de 5 litros acoplados a um equipo múltiplo, que se prepara uma vez ao dia. O acesso à cavidade peritoneal é feito pela intro-

dução de um cateter de "silastic" (Tenckhoff) por laparotomia ou por meio de trocar específico. As soluções não possuem potássio e, usualmente, acrescenta-se potássio às bolsas, em geral, 13ml de cloreto de potássio a 10% para bolsas de 5 litros para uma concentração final de 3,38mEq/litro de potássio.

Em geral, 70-75% da glicose do banho é absorvida ao final de 4 horas, de modo que, introduzindo-se 12 litros a 1,5% em 24 horas, o aporte calórico pode chegar a 540cal/dia⁴. Em alguns pacientes esta sobrecarga promove hiperglicemia, assim sendo pode-se acrescentar insulina regular aos banhos. As doses são variáveis e em enfermos graves é mais seguro acompanhar a glicemia e dar doses de insulina em intervalos regulares, via parenteral.

AFERIÇÃO DO SISTEMA

A complicação mais freqüente no início do tratamento é a drenagem insatisfatória. Afastando-se as causas de ordem mecânica, como obstrução pelo omento, dobras ou deslocamento do cateter, torna-se imperioso averiguar a existência de comprometimento na difusão da membrana peritoneal. Neste sentido, determina-se, ao final de 4 horas de permanência, as concentrações de glicose e uréia no banho. Em uma membrana eficaz a concentração de uréia no banho deve estar igual ou maior que 75% da concentração plasmática, e concentração de glicose deve estar em torno de 20-30% do valor inicial.

Nos processos onde existe um aumento de permeabilidade da membrana peritoneal (como ocorre nas peritonites ou no *Diabetes mellitus*), observa-se uma queda maior na concentração de glicose associada à perda de ultrafiltração.

Por outro lado, quando a permeabilidade do peritônio está diminuída, a redução na ultrafiltração associa-se à concentração de glicose acima do previsto e à redução nos valores de uréia.

A depuração é calculada pela fórmula simplificada $Dep = VD \times \frac{CD}{CS}$, onde VD é volume drenado na unidade de tempo, C a concentração da substância, D = dialisado e S = sangue.

DEPURAÇÃO

A depuração de uréia varia de 7 a 10ml/min e de vitamina B₁₂ de 4 a 5ml/min. Devido às características de continuidade, a depuração semanal DPC equivale a três sessões de hemodiálise, com 3 horas cada para uréia e de 13 horas por sessão para vitamina B₁₂.

A depuração de medicamentos é variável e para evitar perdas pela diálise pode-se colocar a medicação nos banhos, evitando, portanto, sua difusão por diferença de concentração entre soro e dialisado. Para isso, é necessário saber o nível sérico terapêutico ideal e qual a sua difusão pelo peritônio.

Na tabela 5.10 apresentamos as quantidades de antibióticos mais comuns empregadas na DPC para

Tabela 5.10 — Dose de antibiótico para manutenção de nível sérico após dose inicial parenteral³ — diálise peritoneal contínua.

Antibiótico	Dose mg/litro
Amicacina	15
Ampicilina	50
Carbencilina	100
Cefazolina	100
Cefotaxime	125
Cefalotina	125
Clindamicina	150
Gentamicina	7
Tobramicina	7

manter o nível sérico adequado, após uma dose de ataque parenteral³.

APLICAÇÃO CLÍNICA

A DPC é particularmente indicada nos estados que não apresentam um catabolismo protéico exagerado, que possa ser controlado por uma depuração de uréia menor que 10ml/min.

A cavidade peritoneal deve estar íntegra. Em relação ao aporte nutricional, além da absorção da glicose, deve-se levar em conta a perda protéica no efluente do banho em média de 10g/dia e deve ser reposta proporcionalmente.

O sistema pode ser mantido por dias ou semanas sem inconvenientes e graças ao tempo de permanência prolongado não impõe à enfermagem uma grande sobrecarga de trabalho.

CONCLUSÃO

O sistema DPC, com tempo de permanência longa, é útil nos casos de IRA não hipercatabólicos e em relação ao volume de dialisado gasto, e a depuração obtida é melhor em custo/eficiência que outras formas de diálise peritoneal.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os sistemas contínuos de depuração em equilíbrio são métodos definitivos no tratamento da IRA e vieram facilitar o tratamento dos pacientes críticos, per-

mitindo uma estabilidade na composição do meio interno, da hidratação, da volemia e a oferta de um suporte nutricional adequado, que estes pacientes tanto necessitam.

Trabalho realizado na Clínica de Doenças Renais — RJ com apoio da Fundação Santino Filho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- GERONEMUS, R. & SCHNEIDER, N. — Continuous arteriovenous hemodialysis: a new modality for treatment of acute renal failure, *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs* 6:610, 1984.
- GOLPER, T.A. — Continuous arteriovenous hemofiltration in acute renal failure, *Am. J. Kidney Dis.* 30:373, 1985.
- GOLPER, T.A. — Drug dosage adjustment in dialysis patients including continuous ambulatory peritoneal dialysis, the treatment of peritonitis, and continuous arteriovenous hemofiltration. In Brenner, B.M. & Stein, J.H.: *Pharmacotherapy of renal disease and hypertension*, Edinburgh, Churchill Livingstone, 1987, p. 21.
- GRODSTEIN, G.P., BUMENKRANTZ, M.J., KOPPLE, J.D., MORAN, J.K. & COBURN, J.W. — Glucose absorption during continuous ambulatory peritoneal dialysis, *Kidney Int.* 19:564, 1981.
- KRAMER, P., WIGGER, W., RIEGER, J., MATTHAEI, D. & SCHELER, F. — Arteriovenous hemofiltration a new simple method for treatment of overhydrated patients resistant to diuretics, *Klin. Wochenschr.* 55:1121, 1977.
- LANDIS, E.M. & PAPPENHEIMER, J.R. — Exchange of substances through capillary walls. In Down, P. & Hamilton, W.F.: *Handbook of physiology*, Washington D. C., American Physiological Society, 1963, vol II Circulation, p. 961.
- LAUER, A., SACCAGGI, A., RONCO, C., BELLEDONNE, M., GLABMAN, S. & BOSH, J.P. — Continuous arteriovenous hemofiltration in the critically ill patient, *Ann. Intern. Med.* 99:455, 1983.
- LYSAGHT, M.J., SCHMIDT, T.B. & GURLAND, H.J. — Mass transfer in arteriovenous hemofiltration. In Kramer, P.: *Arteriovenous hemofiltration*, Berlin, Springer-Verlag, 1985, p. 4.
- PATTISON, M.E., LEE, S.M. & OGDEN, D. A. — Continuous arteriovenous hemodiafiltration: an aggressive approach to the management of acute renal failure, *Am. J. Kidney Dis.* 11:43, 1988.
- SIGLER, M.H. & TEEHAN, B.P. — Solute transport in continuous hemodialysis, a new treatment for acute renal failure, *Kidney Int.* 32:562, 1987.

EVOLUÇÃO E PROGNÓSTICO NA INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA

José Aluisio Vieira
Hercílio Alexandre da Luz Filho
Marcos Scheidemantel

INTRODUÇÃO

A insuficiência renal aguda (IRA) tem sido mais bem tratada após o advento da nutrição parenteral e enteral, de novas técnicas de substituição da função renal e de um melhor entendimento do equilíbrio hidrossalino e acidobásico. Permanece, no entanto, altas taxas de mortalidade que para a IRA de causa obstétrica é de 17%, clínica de 33% e de causa cirúrgica associada com trauma 52%⁸, taxas estas de certo modo incompreensíveis diante dos recursos que a Medicina apresenta hoje.

É nossa intenção, neste capítulo, rever a evolução da IRA após o surgimento destes tratamentos estudando os benefícios que os mesmos vêm causando como coadjuvante na terapêutica da falência renal aguda e relacionando-os com as alarmantes taxas de mortalidade.

MORTALIDADE NA IRA

A mortalidade de pacientes feridos durante a segunda Guerra Mundial foi de 91% na IRA oligúrica⁴. Os pacientes morreram de uremia em 54% dos casos. Durante a guerra da Coreia a mortalidade caiu para 68%, devido ao advento da diálise e alguns progressos realizados no entendimento da doença^{26, 27}.

Na Guerra do Vietnã com tratamento mais adequado do choque e distúrbios circulatórios sistêmicos, a incidência de IRA caiu 150% quando comparada à guerra anterior^{28, 29}, porém a mortalidade não melhorou.

Nós a analisamos através da literatura médica após os anos 60 em trabalhos que dividiam os pacientes em diferentes grupos, segundo a etiologia da IRA, em médicas, obstétricas, traumáticas e cirúrgicas⁸. Ela não caiu consideravelmente através dos anos, muito pelo contrário, em nosso Serviço esteve mais alta nos anos 80 quando comparada com os trabalhos mencionados (Tabela 6.1).

Tabela 6.1 — Insuficiência renal aguda. Número de ocorrência e mortalidade (%) em três décadas (Brenner e Lazarus)⁸.

Anos	Serviços	Pacientes	Mortalidade %	Média %
TRAUMA				
1960 a 69	11 Autores	930	53 a 84	61,0
1970 a 79	17 Autores	1.450	35 a 70	51,0
*1981 a 85	01 Autor	60		63,0
CIRURGIA				
1960 a 69	11 Autores	261	42 a 86	67,0
1970 a 79	12 Autores	504	35 a 72	53,0
*1981 a 85	01 Autor	26		63,3
OBSTÉTRICOS				
1950 a 59	04 Autores	83	08 a 25	18,0
1960 a 69	14 Autores	950	0 a 34	16,5
1970 a 79	07 Autores	364	10 a 29	17,1
*1981 a 85	01 Autor	17		23,5

*Vieira J.A. e cols. Joinville SC.

Não há dúvida que é extremamente complexo analisar taxas de mortalidade, uma vez que a IRA é uma condição secundária e outras complicações se associam ao quadro geralmente grave, havendo morte do paciente não por insuficiência renal, hoje controlada por meios artificiais dialíticos, mas por falência de múltiplos órgãos e sistemas.

A idade tem também uma influência fundamental na mortalidade dos pacientes com IRA. Vários autores^{2, 12, 14, 18, 19, 26} foram unânimes em achar altas taxas de mortalidade com o avanço da idade. Não foi diferente em nossa casuística apresentada na tabela 6.2.

A doença básica tem um papel dos mais importantes e a incidência de morte é maior nos primeiros dias após cirurgias de catástrofe abdominais ou poli-

Tabela 6.2 — Insuficiência renal aguda. Fatores que influenciam no óbito dos pacientes com IRA (novembro de 1981 a junho de 1985).

	Nº de pacientes	(%)
Importância da idade		
Óbitos em pacientes até 40 anos de idade	40	35,3%
Óbitos em pacientes acima de 40 anos de idade	86	64,7
Importância das complicações associadas		
Número de óbitos pela doença básica	36	27,0
Número de óbitos por complicações associadas	83	62,5
Número de óbitos pela IRA	08	6,0
Número de óbitos por causas indeterminadas	06	4,5
Importância da permanência na UTI		
Óbitos até 7 dias de internação	102	76,7
Óbitos após 7 dias de internação	31	23,3
Altas até 7 dias de internação	61	55,4
Altas após 7 dias de internação	49	46,6

Total de óbitos: 133 pacientes. Total de altas: 110 pacientes.

traumatismos e não pela IRA em si. Há que se considerar, porém, que 21% dos pacientes ainda morrem na segunda fase ou na fase diurética da IRA¹¹, onde a nutrição parenteral poderia ser utilizada mais facilmente.

Em nossos 243 casos de IRA estudados de novembro de 1981 a junho de 1985, ocorreram 133 mortes (54,7%), das quais 86 em pacientes maiores de 40 anos (64,7%). Pela doença básica foram a êxito 36 (27%). Os óbitos decorrentes de complicações associadas registraram-se em 83 pacientes (62,5%) dos casos. É interessante notar que somente 8 casos (6%) foram a óbito determinados diretamente pela IRA. Não conseguimos determinar a *causa mortis* em 6 (4,5%). De acordo com os nossos dados demonstrados na tabela 6.2 a doença básica e as complicações associadas são os principais responsáveis pelos óbitos destes pacientes que na primeira semana de internação atingiram 76,7% dos casos.

O PAPEL DA SEPTICEMIA

Acreditamos que, sendo a IRA uma condição secundária, seria muito mais adequado verificar a sua incidência na septicemia do que a incidência de septicemia na IRA, embora neste último caso as estatísticas mostrem que a ocorrência média aumentou de 13% antes dos anos 70 para 49% na década passada.

Apesar deste aumento da sépsis na IRA, houve uma queda na mortalidade de 15%⁸. Há que se considerar que houve neste período o advento da diálise e que alguns autores consideram que não houve queda da mortalidade apesar dela^{17, 18}.

A incidência de IRA na septicemia em nosso meio pode ser comparada a outras complicações maiores (Tabela 6.3). Ela apresenta um taxa de 60,5% e uma mortalidade de 57,3% em 124 casos de septicemias por nos estudados de junho de 1981 a junho de 1984. Não há dúvida de que a septicemia é a grande causa de óbito quando da ocorrência de lesões de múltiplos órgãos, aumentando a taxa de mortalidade quando o número de complicações é maior, como poderemos verificar na tabela 6.4. Também é de importância vital o estado nutricional do paciente quando relacionamos a hipoproteïnemia à mortalidade dos pacientes, como poderemos verificar na tabela 6.5. Portanto, septicemia, diálise, número de complicações, estado nutricional e óbito estão diretamente relacionados, independentemente se o paciente tem IRA ou não.

Tabela 6.3 — Septicemias. Complicações maiores (junho de 1981 a junho de 1984).

Tipo	Nº de pacientes	%	Nº óbitos	% nos casos
Insuficiência renal aguda	75	60,5	43	57,3
Insuficiência respiratória	74	59,6	43	58,1
Insuficiência cardíaca congestiva	05	4,0	04	80,0
Choque	74	59,6	48	64,9
Coma	39	31,4	30	76,9

Total de 124 casos

Tabela 6.4 — Septicemias. Relação entre o número de complicações e a percentagem de óbitos (junho de 1981 a junho de 1984).

Nº de complicações	Nº de casos	% óbitos
1	29	31,0
2	51	54,9
3	26	80,7
4 ou +	13	84,6

Total de 124 pacientes

Obs.: 5 casos não apresentaram complicações

Tabela 6.5 — Septicemias com IRA. Relação óbitos/níveis séricos de albumina (junho de 1981 a junho de 1984).

	Abaixo de 2mg/dl	2 a 3,5mg/dl	Acima de 3,5mg/dl
Nº de casos	10 (25,6%)	31 (79,5%)	8 (20,5%)
Nº de óbitos	7 (70,0%)	15 (48,3%)	1 (12,5%)

Total de pacientes = 39 (31,4%)

Como já foi mencionado, a diálise e outros cuidados conseguiram, durante o período da Guerra do Vietnã, reduzir a taxa de mortalidade em pacientes severamente oligúricos de 91 para 65%^{28, 29}.

Mais recentemente, Kleinknecht e cols. estudaram em várias categorias de pacientes o efeito da diálise precoce ou profilática na IRA. A tabela 6.6 dá uma idéia do trabalho desenvolvido. No grupo I os pacientes só foram dialisados quando apresentaram sintomas urêmicos, distúrbios eletrolíticos e nitrogênio ligado à uréia (BUN) maior que 350mg%, o que corresponderia a 750mg% de uréia. A mortalidade média foi de 42%. No grupo II, o BUN foi mantido abaixo de 200mg% (ou 428mg% de uréia), os pacientes apresentaram sintomas mínimos e a mortalidade média foi de 29%. Atribui-se a queda da mortalidade à menor incidência de hemorragia digestiva do grupo II, 27% contra 55% do grupo I, e igualmente menor incidência de septicemia, 12% no grupo com diálise precoce para 24% no grupo dialisado com indicações tradicionais^{13, 14}.

Dos 16 óbitos (53,3%) ocorridos em 30 casos por nos analisados de abril de 1983 a junho de 1984 a uréia sérica média foi de 211mg% e a creatinina 6,5 contra 147 e 4,5mg% daquelas que sobreviveram. Isto também faz crer que os pacientes com níveis sanguíneos de uréia mais altos tiveram maior número de complicações e associados a altas taxas de mortalidade, como mostra a tabela 6.6.

Outros autores também concluíram^{5, 9, 10, 20} que a diálise precoce no curso da doença e o maior número de tratamentos dialíticos, possivelmente diários, melhoram o prognóstico da IRA. Esta concepção tornou-se fortalecida após o advento das diálises, hemofiltrações e ultrafiltrações contínuas ou sequenciais, possibilitando o uso adequado da nutrição parenteral e enteral, tornando-se mais uma arma coadjuvante no tratamento da IRA^{15, 21}.

NUTRIÇÃO PARENTERAL E ENTERAL

Partindo-se do fato de que o tratamento conservador não satisfaz as necessidades nutricionais do paciente hipercatabólico, que a dieta hipoprotéica e nem sempre hipercalórica causa emagrecimento, desnutrição e aumento das infecções e elevada mortalidade, que a restrição dietética foi utilizada em época quando a diálise era evitada ao máximo por problemas técnicos ou concepção errônea quanto à real necessidade do doente desta forma de tratamento, surgiu na nutrição parenteral e enteral a esperança de diminuir as taxas de mortalidade que até a década passada permaneciam estáveis.

Os requerimentos energéticos dos pacientes com IRA são determinados como em outro paciente qualquer, considerando idade, sexo, peso, doença básica e complicações associadas. Compêndios de nutrição parenteral e enteral apresentam tabelas, fórmulas e

Tabela 6.6 — Efeito de hemodiálise profilática sobre mortalidade.

Etiologia da IRA	GRUPO I		GRUPO II	
	Nº de pacientes	% óbitos	Nº de pacientes	% óbitos
Pós-operatório	69	54	62	38
Pós-traumático	18	55	12	33
Pós-aborto	46	11	30	6
Pós-parto	9	30	11	9
Clinica	31	55	32	37
	173	42	147	29

Fonte: Kleinknecht, D., et al. — *Advances in Nephrology*, Year Book, Chicago, vol. 1, 1981.

Tabela 6.7 — Estimativa de perda do nitrogênio devido à doença catabólica — primeiros 10 dias (Brenner e Lazarus⁶).

Fator precipitante	Perda cumulativa de nitrogênio (g)
TRAUMA	
Grande queimado	170
Traumas múltiplos	150
Peritonite	136
Fratura simples	115
Cirurgia grande	50
Cirurgia menor	24
INFECÇÃO	
Febre tifóide (não tratada)	116
Pneumonia (não tratada)	59
Tularemia (tratada)	52
Febre Q (tratada)	40

técnicas de avaliar as necessidades energéticas dos pacientes^{6, 22}. Estas necessidades energéticas são decorrentes da doença básica e não da IRA.

A perda do nitrogênio protéico é muito bem estimada, na tabela 6.7, em situações de grande catabolismo. Sua reposição foi estudada por vários autores e entre eles Abel e cols., que compararam grupos de pacientes que receberam aminoácidos essenciais e glicose e tiveram maior sobrevida (75%) que aqueles que receberam glicose hipertônica somente (44%)¹. O período de disfunção renal foi observado pela diminuição dos níveis séricos de uréia e de creatinina nos três primeiros dias no primeiro grupo, enquanto no segundo houve aumento de tais níveis por sete dias.

Beack et al.³ receitaram a 66 pacientes solução hipertônica de glicose e a 63 outros hidrolisados de fibrina que contêm aminoácidos essenciais e não essenciais e detectaram uma mortalidade de 70% no primeiro grupo e 46% no segundo.

Outros autores como Leonard e cols.¹⁶ e Sofio e Nicora²⁴ não acharam melhora nas taxas de mortalidade em seus pacientes estudados com regimes similares de nutrição parenteral.

Feinstein e cols., num estudo duplo-cego com três soluções diferentes, uma só glicose, outra contendo glicose e aminoácidos essenciais (21g), e uma terceira contendo aminoácidos essenciais (21g) e não essenciais (21g), concluíram que a maioria dos pacientes estavam extremamente catabólicos, que as proteínas séricas haviam caído, que o padrão dos aminoácidos séricos era idêntico aos observados em desnutrição e que era necessário infundir maiores quantidades de aminoácidos para contrabalançar o catabolismo protéico, porém, não acharam melhora nas taxas de mortalidade dos seus pacientes⁷.

A evolução através dos anos mostra que quantidades cada vez maiores de aminoácidos e glicose foram sendo utilizadas em pacientes hipercatabólicos (Tabela 6.8).

Hoje, as calorias não protéicas são administradas sob a forma de glicose a 50 ou 70% e emulsões de lípidos a 10 ou 20%, geralmente numa quantidade não inferior a 2.500 ou 3.000 calorias nos casos hipercatabólicos. Estas últimas muito úteis para evitar hiperglicemias e hiperosmolalidade em pacientes que toleram mal a glicose²³.

O mais recente avanço é submeter o paciente a diálise, hemofiltração ou ultrafiltração diária e/ou contínua, com a finalidade de infundir maior quantidade de soluções, dando maior elasticidade para prescrição de grandes volumes²¹. Não haverá problemas maiores quanto à quantidade ou qualidade dos aminoácidos prescritos, se essenciais ou não, uma vez que os procedimentos de substituição artificial do rim permitirão que os pacientes recebam uma dieta enteral ou parenteral adequada ao seu catabolismo²¹.

Para a hemodiálise habitual de 4 a 5 horas tem-se recomendado 50g de aminoácidos (500ml de uma solução a 10%) infundidos no equipo venoso pós-dialisador durante o tratamento dialítico. Caso o dialisado não contenha glicose, junta-se à solução 200 a 300g no mesmo. Na diálise peritoneal é recomendada a via periférica para a infusão da solução de aminoácidos acima citada, que pode ser diluída em água destilada ou glicose a 5%, uma vez que a solução de diálise peritoneal já contém habitualmente glicose.

Na análise dos já citados 243 casos de IRA tratados em nosso Serviço de 1981 a 1985, 142 (58,4%) foram considerados com lesões orgânicas (necrose tubular aguda), dos quais 81 (57%) foram a óbito. Daqueles com necrose tubular aguda somente 18 (12,6%) receberam nutrição parenteral e 11 deles (61,1%), alta, caindo a mortalidade neste grupo de 57 para 38,9%. Mais surpreendente ainda foi a queda da mortalidade para 25% quando foram analisados aqueles que receberam nutrição parenteral e diálise conjuntamente (Tabela 6.9). Todos receberam diálise profilática, ou seja, de maneira tal que permitiu a infusão de nutrientes em volumes adequados.

Estes dados excelentes, porém conflitantes com a literatura mundial, certamente deverão ser analisa-

Tabela 6.8 — Infusão de aminoácidos e glicose hipercatabólica em nutrição parenteral — estudo evolutivo.

8 a 10g de nitrogênio/dia (Dedrick e cols., 1981)
13 a 16g de aminoácidos essenciais 1.400 a 1.800 cal/dia (Abel e cols., 1973)
3,7 ± 1,2g de nitrogênio 2.311 ± 710 cal/dia (Freund, 1980)
21g Aminoácidos essenciais 42g Aminoácidos não essenciais 1.300 a 3.400 cal/dia (Feinstein, 1981)

Tabela 6.9 — Insuficiência renal aguda — total de pacientes 243. Importância da diálise e nutrição parenteral (novembro de 1981 a junho de 1985).

Pacientes com IRA	Total	Nº altas	Nº óbitos
NTA	142	61	81 (57,0)
Em uso nutrição parenteral	18 (12,6)	11 (61,1%)	07 (38,9%)
Em uso nutrição parenteral e diálise profilática	04 (2,8%)	03 (75%)	01 (25,0%)

dos sob outros pontos de vista e sobretudo quando a casuística for de um maior número de pacientes.

Alguns fatos, porém, estão estabelecidos: que os aminoácidos essenciais são capazes de diminuir o período de disfunção renal. Que a instituição de regime terapêutico com aminoácidos essenciais e glicose poderá ser utilizada com sucesso em pacientes de baixo catabolismo. Que aqueles com IRA por trauma ou cirurgia necessitam grandes quantidades de calorias, pelo menos 2.500 a 3.000 calorias. Que a melhor sobrevivência se deve à menor gravidade da doença básica. Que o importante é prescrever aminoácidos, não importando que tipo, se possuímos métodos dialíticos adequados. Que os pacientes com IRA hipercatabólicos não devem sofrer restrições dietéticas, muito pelo contrário, devem receber calorias necessárias para tornar seu balanço nitrogenado positivo para evitarmos desnutrição e morte por infecção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABEL, R.M., BECK Jr., C.H., ABBOTT, W.M. & cols. — Improved survival from acute renal failure after treatment with intravenous essential L-amino acids and glucose. *N. Engl. J. Med.* 288:695, 1973.

2. BALSLOV, J.T. & JORGENSEN, H.E. — A survey of 499 patients with acute anuric renal insufficiency. Causes, treatment, complications and mortality, *Am. J. Med.* 34:75, 1963.
3. BEACK, S.M., MAKABOLI, G.C., BRYAN-BROWN, C.W. & cols. — The influence of parenteral nutrition in the course of acute renal failure, *Surg. Gynecol. Obstet.* 141:405, 1975.
4. Board for the Study of the Severely Wounded. — The physiologic effects of wounds in the Mediterranean theater of operations, Washington, D.C., Office of the Surgeon General, Department of Army, 1952.
5. CONGER, J.D. — A controlled evaluation of prophylactic dialysis in post-traumatic acute renal failure, *J. Trauma* 15:1056, 1975.
6. FAINTUCH, J. — *Alimentação parenteral prolongada*, São Paulo, Manole, 1976.
7. FEINSTEIN, E.I., BLUMENKRANTZ, M.J., HEALY, M. & cols. — Clinical and metabolic responses to parenteral nutrition in acute renal failure, *Medicine* 60:124, 1981.
8. FINN, W.F. — Recovery from acute renal failure. In Brenner, B.M. & Lazarus, J.M.: *Acute renal failure*, Philadelphia, W.B. Saunders, 1983.
9. FISHER, R.P., GRIFFEN Jr., W.V., REISER, M. & CLARK, D.S. — Early dialysis in the treatment of acute renal failure, *Surg. Gynecol. Obstet.* 123:1019, 1966.
10. HODSON, E.M., KJELLSTRAND, C.M. & MAUER, S.M. — Acute renal failure in infants and children: outcome of 53 patients requiring hemodialysis treatment, *J. Pediatr.* 93:756, 1978.
11. KENNEDY, A.C., BURTON, J.A., LUKE, R.G. & cols. — Factors affecting the prognosis in acute renal failure, *Q.J. Med.* 42:73, 1973.
12. KILEY, J.E., POWERS Jr., S.R. & BEEBE, R.T. — Acute renal failure. Eighty cases of renal tubular necrosis, *N.Engl. J. Med.* 262:481, 1960.
13. KLEINKNECHT, D., JUNGUERS, P., CHANARD, J. & cols. — Uremic and non uremic complications of acute renal failure: Evaluation of early and frequent dialysis on prognosis, *Kidney Int.* 1:190, 1972.
14. KLEINKNECHT, D. & GANEVAL, D. — Preventive hemodialysis in acute renal failure. Its effect in mortality and morbidity. In Friedmann, E.A. & Eliahou, H.E.: *Proceedings of the conference on acute renal failure*, Washington, D.C., Dhew Publ. N. (NIH), 74-608, 1973, p. 175.
15. LAUER, A., SACCAGGI, A., RONCO, C. & cols. — Continuous arteriovenous hemofiltration in the critically ill patient: Clinical use and operational characteristics, *Ann. Intern. Med.* 99:455, 1983.
16. LEONARD, C.D., LUKE, R.G. & SIEGEL, R.R. — Parenteral essential aminoacids in acute renal failure, *Urology*, 6:154, 1975.
17. LORDON, R.E. & BURTON, J.R. — Post traumatic renal failure in military personnel in Southeast Asia, *Am. J. Med.* 53:137, 1972.
18. LUNDING, M., STEINSS, I. & THAYSEN, J.H. — Acute renal failure due to immediate prognosis and complications, tubular necrosis *Acta Med. Scand.* 176:103, 1964.
19. McMURRAY, S.D., LUFT, F.C., MAXWELL, D.R. & cols. — Prevailing patterns and predictor variables in patients with acute tubular necrosis, *Arch. Intern. Med.* 138:950, 1978.
20. PARSONS, F.M., HOBSON, S.M., BLAGG, C.R. & Mc CRACKEN, B.H. — Optimum time for dialysis in acute reversible renal failure, *Lancet* 1:129, 1961.
21. PAGANINI, E.P. — Continuous renal prosthetic therapy in acute renal failure: an overview, *Pediatr. Clin. N. Am.* 34:165, 1987.
22. RIELLA, M.C. — *Suporte nutricional parenteral e enteral*, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1985.
23. RIELLA, M.C. — Nutrição no paciente hemodialisado, *AMB* 33:191, 1987.
24. SOFIO, C. & NICORA, R. — High caloric essential aminoacid parenteral therapy in acute renal failure, *Acta Chir. Scand.* (Suppl.) 466:98, 1976.
25. STOTT, R.B., CAMERON, J.S., OGG, C.S. & BEWICK, M. — Why the persistently high mortality in acute renal failure?, *Lancet* 2:75, 1972.
26. SWANN, R.C. & MERRILL, J.P. — The clinical course of acute renal failure, *Medicine* 32:215, 1953.
27. TESCHANM P.E., POST, R.S., SMITH Jr., L.H. & cols. — Post-traumatic renal insufficiency in military casualties, *Am. J. Med.* 18:172, 1955.
28. WHELTON, A. — Post traumatic acute renal failure in Vietnam combat injuries: Incidence morbidity and mortality. In Friedmann, E.A. & Eliahou, H.E.: *Proceedings of the conference on acute renal failure*, Washington, D.C., Dhew Publ.N. (NIH) 74-608, 1973, p. 125.
29. WHELTON, A. & DONADIO Jr., J.V. — Post-traumatic acute renal failure in Vietnam. A comparison with the Korean War experience, *John Hopkins Med. J.* 124:95, 1969.

ENFERMAGEM EM UNIDADE DE DIÁLISE

Maria Aparecida Fadil Romão
Emilia Tsurumi Kakehashi



INTRODUÇÃO

A enfermagem da unidade de diálise exerce papel importante junto ao paciente com insuficiência renal crônica, já que é através dela que o paciente adquirirá sua responsabilidade quanto à aceitação do tratamento, da medicação e da dieta. O médico, ao constatar o diagnóstico de uremia terminal em seu paciente e conseqüentemente a necessidade de um programa dialítico, irá encaminhá-lo junto com seus familiares à unidade de diálise. A equipe de enfermagem responsável pelo tratamento deste paciente fará sua integração com os outros pacientes da unidade, orientando-o sobre os vários métodos dialíticos (hemodiálise, diálise peritoneal intermitente e diálise peritoneal ambulatorial contínua — CAPD), facilitando e respeitando a sua escolha por um dos métodos, desde que esta não o prejudique futuramente do ponto de vista físico, clínico e social.

Em uma unidade de diálise é responsabilidade do enfermeiro a transmissão de conhecimentos que o paciente e seus familiares adquirem sobre a doença, auxiliando-os para que eles aprendam a conviver melhor com esta patologia crônica. O paciente deverá entender perfeitamente desde o início do programa dialítico que a sua negligência quanto ao tratamento, em termos de dieta e medicação, lhe trará graves conseqüências. O enfermeiro terá de transmitir ao paciente orientações e informações corretas para que ele possa decidir adequadamente sobre suas responsabilidades^{2,5}.

Na maioria das vezes, para que o paciente possa cooperar satisfatoriamente, é necessária a participação de outros profissionais como assistentes sociais, psicólogos e nutricionistas, assistindo-o em seus diversos temores e dúvidas. O enfermeiro deve encorajar o paciente em diálise para que continue tendo vida ativa junto com sua família e amigos, dentro de suas limitações. Nenhuma outra especialidade dentro da profissão de enfermagem fornece tantos recursos multidisciplinares como aqueles encontrados em uma clínica renal. O contato direto com o paciente, família e comunidade é componente crítico e cabe ao enfermeiro de nefrologia realizá-lo.

O pessoal de enfermagem pode ser criativo nesta área, promovendo educação continuada ao paciente, e ainda fazer com que o mesmo se responsabilize pelo seu próprio cuidado.

PAPEL DA ENFERMAGEM NA HEMODIÁLISE

Se o paciente estiver em hemodiálise, a enfermagem deve assegurar que o tratamento decorra na maior segurança possível, evitando-se problemas técnicos relacionados principalmente com o rim artificial, dialisadores e via de acesso. É fundamental que a equipe de enfermagem de uma unidade de diálise seja altamente capacitada e treinada para atender o paciente durante todo o processo dialítico, fazendo com que o mesmo tenha plena confiança que está sendo atendido em todas as suas necessidades básicas^{1, 4, 11}.

PLANTA FÍSICA, EQUIPAMENTOS, MATERIAL E MEDICAMENTOS

Recomenda-se que a unidade de hemodiálise tenha pelo menos três salas:

Sala de preparo e guarda de material — esta deve ter instalações e equipamentos que permitam a lavagem, preparo e guarda de todo material utilizado na sala de hemodiálise, sala de diálise peritoneal e CAPD. Além disso deve possuir ainda prateleiras próprias para armazenamento de soluções antissépticas, soluções degermantes, concentrados para hemodiálise (banho de hemodiálise).

Sala de hemodiálise — quando está dentro de um hospital, deve ser de fácil acesso para que o paciente não necessite circular por outras áreas muito contaminadas, diminuindo assim o risco de aparecimento de infecções freqüentes. Deve possuir ambiente calmo, arejado e claro. Os pacientes devem ficar de preferência em poltronas reclináveis, com distância entre elas que facilite a circulação interna. O enfermeiro deve ficar em um local onde possa avistar todos os pacientes e atender as intercorrências em

tempo hábil. Na sala de hemodiálise é essencial que as paredes e pisos sejam revestidos por materiais laváveis para facilitar a limpeza, mantendo rígidas as condições de assepsia. É necessário ainda instalações de oxigênio para atendimento das emergências.

Sala de reuso de dialisadores— a área de reprocessamento ("reuso") de dialisador deverá ter condições sanitárias e de limpeza satisfatórias e manter níveis aceitáveis de substâncias tóxicas. Deverá ter aeração suficiente para não permitir a intoxicação do pessoal responsável pelo reuso^{1, 2, 3}.

Equipamentos

Na unidade de hemodiálise deve haver:

- Rim artificial e bombas de sangue
- Esfigmomanômetro e estetoscópio
- Manômetros
- Termômetros
- Fio de extensão elétrica
- Refletor de luz
- Carro de curativo
- Suporte de soro
- Balança
- Carro de emergência
- Aspirador

Materiais e medicamentos

- Dialisadores
- Linhas arterial e venosa
- Luvas esterilizadas
- Bacias plásticas com tampas para armazenamento de dialisadores
- Máscaras e gorros
- Escovas para assepsia das mãos
- Seringas e agulhas
- Fitas adesivas
- Frascos para exames laboratoriais
- Cânulas ("shunt") arteriovenosas
- Cânulas percutâneas (agulha única) de lúmen duplo ou simples
- Gaze esterilizada
- Pinças
- Antissépticos
- Anestésicos locais
- Anticoagulante
- Antitérmico
- Antieméticos
- Hipotensores
- Diurético
- Vasodilatador
- Antibióticos diversos
- Sedativos
- Formol a 3 e 5%
- Hipoclorito de sódio
- Soluções glicosadas a 5 e 10%
- Solução fisiológica de cloreto de sódio a 0,9%
- Solução de PVP-IODO (iodopolividona) degermante e de uso tópico

ASSISTÊNCIA DA ENFERMAGEM NA HEMODIÁLISE

Avaliação do paciente— serão usados vários parâmetros para se avaliarem as necessidades de cada sessão de hemodiálise que compreendem principalmente:

- Sinais vitais: medir a pressão arterial em pulso, temperatura.
- Pesagem do paciente: avaliar o aumento de peso desde a última sessão de hemodiálise fazendo-se o diferencial de peso, a fim de facilitar o cálculo para ultrafiltração durante o tratamento.
- Exames laboratoriais: segundo necessidades.
- Estado geral do paciente.
- Via de acesso: avaliar condições (frêmito, presença de hematomas, infecções ou aneurismas)

PLANEJAMENTO DAS SESSÕES DE HEMODIÁLISE

O enfermeiro da unidade de diálise deve ter informações obtidas através de avaliação e documentação da história clínica de cada paciente e dos cuidados que o mesmo necessita durante o tratamento, a fim de desenvolver seu plano de cuidados. As responsabilidades e as decisões destes cuidados devem ser tomadas entre médicos e enfermeiros da unidade.

CUIDADOS COM VIAS DE ACESSO

Fistula arteriovenosa — o tempo durante o qual uma fistula pode ser mantida funcionando em perfeitas condições dependerá de alguns cuidados a serem tomados:

- "Amadurecimento" completo da fistula antes de iniciar punções (pelo menos três semanas).
- Rodízio dos locais de punção, a fim de se evitar aneurisma e cicatrização excessiva do local punccionado.
- Antissepsia rigorosa do local a ser punccionado.
- Usar a fistula arteriovenosa preferencialmente para punções durante a hemodiálise.
- Não fazer compressão excessiva com curativos ou roupas sobre a fistula.

Cânula ("shunt") arteriovenosa — apesar de ser uma solução temporária, alguns cuidados devem ser tomados, a fim de se evitar complicações como infecções e trombozes do "shunt" arteriovenoso.

- Manter o membro do "shunt" arteriovenoso em posição elevada, principalmente no pós-operatório imediato.
- Observar sinais e sintomas de infecção.
- Evitar compressões no membro do "shunt" com roupas, curativos ou restrições apertadas.
- Usar técnicas assépticas ao manipular o "shunt".
- Observar freqüentemente sinais de coagulação.
- Orientar o paciente para os casos de desconexão do "shunt".
- Utilizar esta via de acesso preferencialmente para hemodiálise.

Cânulas percutâneas — são colocadas em grandes veias centrais (subclávia, femoral). Também é uma via de acesso temporária utilizada para pacientes portadores de insuficiência renal aguda ou enquanto se aguarda o amadurecimento de fistula. Cuidados: — Lavar a cânula com solução heparinizada após cada sessão de hemodiálise. — Fechar a cânula com tampas próprias, evitando contaminação. — Usar técnicas assépticas para curativo e manipulação da cânula. — Evitar manipulação da cânula para coletas de sangue ou administração de medicamentos, a fim de se evitar a contaminação da mesma.

LIMPEZA E DESINFECÇÃO DOS RINS ARTIFICIAIS E DIALISADORES

A lavagem e a desinfecção dos rins artificiais com tanque de preparo de banho devem ser feitas após cada sessão de hemodiálise, observando-se dois itens:

Máquinas não contaminadas — lavar com água corrente e deixar circular por todo o circuito (tanque, compartimento e mangueiras de passagem de banho) solução de hipoclorito de sódio a 0,1% durante aproximadamente 15 minutos.

Máquinas contaminadas — lavar com água corrente e deixar circular por todo o circuito solução de hipoclorito de sódio a 1% durante no mínimo 30 minutos.

A limpeza e a esterilização do rim artificial tipo "single-pass" devem ser feitas utilizando-se desinfetantes de acordo com a orientação do fabricante.

Lavagem dos dialisadores e retirada de resíduos de sangue — podem ser feitas utilizando-se solução fisiológica aquecida ou água tratada sobre pressão; os dialisadores e as linhas arterial e venosa devem ser preenchidos depois de limpos com solução de formol a 3-4% e guardados no mínimo 24 horas, para reuso posterior.

Alguns itens devem ser observados na prática de reuso:

- Registro: rotulagem do dialisador com identificação do paciente.
- Consideração do pessoal: treinamento e qualificação do pessoal responsável pelo reuso.
- Planta física e segurança do ambiente onde se processará o reuso.
- Material de reprocessamento.
- Controle de qualidade do dialisador reusado.

Obs: a equipe de enfermagem ao manipular os rins artificiais e dialisadores durante a limpeza e desinfecção no início e término da hemodiálise deverá estar protegida com luvas resistentes e aventais, a fim de evitar contaminação.

PAPEL DA ENFERMAGEM NA DIÁLISE PERITONEAL

O paciente com insuficiência renal crônica pode optar ou necessitar de diálise peritoneal intermitente (DPI) ou de diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD). O preparo psicológico inicial e as orientações devem ser feitos pelo enfermeiro após a indicação deste tratamento. Deve ser explicado ao paciente a importância, a necessidade de sua cooperação e as vantagens e desvantagens dos dois métodos^{6, 7, 8}.

Diálise peritoneal intermitente

A DPI deve ser realizada em quarto com dimensões adequadas que permitam circulação fácil, aeração e iluminação suficientes. As paredes e os pisos devem ser laváveis para facilitar a limpeza e diminuir os riscos de infecção. O paciente deve estar em leito confortável, próximo a instalações de oxigênio e a aparelho de aspiração de secreção brônquica, que poderão ser utilizados em casos de emergência. O ideal seria que estes quartos fossem individuais para se evitar o perigo das infecções cruzadas, mas nossas condições não nos deixam chegar a padrões tão elevados.

Instalação da DPI — o paciente deve fazer higiene corporal, tricotomia abdominal, esvaziamento da bexiga e assepsia com PVP-iodo, além da verificação do peso e dos sinais vitais. O material e os medicamentos necessários para instalação da DPI devem estar armazenados em uma ante-sala, a qual contém pias e armários.

Quando a decisão da instalação da DPI for tomada, o material necessário deve estar preparado e as soluções a serem utilizadas previamente aquecidas a 37°C. A duração da sessão pode ser de 12 a 24 horas e os cuidados de enfermagem devem ser contínuos durante todo este período e compreendem principalmente:

- Observar a tolerância do paciente pelo tratamento.
- Proporcionar conforto físico e psíquico através de ambiente calmo e acolhedor.
- Observar e anotar as intercorrências, providenciando soluções imediatas.
- Administrar as medicações prescritas.
- Estimular mudança freqüente de decúbito e promovê-la para os pacientes incapacitados de fazê-la.
- Trocar curativo em casos de sangramento ou vazamento ao redor do cateter.
- Observar perfeito funcionamento do cateter, através do tempo de infusão e de drenagem.
- Coletar amostras do líquido de drenagem para exames quando este estiver turvo.
- Saber interpretar resultados de exames laboratoriais a fim de evitar intercorrências.
- Controlar os sinais vitais.

Todas as anotações devem ser feitas em formulário próprio da unidade de diálise e devem conter dados como:

- Número de cada ciclo de troca.
- Concentração dos banhos usados.
- Balanço parcial e global ao final de cada ciclo.
- Aspecto do líquido drenado.
- Dados clínicos pré e pós cada sessão.

Materiais e equipamentos usados na DPI:

- Suporte para soro com haste dupla.
- Foco luminoso.
- Aquecedor de banhos por calor.
- Aquecedor do banho por calor a seco (estufa, por exemplo).
- Balança.
- Coletor de drenagem graduado e esterilizado.
- Carro de curativo.
- Soluções de diálise peritoneal com concentrações variadas.
- Equipo para diálise peritoneal.
- Tubos para exames laboratoriais.
- Estetoscópio, esfigmomanômetro e termômetro.
- Seringas e agulhas.
- Fios e sutura.
- Bandeja estéril com o material a ser usado para instalação da DPI.
- Paramentos

Diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD)

Na CAPD o papel do enfermeiro é de selecionar, orientar, ensinar, treinar e assistir o paciente e a família desde o início do programa até o acompanhamento ambulatorial futuro. Neste método o enfermeiro ensinará ao paciente e à família, através de um processo educativo, a importância do autocuidado e da facilidade de uma vida mais independente. É importante que haja um segundo enfermeiro treinado para que, em períodos de ausência do enfermeiro titular, os pacientes possam contar com alguém capacitado para atendê-los nas intercorrências e nas necessidades^{7, 8, 9}.

As dependências terão organização e área física propícias e determinadas para este tratamento. Para melhor garantia das condições de limpeza e segurança o ideal seria:

- Determinar um quarto exclusivo, com banheiro, chuveiro e pia adequada para lavagem das mãos.
- Portas e janelas deveriam ter trincos de fácil manuseio, que proporcionem ventilação e iluminação adequadas.
- Paredes e pisos laváveis.
- Instalação de oxigênio.

O mobiliário e os equipamentos mais importantes seriam:

- Cama e poltronas reclináveis.
- Mesa com tampo lavável.

- Relógio de parede.
- Balança
- Suporte de soro.
- Balde para lixo com tampa.
- Esfigmomanômetro e estetoscópio.

O material e medicamento mais utilizado são:

- Bolsas com solução de diálise.
- Equipos próprios.
- Pinças adequadas.
- Seringas e agulhas.
- Toalhas específicas
- Sabão degermantes.
- Paramentos, principalmente máscaras.

A seleção e a avaliação dos pacientes é vital para o sucesso do tratamento. O melhor paciente para um programa é aquele que, além da indicação médica, tem motivação, aquiescência, apoio da família e condições domiciliares. Em nossa experiência, nem sempre o paciente com melhores condições sociais e intelectuais é o que nos tem fornecido os melhores resultados ao longo do tempo.

O paciente, após a entrevista inicial, será selecionado e iniciará o treinamento. Este será feito antes da instalação do cateter peritoneal e através dele teremos condições de avaliar as dificuldades que o paciente e a família terão ao longo do tratamento. Um programa de treinamento deverá ser implementado através de material audiovisual, manual de treinamento, demonstração do sistema de CAPD com aulas teóricas e práticas. Será através deste programa educacional que a enfermagem avaliará se o paciente pode executar sem ajuda a técnica de trocas de bolsas. Se ele não for capaz de desempenhar esta função sem ajuda, outras pessoas poderão receber o treinamento.

Quando o paciente ou os familiares estiverem aptos para a função, será feita a instalação do cateter peritoneal e o paciente retornará ao ambulatório, onde serão realizados os exames laboratoriais e as consultas médicas e de enfermagem. Estas são semanais no início e, posteriormente, mensais ou bimensais.

Sendo a peritonite a complicação mais importante na CAPD, orientação e educação continuada devem ser feitas para que o paciente desempenhe o método com segurança, evitando a contaminação do sistema.

CONCLUSÃO

Inicialmente, o enfermeiro da diálise restringia-se a ser um mero assistente dos procedimentos que ocorriam na unidade. A expansão das instalações e o avanço tecnológico na diálise aumentaram a importância do papel da enfermagem, brindando-a com uma oportunidade para seu desenvolvimento profissional. A expansão do papel da enfermagem foi gradual, dando-lhe oportunidade de mostrar sua perícia profissional. Hoje, o cuidado com o paciente em diálise crônica e sua manutenção é principal.

mente responsabilidade do enfermeiro, que pode utilizar seu conhecimento para avaliar e analisar dados do paciente e tomar decisões. Ao lado disto, em um ambiente tão cheio de tecnologia, a enfermagem pode ser fundamental na humanização dos cuidados prestados a estes doentes^{3, 5, 7, 9, 10, 11}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRUNNER, L.S. — Prática de enfermagem, 2ª ed., Rio de Janeiro, Indart, 1980, vol. 1, p. 548, 596, 600, 829.
2. HAMPERS, C.L., SHUPAK, E., LOWRIE, E.G. & LAZARUS, J.M. — Long-term hemodialysis, 2ª ed., New York, Grunne & Stratton, 1973.
3. JAMES, J.A. — Nefrologia infantil, 2ª ed., Barcelona, Salvat, 1974.
4. JUNGERS, P., ZINGRAFF, J., MAN, N.K., DRUKE, T. & TARDIEU, B. — L'essentiel sur l'hémodialyse, Paris, Maloine, 1980.
5. LEGRAIN, M. & SUC, J.M. — Manual de nefrologia, 2ª ed., São Paulo, Masson, 1983.
6. LEWIS, S.L. — Simpósio sobre doença renal crônica, *Clin. Enferm. Am. N.* 16:485, 1981.
7. Manual do I Simpósio Nacional de Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua, Curitiba, Travenol, 1983.
8. OREOPOULOS, D. — Continuous ambulatory peritoneal dialysis, *Nephron*, 30:293, 1982.
9. RIELLA, M.C. — Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos, Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 1980.
10. SABBAGA, E. & VASCONCELOS, E. — *Insuficiência renal aguda*, São Paulo, Sarvier, 1970.
11. SCHIMMEL, F. & JUNGERS, P. — Cuadernos de la enfermera. — Nefrologia Urologia, Barcelona, Toray-Masson, 1980.

HEMODIÁLISE EM PEDIATRIA

Maria de Fatima Santos Bandeira

INTRODUÇÃO

O tratamento da insuficiência renal crônica na infância engloba várias opções terapêuticas. A hemodiálise, a diálise peritoneal e suas variantes e o transplante renal são, atualmente, procedimentos rotineiros em centros do mundo inteiro. Um transplante renal bem-sucedido é o grande objetivo no tratamento da insuficiência renal crônica. Entretanto para as crianças que não possuem doadores relacionados e estão a espera de um rim de cadáver, para as que desenvolveram altos títulos de anticorpos citotóxicos ou as que perderam um enxerto funcionante, a diálise torna-se a única forma de sobrevivência. Foi na década de 60, com a criação do "shunt" de Scribner, que a hemodiálise se tornou uma opção terapêutica para crianças. Os questionamentos filosóficos feitos então sobre a validade do prolongamento da vida através destes métodos deram lugar a discussões atuais sobre como conseguir maior sobrevivência e melhor qualidade de vida¹⁹. Hoje, a hemodiálise (HD) é um método seguro e eficaz para crianças e é responsável pela maioria das indicações de tratamento dialítico nesta faixa etária.

INCIDÊNCIA

A incidência da insuficiência renal crônica terminal (IRCT) na infância varia de acordo com os critérios empregados. O mais comumente utilizado é o da admissão de pacientes novos em programas de tratamento dialítico por ano. Os registros da associação européia de diálise e transplante (EDTA) mostram as variadas incidências entre um país e outro* (Tabela 8.1). Determinadas regiões, devido a maiores facilidades diagnósticas e terapêuticas, tornam-se centros de referência apresentando uma incidência superior à real. A incidência deve ser medida na população infantil e não na população geral, devido às diferenças de faixa etária por região. Na Europa, a incidência de IRCT é de cinco novos casos por ano,

Tabela 8.1 — Admissão de novos pacientes por ano. Por milhão de população infantil (EDTA)

	1980	1981	1982	1983	1984
Espanha	4,5	3,8	4,6	3,4	5,0
França	5,5	6,0	5,3	5,7	7,1
Itália	2,2	2,6	2,6	2,8	2,6
Inglaterra	4,7	5,2	5,0	5,2	6,8
Rep. Fed. Alem.	3,7	4,5	4,0	3,5	4,3

por milhão de população infantil (PMPI) e 3% em relação à população geral⁵. Nos Estados Unidos, aproximadamente 1,5 a 6 novos casos por milhão de população geral necessitam de tratamento dialítico a cada ano e a incidência de oito novos casos PMPI para a Califórnia talvez seja superestimada por tratar-se de um centro de referência⁷⁻²⁵. No Brasil, não existem dados precisos e, em 1983, no registro da Sociedade Brasileira de Nefrologia, ao qual responderam 70% dos centros existentes no país, haviam 153 crianças em diálise para uma população de 48.000.000 habitantes* na mesma faixa etária, o que representaria aproximadamente três casos PMPI, considerando que todas tivessem entrado em programa naquele mesmo ano.

Em nosso Serviço, que tem sido um centro de referência para crianças na cidade do Rio de Janeiro, o número de admissões para tratamento dialítico foi de 2,8 novos casos por ano PMPI em 1986. A incidência varia com a idade quando se consideram faixas etárias de 0 a 5, 5 a 10 e 10 a 15 anos, sendo maior para o último grupo⁵⁵ (Fig. 8.1). Em alguns países, crianças na faixa de 0 a 5 anos não são aceitas para programas dialíticos, o que talvez explique a menor incidência nesta faixa. Na França, onde esta discriminação não existe, crianças menores de 5 anos constituem 17% do total, na Califórnia 16% e

* Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

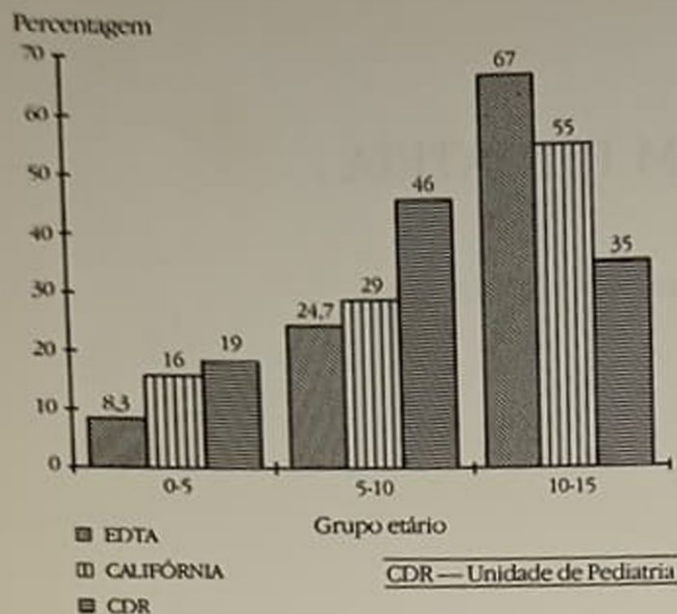


Figura 8.1 — Incidência de IRC em crianças.

em nosso Serviço 19%⁷. No grupo etário de 5 a 10 anos tivemos uma incidência de 46% e diminuiu no grupo de 10-15 anos, provavelmente porque crianças maiores são aceitas para diálise em centros de tratamento de adultos.

ETIOLOGIA

As causas de insuficiência renal crônica na infância estão listadas na tabela 8.2 e representam dados obtidos em oito centros europeus e cinco centros da América do Norte, perfazendo um total de 2.315 pacientes⁴⁹. Na mesma tabela encontram-se as porcentagens obtidas em dois centros de diálise pediátrica do Estado do Rio de Janeiro num total de 72 pacientes. A incidência, em nosso meio, de doenças glomerulares é de 58%. O conhecimento da doença básica é importante para organizar um plano de tratamento até o momento do transplante renal. As malformações do trato urinário necessitam uma investigação completa e uma prévia correção cirúrgica das anomalias. A observação de recorrência no rim transplantado de algumas glomerulopatias como a esclerose focal e segmentar e a glomerulonefrite rapidamente progressiva sugere um prazo de aproximadamente um ano entre o início do tratamento dialítico e o momento do transplante^{12,57}.

INDICAÇÕES DE DIÁLISE

O manuseio conservador da insuficiência renal crônica na criança deve permitir uma preparação para o tratamento dialítico, não somente no que concerne à confecção e maturação do acesso vascular, mas também no preparo psicológico da criança e da família para as fases futuras de diálise e transplante. Esta preparação contribui para adaptação ao tratamento

Tabela 8.2 — Causas de insuficiência renal crônica na infância.

	Europa + EUA ⁴⁹ %	RJ-CDR-HGB [*] %
Doenças glomerulares	34	
Pielonefrite e malformação do trato urinário	22	58
Doenças hereditárias	16	20
Hipoplasia e displasia	11	8
Outras causas	12	7
Lúpus eritematoso		5
Tumor de Wilms		
Necrose cortical		
Nefrite intersticial		
Não classificados	5	2

* Clínica de Doenças Renais - RJ
Hospital Geral de Bonsucesso - RJ

e melhor reabilitação. As indicações para diálise em crianças variam individualmente e dependem tanto do quadro clínico como dos valores bioquímicos. A necessidade da diálise é determinada pela evolução dos sintomas urêmicos e deve ser iniciada precocemente, de modo a diminuir a morbidade. Quando o "clearance" de creatinina se encontra abaixo de 10ml/min/1,73m², o que corresponde a dosagens séricas de creatinina de 8 a 10mg% para crianças maiores e de 5mg% para aquelas com massa muscular reduzida, há indicações de iniciar tratamento dialítico²⁵. Em crianças no primeiro ano de vida, dosagens séricas de 3 a 4mg% refletem uma perda de 80 a 90% da função renal normal. A dosagem da uréia não é critério para indicar diálise porque varia amplamente de acordo com o regime alimentar, catabolismo aumentado e infecção. Um quadro clínico de acidose persistente com bicarbonato em torno de 10mEq/l, anemia com hemoglobina menor que 6g% ou hiperfosfatemia que não respondem ao tratamento conservador são indicações precisas para iniciar um tratamento dialítico. Em alguns casos, o agravamento da osteodistrofia ou a diminuição da velocidade de crescimento nos fazem optar pelo tratamento dialítico mesmo quando os sintomas urêmicos não estão presentes^{16,23}. Outras indicações absolutas de diálise como pericardite urêmica, hiperpotassemia ou insuficiência cardíaca congestiva por retenção de sódio e água são mais raras.

ACESSO VASCULAR

Os acessos empregados em pediatria são as fistulas arteriovenosas, os cateteres e as cânulas. Problemas relacionados à criação e manutenção de um bom acesso em vasos de pequeno calibre ocasionaram grandes dificuldades na evolução da hemodiálise pediátrica.

CÂNULAS OU "SHUNTS"

Em 1973, Kjellstrand modificou a cânula de Scribner adaptando-a ao uso pediátrico e criando uma opção de acesso para crianças com menos de 20kg⁴¹. Sua sobrevida curta, de 2 a 15 meses, restringiu sua indicação a acesso temporário^{23, 54, 55}.

O "shunt" de Thomas colocado em vasos femorais através de anastomose término-lateral é o acesso preferido para crianças com menos de 15kg no Children's Hospital de Boston, porém não é usado frequentemente em outros centros^{36, 55}. A principal complicação deste acesso é a coagulação devido à obstrução da anastomose venosa, por hipertrofia da íntima, não apresentando grande frequência de infecção²⁷.

Em nosso Serviço, entre 1977 e 1983, foram instalados oito "shunts" de Thomas em crianças pesando de 9,7 a 35kg. A sobrevida média foi de 6,5 meses, variando entre 45 dias e 8 meses e a incidência de infecção foi de 75%. Três crianças desenvolveram septicemia por *Staphylococcus aureus* e necessitaram hospitalização prolongada para antibioticoterapia e remoção do "shunt". A sobrevida curta e o alto índice de complicações nos fez abandonar este tipo de acesso. As cânulas tiveram um papel importante na história da hemodiálise pediátrica, porém, atualmente, são acessos muito pouco usados.

FÍSTULAS

A fístula arteriovenosa é a melhor opção de acesso e tem sido instalada em todas as crianças independente do peso corporal^{23, 24, 36, 45}. A microcirurgia tem permitido, com sucesso, a criação de fístulas de Cimino-Brescia com anastomose término-lateral, entre veia cefálica e artéria radial em crianças a partir de 7kg, e nos casos de insucesso se recorre aos vasos mais proximais, usando-se a veia cefálica e a artéria braquial com anastomose término-lateral, permitindo acessos em crianças com 4,5kg⁴⁵.

Em nosso Serviço, 44 fístulas foram confeccionadas em 39 crianças com peso variando entre 4,5 e 62kg; 27 fístulas distais e 2 proximais foram colocadas em crianças maiores de 20kg e 7 distais e 8 proximais naquelas com menos de 20kg. A percentagem de funcionamento, levando em consideração o tipo da fístula, se distal ou proximal, é mostrada na tabela 8.3 e apresenta resultados semelhantes àqueles de outros grupos^{14, 55}. Quando se analisa o volume total de fístulas em relação ao tempo de uso e percentagem de funcionamento enquanto necessário, observamos que 87% permaneceram funcionantes em tempo médio de 23 meses (Tabela 8.4).

O tempo entre a confecção da fístula e seu uso é bastante variável entre um e seis meses^{27, 47}. Em nossa experiência o tempo médio de maturação foi de 74 dias e variando entre 20 e 150 dias.

Recomenda-se a confecção precoce da fístula quando o "clearance" da creatinina está entre 10 e 15ml/min, para que possa ser usada no início do

Tabela 8.3 — Percentagem de fístulas funcionantes.

	Distal		Proximal	
	< 20kg	> 20kg	< 20kg	> 20kg
Toronto	20	57	54	42
Paris	54	70	72	70
Saint Louis	75	77	—	—
Rio de Janeiro	72	85	63	67

Tabela 8.4 — Volume total de fístulas em relação ao tempo de uso e percentagem de funcionamento.

Fístula	Nº	% Func.		Período de uso		% Func.
		Precoce		média		
Cimino-Brescia modificada						
Toronto	17	71		6,3	1-22	83
CDR	44	80		23,0	1-60	87
PTFE Toronto						
	5	100		14,1	1-41	60
CDR	6	100		20,5	1-48	0
Total Toronto						
	22					
CDR	50					

PTFE = politetrafluoretileno

tratamento dialítico, evitando a colocação de acessos temporários. As cirurgias são realizadas com anestesia geral, na maioria das vezes, ou com anestesia local e sedação em adolescentes. Rotineiramente usamos punção dupla com agulhas 17G para crianças menores e a punção única é reservada para as primeiras diálises. O gráfico 8.1 mostra a sobrevida cumulativa de todas as fístulas do serviço com 91 e 83% aos 6 e 24 meses, respectivamente. Quando se separa a população com menos de 20kg, a sobrevida é de 86% aos 6, 12 e 24 meses e não mostra diferença significativa em relação ao grupo total. A excelente sobrevida da fístula arteriovenosa e o baixo índice de complicações nos faz optar sistematicamente por este tipo de acesso apesar do desconforto das punções repetidas. Fístulas arteriovenosas usando enxertos autólogos como veia safenas e heterólogos como carótida bovina ou material sintético politetrafluoretileno (PTFE) podem ser criadas em crianças, assim como em adultos. Os resultados obtidos mostram melhor sobrevida e menor índice de complicações com o PTFE, de modo que os outros enxertos são atualmente muito pouco usados⁴⁹. O enxerto de PTFE é utilizado preferencialmente entre a artéria braquial e a veia axilar, deixando as colocações em membros inferiores (artéria e veia femorais) como última opção, uma vez que as complicações são maiores: infecção, insuficiência cardíaca e crescimento anormal do membro do enxerto²⁶. Até 1984, seis enxertos de PTFE (5 e 6mm) foram usados, sendo cinco deles entre a artéria braquial e a veia axilar. Uma criança foi transferida para o serviço com uma alça de PTFE entre a artéria e a

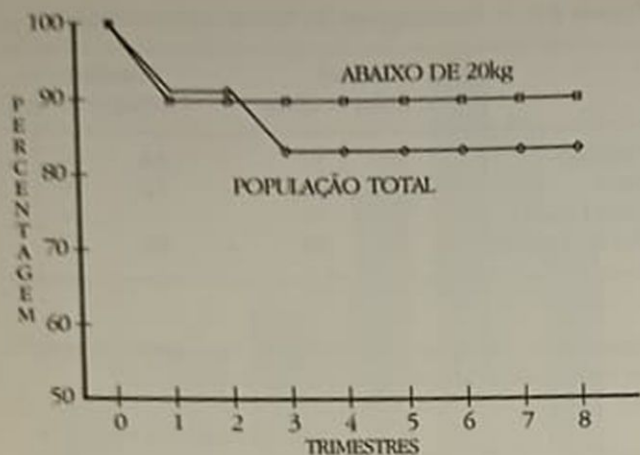


Gráfico 8.1 — Fistula AV. Sobrevida acumulada. Intervalos trimestrais.

veia femoral, que trombosou no quinto mês. A duração média foi de 20,5 meses e 83% estavam patentes aos 6 e 62% aos 12 e 24 meses. A maior causa de perda do enxerto é a infecção e estudos mostram que o uso de vancomicina profilática poderia reduzir a incidência desta complicação²¹. Uma forma de acesso vascular, tipo "botão" (HEMASITE) Carter — 1982, tem sido descrita nos EUA e consiste em um botão de metal que se interpõe a uma fistula e que prescinde de punções. O seu uso em pediatria tem sido pouco descrito, porém o uso inicial em adultos tem demonstrado elevado potencial de infecção²⁷ e estenose da anastomose venosa secundária à hipertrofia da íntima¹.

CATETERES

A cateterização percutânea de vasos profundos pela técnica de Seldinger tem sua maior indicação na insuficiência renal aguda. Seu uso como acesso temporário na insuficiência renal crônica vem sendo ampliado pela grande vantagem em evitar cirurgias para instalação de cânulas, poupando vasos para criação de fistulas futuras. O uso dos cateteres em veia femoral apresenta o inconveniente de restringir a atividade da criança e, no início da década de 80, cateteres especialmente desenhados para HD pediátrica foram usados em veias subclávia e jugular interna de crianças com até 6kg. Estes cateteres eram confeccionados em Teflon com calibre 9 French e permitiam que seu comprimento fosse medido e adaptado ao tamanho da criança previamente ao uso²⁸. Atualmente existem cateteres de pequeno calibre (5 e 7 French) feitos de material flexível (poliuretano), alguns deles com dupla luz permitindo fluxos de sangue de até 100ml/min.

Em 1980 uma outra alternativa surgiu com o cateter de Hickman, modificação do cateter de Broviak, colocado sob anestesia geral em átrio direito e fixado ao subcutâneo por um anel de Dacron na parede anterior do tórax. Quando comparado aos cateteres

percutâneos de uma série, a incidência de infecção (4%) e de sangramento (7%) foi menor para o cateter de Hickman^{40, 56}.

Em 1986, um novo cateter, W-B-W, foi desenvolvido no Canadá e parece oferecer algumas vantagens em relação ao de Hickman, porém não temos experiência em nosso meio⁶⁴.

A partir de 1984, quando iniciamos a colocação de cateteres percutâneos, verificamos uma redução significativa da morbidade, diminuindo a hospitalização para confecção cirúrgica de acessos temporários¹¹. Colocamos 37 cateteres em 20 crianças com peso variável entre 4,1 e 42kg; 26 foram colocados em veia subclávia e 11 em veia jugular interna. O tempo médio de permanência foi de 35,16 ± 28,5 dias e permitiram 14,65 ± 11,87 diálises por cateter.

Os cateteres foram colocados por punção transcutânea pela técnica de Seldinger, com anestesia local e sedação com solução de prometazina e meperidina ou durante a cirurgia de confecção do acesso definitivo aproveitando a anestesia geral.

Não houve nenhum acidente na colocação e a complicação mais freqüente foi a infecção, responsável pela retirada de 48,6% dos cateteres.

Outras complicações menos freqüentes foram: exteriorização (5,4%), sangramento pelo orifício de inserção (10,8%) e coagulação (8,1%). A nossa abordagem em relação ao acesso vascular fica definida com a confecção da fistula precocemente e nos casos em que a indicação de diálise seja imediata, colocação simultânea de cateter venoso e confecção de FAV.

ASPECTOS TÉCNICOS

Os princípios básicos e os procedimentos da hemodiálise pediátrica são semelhantes aos de adultos, porém inúmeras características técnicas e de equipamentos necessitam ser conhecidas para a total segurança do tratamento, especialmente em crianças de baixo peso.

Em vários países, as unidades de diálise pediátrica surgiram em hospitais de pediatria e outras surgiram aproveitando-se a infra-estrutura de centros de tratamento de adultos³⁶.

De acordo com os critérios definidos pelo EDTA⁴, um centro especializado em diálise pediátrica deve ter um número de pacientes igual ou superior a três por ano e possuir uma equipe multidisciplinar composta por nefrologista pediátrico, nutricionista, assistente social, professor e psicólogo.

Em 1980, 32 centros da Europa preenchiam estes requisitos e abrigavam apenas um terço de todos os pacientes tratados. Admite-se a necessidade de um centro especializado para uma população de 4 a 15 milhões de habitantes, entretanto, em regiões onde a população não é suficientemente grande que justifique uma unidade pediátrica, é possível oferecer excelentes cuidados em um centro de adultos, utilizando-se uma área isolada e pessoal treinado em pediatria¹².

Tabela 8.5 — Dialisadores pediátricos.

Características	Capilar						Placa	
	Am 0,3	Am 0,6	Sorin 0,60	Taf 0,6	Taf 0,8	Travenol 12,II	Mini Minor	Minor
Superfície (m ²)	0,3	0,6	0,61	0,6	0,8	0,8	0,28	0,41
Prime (ml)	25	55	52	46	48	61	25	50
UF (ml/h)	50	220	150	310	400	300	50	115
PTM-100mmHg "Clearance" U FS 100ml/min	44	80	50	90	100	90	35	55

A hemodiálise pode ser realizada na própria residência e 19% dos pacientes pediátricos da Europa, especialmente na Inglaterra, utilizam-se deste método⁴⁷. Nos Estados Unidos esta experiência é limitada.

Em geral, as unidades pediátricas são pequenas e a proporção enfermagem por paciente é alta, com um profissional de enfermagem para cada duas crianças e um para cada criança com menos de 15kg, o que acarreta um custo maior.

Os dialisadores usados em pediatria são de dois tipos: capilares e placas paralelas. As características dos dialisadores que devem ser observadas para atender às necessidades da criança são: superfície, volume de enchimento, "clearance" da uréia e capacidade de ultrafiltração. A tabela 8.5 mostra estas características em dialisadores disponíveis no mercado brasileiro. A escolha do dialisador e linhas de sangue deve ser cuidadosa e individualizada e permitir um volume extracorpóreo inferior a 10% da volemia da criança, evitando hipotensão por retirada brusca de volume e hipertensão ao final da diálise, quando se devolve o sangue. As linhas pediátricas têm diâmetro e volume menores que as linhas de adulto. É possível utilizar a mesma linha de adulto em crianças com mais de 20kg, cortando-se um segmento antes do encaixe no dialisado, diminuindo assim o comprimento e reduzindo o volume. Para aquelas com menos de 15kg existem as linhas neonatais (Gambro) com volume igual a 35ml. A característica mais importante dos dialisadores é o "clearance" de uréia. Conforme descrito por Kjellstrand, o "clearance" da uréia deve ser três vezes o peso da criança ou igual a 3ml/min/kg³⁵. Esta fórmula tem aceitação ampla e os dialisadores têm sido escolhidos com base neste critério. Quando não há um determinado dialisador, é possível adaptar o "clearance" reduzindo ou aumentando o fluxo de sangue.

Uma regra para aferir a escolha do dialisador é através da relação entre a superfície do dialisador (SD) e a superfície corporal da criança (SC). Esta relação deve ser igual a 0,75¹².

$$\frac{SD}{SC} = 0,75$$

Em nosso serviço escolhemos uma maneira mais prática tomando por base o peso corpóreo.

< 15kg — 0,3m²

15-25kg — 0,6m²

25-35kg — 0,8m²

> 35kg — 1,0m²

A nossa preferência tem sido por dialisadores de fibra oca que possuem compartimentos rígidos que não se expandem com o aumento da pressão transmembrana, têm volume residual menor que as placas paralelas e permitem um reaproveitamento com boa aferição da qualidade do reuso.

PRESCRIÇÃO DA DIÁLISE

Uma diferença fundamental entre crianças e adultos é que as primeiras têm maior taxa catabólica por quilo de peso e necessitam proporcionalmente maior quantidade de diálise, isto é, uma criança em crescimento gera produtos de degradação de nitrogênio e acumula sódio, potássio e água numa média duas vezes maior que um adulto.

A hemodiálise deve ser realizada três vezes por semana e parâmetros individuais da prescrição como duração da sessão, "clearance" do dialisador e o índice de catabolismo protéico podem ser fornecidos pelo método da cinética de uréia²⁷.

Usando este método, observamos significativa redução da duração da sessão em 66% das crianças mantendo a mesma eficácia da diálise³⁸. Uma maneira simplificada de usar os princípios da cinética da uréia foi desenvolvida por Harmon²⁷ e não leva em consideração a função renal residual ("clearance" residual) nem a geração da uréia durante o período da diálise.

Nosso objetivo, em cada sessão, é depurar a uréia em 60-70%, mantendo a relação uréia pós-tratamento dialítico (U pós), sobre uréia pré-diálise (U pré) igual a 0,3 ou 0,4.

$$\frac{U \text{ pós}}{U \text{ pré}} = 0,3 - 0,4$$

Além disto, a uréia média entre os intervalos dialíticos deve se situar entre 125 e 150mg% e a uréia pré não deve ultrapassar 160mg%. Dosagens de uréia pré-diálise superiores a 160mg% merecem investigação para uma das seguintes variáveis: diálise pouco eficaz (baixo "clearance" do dialisador ou recirculação do sangue); catabolismo acentuado (in-

fecção ou ingesta protéica excessiva). Por outro lado, baixas dosagens de uréia podem indicar ingesta protéica inadequada.

HEPARINA

Uma heparização eficaz pode ser obtida pela administração de 50U de heparina por quilograma de peso no início, seguida desta mesma dosagem a cada hora.

FLUXO DE SANGUE

Uma regra prática para cálculo do fluxo de sangue (FS) é iniciar a diálise com FS = 3 vezes o peso da criança e aumentar a velocidade da bomba de sangue até cinco vezes o peso. Esta regra não se aplica àquelas com menos de 15kg, nas quais o FS deve ser entre 75 e 100ml/min. Fluxos muito lentos podem desencadear coagulação do sistema.

SOLUÇÃO DE DIÁLISE

Embora não existam padrões específicos para a solução de diálise usada em pediatria, algumas considerações devem ser feitas a respeito das concentrações dos diversos eletrólitos. Baixas concentrações de sódio aumentam os efeitos colaterais da diálise devido à rápida queda da osmolaridade extracelular. Por outro lado, o sódio mais alto induz a sede, aumenta o ganho interdialítico e eleva a pressão. A hipercalemia é freqüente em crianças em tratamento dialítico por ingesta excessiva ou catabolismo aumentado, e concentrações de potássio no líquido de diálise devem ser inferiores a 1,5mEq/l.

A solução que usamos rotineiramente possui Na 136mEq/l, K 1,0mEq/l e cálcio 3,5mEq/l. Inúmeros trabalhos têm demonstrado as vantagens da solução de diálise contendo bicarbonato sobre a de acetato, evitando hipotensão e melhorando a hipóxia^{20,63}. Isto parece ser vantajoso especialmente para crianças de baixo peso, porém o uso desta solução é pouco freqüente no Brasil.

ULTRAFILTRAÇÃO

Ocorre um número maior de transgressões dietéticas em crianças e o controle da ingesta de sódio e de água torna-se difícil. O ganho interdialítico, em geral, é superior a 5% do peso corporal, o que torna necessário ultrafiltração rigorosa a cada diálise. A ultrafiltração é realizada, usando pressão negativa ou positiva e preferencialmente dissociada da diálise para reduzir o efeito somatório com as alterações da osmolaridade plasmática e do acetato que induzem hipotensão^{42,47}.

MEDICAÇÕES USUAIS

As crianças em diálise crônica necessitam usar drogas para suplementação vitamínica, controle da os-

teodistrofia, hipertensão arterial e ocasionalmente para infecção. O manuseio das drogas envolve aspectos que precisam ser conhecidos como ação, efeitos tóxicos e farmacocinética. Nas tabelas 8.6, 8.7 e 8.8 mostramos medicamentos comumente usados e suas dosagens.

Tabela 8.6 — Medicamentos hipotensores usuais em crianças em hemodiálise.

Nome	Dose	Observação
Propranolol (Inderal)	0,75 até 10mg/kg/dia	12/12h
Atenolol (Atenol)	50mg/dia	Pode ser dado após a diálise (48/48h)
Hidralazina (Apresolina)	2-3mg/kg/dia dose máx. 200mg/dia	Não dar antes da diálise 12/12h
Captopril (Capoten)	0,5-2mg/kg/dia	Uma vez ao dia*
Enalapril (Renitec)	Usamos 5mg	Pode ser dado após cada diálise (48/48h)
Minoxidil (Loniten)	0,1/kg/dia Dose máx. 50mg/dia	12/12 horas*

Tabela 8.7 — Antibióticos usuais em crianças em hemodiálise.

Nome	Dose	Aplicação
Cefalotina* (Keflin)	80-160mg/kg Máx. 12g no adulto	Veia — cada 4-6h
Gentamicina* (Garamicina)	3-7,5mg/kg	Veia — diluir em 20ml de soro Após cada diálise
Vancomicina (Vancocina)	20mg/kg	Diluir em soro fisiológico 100ml — gota a gota Veia — cada 7 a 10 dias
Tobramicina* (Tobramina)	3-5mg/kg	Igual a gentamicina
Amicacina* (Novamin) (Briclin)	15-22,5/kg	Igual a gentamicina

* Medicação dialisável

Tabela 8.8 — Medicações usuais em crianças em hemodiálise.

Nome	Dose	Observação
Ácido fólico	1mg/dia	—
Vitamina B ₆	10mg/dia	—
Vitamina C	100mg/dia	Até 15g
Carbonato de cálcio	6-10g	—
Vitamina D (Rocaltrol)	0,015-0,50 µg/kg/dia	—
DHT	0,125-1,5mg	—

SOBREVIDA

A sobrevida de crianças em hemodiálise é boa e estatísticas indicam que pode haver influência dependendo da faixa etária e da qualificação do centro.

A sobrevida em dois anos para grupos etários de 0-4, 5-9 e 10-15 anos foi de 73, 74 e 82%, respectivamente¹⁷. Existem relatos de sobrevida de 95% em cinco anos²⁷ e de 80 a 70% em quatro anos^{46, 95}.

O gráfico 8.2 mostra a sobrevida cumulativa em nosso Serviço — 95% em dois anos e 81% em quatro anos. Na população com menos de 20kg (15 crianças) a sobrevida foi de 90% em 24 meses.

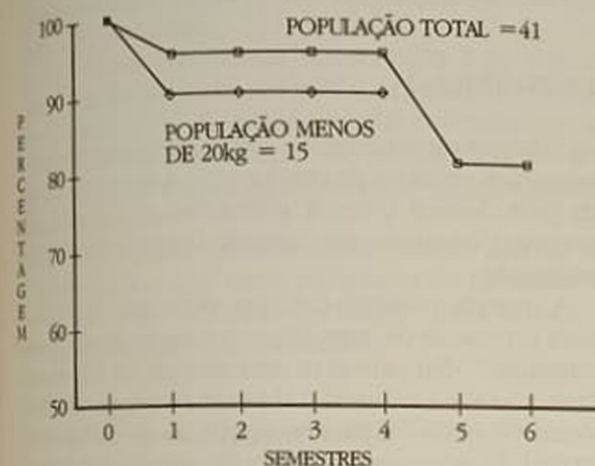


Gráfico 8.2 — Hemodiálise em crianças. Sobrevida acumulada. Intervalos semestrais.

COMPLICAÇÕES CRÔNICAS DA UREMIA

ANEMIA

A anemia em crianças em IRCT é mais severa que em adultos¹³, e vários mecanismos interferem na sua origem: deficiência da eritropoietina, inibição da eritropoiese pelo acúmulo de toxinas, diminuição da sobrevida da hemácia, deficiência de ácido fólico e ferro e perdas de sangue, principalmente gastrintestinais, do dialisador e das coletas de exames^{4, 15}.

Embora estudos em adultos tenham mostrado alguma melhora da anemia no início do tratamento dialítico, em crianças ela pode tornar-se mais severa nos primeiros meses da diálise, para depois estabilizar⁵¹. Isto não se aplica à diálise peritoneal ambulatorial contínua, onde há melhor controle da anemia⁵².

A deficiência de ferro e vitamina é comum devido à ingesta deficiente por anorexia. Nestes casos, suplementação de ferro deve ser usada e a dosagem da ferritina sérica poderá ser realizada a cada quatro meses e o sulfato ferroso deverá ser suspenso se a ferritina sérica atingir níveis de $300 \mu\text{g/l}^{52}$. Como a HD remove ácido fólico, é necessária a suplementação, na dose de 1mg diário ou após cada diálise (Tabela 8.8). As crianças suportam níveis de hemató-

Tabela 8.9 — Necessidade de transfusão (2 anos).

% da população	Nº de unidades de concentrado de hemácias/mês
67	< 0,5
20	0,5-0,7
13	0,7-1,0

crito baixos, como 15%²⁷, provavelmente por mecanismos compensatórios como a liberação da oxiemoglobina para sua forma desoxigenada, com aumento da produção de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), que libera oxigênio para os tecidos. Em nosso Serviço a transfusão sanguínea é indicada quando níveis de hematócrito estão abaixo de 18%. Nos últimos dois anos, a maioria das crianças (67%) necessitou menos que uma transfusão a cada dois meses (Tabela 8.9).

A principal complicação da transfusão sanguínea consiste na transmissão de doenças infecciosas. A adoção de medidas rigorosas, como a escolha criteriosa dos doadores e a imunização ativa contra hepatite B, minimiza esses riscos^{44, 58}.

A vacinação contra hepatite B apresenta proteção efetiva em crianças renais crônicas (83,5%) maior que a encontrada em adultos com a mesma patologia (75%) e semelhante à obtida em adultos saudáveis (88,4%)⁵⁸.

No nosso Serviço, nenhuma criança desenvolveu hepatite B, porém uma apresenta hepatite crônica provavelmente não A não B.

HIPERTENSÃO

O maior mecanismo para elevação da pressão arterial nessas crianças é a expansão de volume. Assim sendo, é possível conseguir o controle da hipertensão arterial na maioria delas com ultrafiltração rigorosa nas sessões de diálise para alcançar o peso seco^{27, 53} (Walter Gouveia, comunicação pessoal).

Algumas podem continuar hipertensas e necessitar medicação hipotensora. Estas precisam ser investigadas para hipertensão renina dependente ou outras formas de hipertensão³⁴. De acordo com a nossa observação, aproximadamente 20% das crianças em diálise necessitam medicação anti-hipertensiva, e, como primeira escolha, usamos hidralazina ou beta-bloqueadores de ação prolongada (ver Tabela 8.6).

A vantagem do uso do atenolol é a administração da droga com menor frequência. Pode ser dado pós-diálise (intervalo de 48h), enquanto os vasodiladores não devem ser administrados antes da diálise para evitar hipotensão durante a sessão. Os inibidores da enzima de conversão são de uso menos frequente e podem potencializar reações anafiláticas ao dialisado, no primeiro uso e ao formaldeído usado no reaproveitamento dos filtros³.

No tratamento da crise hipertensiva usamos antagonistas do cálcio de ação rápida e procedemos a

uma ultrafiltração rigorosa. O uso do diazóxido é reservado para crises severas acompanhadas de encefalopatia hipertensiva.

Em nenhum caso foi preciso indicar nefrectomia para controle da hipertensão e esta deve ser uma decisão cautelosa, uma vez que se torna mais difícil manusear uma criança anéfrica pela perda da diurese residual, perda da eritropoietina e da 1,25-dihidroxicolecalciferol³⁴.

OSTEODISTROFIA

A doença óssea começa a existir quando a filtração glomerular se torna menor que 50%^{2, 60} e atinge de maneiras variáveis todas as crianças em IRCT. Histologicamente, ela é caracterizada por dois padrões diferentes: osteomalácia e osteíte fibrosa cística e muitas vezes ambos se encontram presentes nessas crianças.

A osteomalácia é devida à deficiência da síntese renal do 1,25 (OH)₂-D₃ (Rocaltrol — Tabela 8.8) e tem sido atribuída atualmente também à intoxicação pelo alumínio^{31, 50, 62}. A osteíte fibrosa reflete a ação excessiva do hormônio da paratireóide.

As manifestações clínicas da osteodistrofia são a deformidade das extremidades, o retardo do crescimento, a miopatia e a dor óssea. As calcificações metastáticas são raras em crianças³⁹. O controle da hiperfosfatemia com quelantes de fósforo evitando compostos de alumínio², o uso da vitamina D e a utilização de solução de diálise com cálcio igual a 3,5mEq/l têm sido efetivos para diminuir as manifestações mais severas da osteodistrofia, embora as lesões histológicas possam permanecer inalteradas.

CRESCIMENTO

O retardo de crescimento e desenvolvimento é a mais grave complicação da doença renal crônica e um dos maiores obstáculos à completa reabilitação da criança tanto em diálise como no pós-transplante. A perspectiva de atingir a idade adulta com uma estatura muito inferior à moral acarreta graves consequências psicológicas e sociais. A extensão do retardo do crescimento varia de acordo com a fase da infância em que houve acometimento da insuficiência renal e é mais severa nos primeiros dois anos de vida quando normalmente ocorre um terço do crescimento total. Após os dois anos o retardo é menos intenso e na adolescência afeta principalmente a maturação sexual^{17, 48}. Como a idade óssea nessas crianças é freqüentemente menor que a idade cronológica, é possível haver crescimento até que as epífises ósseas se fechem.

Isso ocorre mais tardiamente que nas crianças normais e às vezes este crescimento é suficientemente intenso para restituir a altura normal ("catch-up growth")⁶.

Várias revisões têm sido feitas sobre a etiologia do retardo de crescimento^{10, 18, 22, 32, 57} e as causas possíveis estão listadas no quadro 8.1.

Quadro 8.1 — Retardo do crescimento.

Fatores hormonais

Hormônio de crescimento — somatomedina C
Resistência periférica a insulina
Hormônio da tireóide

Fatores nutricionais

Má nutrição protéico-calórica

Acidose metabólica crônica

Osteodistrofia

Hiperparatireoidismo
Osteomalácia

DESNUTRIÇÃO

As crianças renais crônicas freqüentemente apresentam graus variados de desnutrição. A anorexia causada pela doença crônica, alterações do paladar, depressão e uso de drogas impede a ingestão nutricional adequada.

A ingestão protéico-calórica deficiente contribui para o retardo de crescimento e redução da massa muscular³⁵. No primeiro ano de vida os danos são mais severos e atingem o desenvolvimento cerebral, tornando mais difícil a recuperação do déficit intelectual. O acompanhamento do estado nutricional é monitorizado por parâmetros bioquímicos (albumina sérica, transferrina e aminoácidos) e parâmetros antropométricos (peso, altura, circunferência muscular do braço, prega cutânea do tríceps e perímetro cefálico em lactentes).

Grupe em 1983 estudou a relação entre ingestão protéica e balanço protéico, encontrando uma correlação linear. Crianças que recebiam 0,3g de proteína por centímetro de altura estavam em balanço protéico neutro e as que recebiam maior cota protéica apresentavam menor índice de catabolismo protéico com menor geração de uréia. A ingestão protéica com base neste número e a ingestão calórica de 10-12 calorias por centímetro de altura permitem uma nutrição eficaz. De outro lado, valores iguais a 2g de proteína por quilograma de peso e 100-120 calorias por quilo de peso representam as cotas recomendadas com base na Recommended Daily Allowances (RDA)³¹.

Quando há anorexia comprometendo a ingestão oral, a intervenção é feita com suplementação protéico-calórica de preparo simplificado e sabor agradável. Caso esta suplementação seja insuficiente, intervimos com sonda enteral. As fórmulas contêm proteína de alto valor biológico, triglicérides de cadeia média e polímeros de glicose, e são administradas em infusão contínua ou durante a noite.

Embora alguns estudos tenham mostrado melhora do estado nutricional e do crescimento com o uso de aminoácidos essenciais, sua utilização em crianças no tratamento hemodialítico com ingestão protéica adequada mostrou-se ineficiente^{8, 61}.

O tratamento da IRCT remete a uma série de prescrições que irão interferir significativamente no cotidiano da criança e de sua família.

A estruturação psíquica da criança, estreitamente vinculada ao desenvolvimento físico e à interação social, mostra-se alterada em função das exigências do tratamento. Sentimentos de inferioridade em relação aos seus pares, dificuldades de aceitação de sua imagem corporal, relação de dependência acentuada aos cuidados familiares e médicos são obstáculos ao desenvolvimento normal da criança. A dieta alimentar e o controle de líquido são aspectos restritivos que irão se refletir no comportamento em relação ao tratamento.

Em nossa experiência observamos a ocorrência de comportamentos, tais como negação, depressão, autodestruição e insegurança, que emergem em decorrência da estruturação de personalidade, dinâmica familiar e grau de informação sobre a doença e o tratamento⁶⁵.

A necessidade de uma compreensão dos fatores psicológicos como parte integrante do tratamento³⁰ permite criar melhores condições para o cumprimento adequado do tratamento.

CONCLUSÃO

A hemodiálise é um método eficaz de tratamento que permite uma boa sobrevida. As dificuldades de acesso vascular que constituíram os maiores problemas parecem hoje afastadas com o advento da microcirurgia, que possibilita a criação de fistulas em vasos de crianças muito pequenas. Os equipamentos mais avançados com máquinas programadas para controle apurado da ultrafiltração e dialisadores com membranas biocompatíveis diminuem os efeitos indesejáveis e reduzem as complicações. O controle rigoroso da hipertensão e da osteodistrofia e a atuação persistente para evitar a desnutrição e o retardo do crescimento são esforços diários para reduzir estas manifestações crônicas da uremia e permitir que estas crianças possam atingir a idade adulta com uma boa reabilitação psicossocial.

— Agradecimento: ao Dr. Frederico Ruzany pela valiosa ajuda.

— Trabalho realizado na Clínica de Doenças Renais — RJ, com o apoio da Fundação Francisco Santino Filho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABAD, C. — Transluminal angioplasty in a hemodialysis shunt, *Dial. Transplant.* 15:247, 1986.
2. ANDREOLI, S. P., DUNSON, J.W. & BERGSTEIN, J.M. — Calcium carbonate is an effective phosphorus binder in children with chronic renal failure, *Am. J. Kidney Dis.* 9:206, 1987.

3. BANDEIRA, M.F., RUZANY, F., COUTINHO, E.A., LEITE, M.A., ALVES, F.R., HOETTE, M., TAKAHASHI, C. & SANTINO F., F. — Reações tóxico/anafiláticas provavelmente potencializadas pelo uso do "captopril". Resumos do XI Congresso Brasileiro de Nefrologia, Guarapari, 1982, n° 323.
4. BROINEAU, F.G., FISHER, J.W. & LEWY, J.E. — Anemia in children with ESRD. In Fine, R.N. & Gruskin, A.B.: *End stage renal disease in children*, Philadelphia, Saunders, 1984, p. 375.
5. BROYER, M., DONCKERWOLCKE, R.A., BRUNNER, F.P., BRYNGER, H., JACOBS, C., KRAMER, P., SELWOOD, N.H., WING, A.J. & BLAKE, P.H. — Combined report on regular dialysis and transplantation of children in Europe, 1980, *Proc. Eur. Dial. Transplant Assoc.* 18:60, 1981.
6. BROYER, M. — Growth in children with renal insufficiency, *Pediatr. Clin. North Am.* 29:991, 1982.
7. BROYER, M. — Incidence and etiology of ESRD in children. In Fine, R.N. & Gruskin, A. B.: *End stage renal disease in children*, Philadelphia, Saunders, 1984, p. 10.
8. BROYER, M., RIZZONI, G., BRUNNER, F.P., BRYNGER, H., CHALLAH, S., FASSBINDER, W., SELWOOD, N.H., WING, A.J. & DULES, R. — Combined report on regular dialysis and transplantation of children in Europe, XIV, 1984, *Proc. Eur. Dial. Transplant Assoc.*, 22:56, 1985.
9. BULLA, M., BREMER, H.J., RONDA-VILDOZOLA, R. & ROTH, B. — The effect of oral essential amino-acids and their ketoanalogues on children receiving regular haemodialysis, *Int. J. Pediatr. Nephrol.* 7:73, 1986.
10. CHESNEY, R.W. — Growth retardation in childhood renal disease. A hormonal or nutritional problem?, *Am. J. Nephrol.* 7:253, 1987.
11. COUTINHO, E.A., LEITE, M.A.P., BANDEIRA, M.F., ZAGURY, A., ALVES, F.R., PECCINI, A.P., RUZANY, F. & HOETTE, M. — Cateteres de jugular e subclávia para hemodiálise em crianças, Resumos do VI Congresso Latino-Americano de Nefrologia, Rio de Janeiro, 1985, p. 99.
12. DONCKERWOLCKE, R., CHANTLER, C. & BROYER, M. — Pediatric dialysis. In Drukker, W., Parsons, F.M. & Maher, J.F.: *Replacement of renal function by dialysis*, Boston, Martinus Nijhoff, 1983, p. 520.
13. DONCKERWOLCKE, R.A., CHANTLER, C., BROYER, M., BRUNNER, F.P., BRYNGER, H., JACOBS, C., KRAMER, P., SELWOOD, N.H. & WING, A.J. — Combined report on regular dialysis and transplantation of children in Europe, 1979, *Proc. Eur. Dial. Transplant Assoc.* 17:89, 1980.
14. ERASMI, H., HORSCH, S., BODON, P., PICHLMAYER, H. & BULLA, M. — Shunt Surgery in childhood. In Bulla, M.: *Renal insufficiency in children*, Berlin, Springer-Verlag, 1982, p. 169.
15. ESCHBACH, J. & ADAMSON, J.W. — Anemia of end stage renal disease, *Kidney Int.* 28:1, 1985.
16. FINE, R.N. — Choosing a dialysis therapy for children with end stage renal disease, *Am. J. Kidney Dis.* 4:249, 1984.
17. FINE, R.N. — Choosing a treatment modality for the infant, child and adolescent with end stage renal disease, *Blood Purif.* 5:4, 1987.
18. FINE, R.N. — Growth in children with renal insufficiency. In Nissenson, A.R., Fine, R.N. & Gentile, D.E.: *Clinical dialysis*, New York, Appleton Century-Crofts, 1984, p. 661.

19. FINE, R.N. — Historical perspective of the treatment of ESRD in children. In Fine, R.N. & Gruskin, A.B.: *End stage renal disease in children*, Philadelphia, Saunders, 1984, p. 1.
20. FISCHBACH, H., HAMEL, G., MEUNIER-CARUS, J., TARRAL, E., ZITA, C. & GEISERT, J. — Acetate hemodialysis in children: carbon dioxide removal with or without hypoxemia if a high permeable membrane is used, *Nephron* 42:185, 1986.
21. FIVUSH, B.A., GLEEN, H.B., GUZZETTA, P., SALCEDO, J. & RULEY, E. — Vancomycin prevents polytetrafluoroethylene graft infections in pediatric patients receiving chronic hemodialysis, *Am. J. Kidney Dis.* 5:120, 1985.
22. FRENCH, C.B. & GENEL, M. — Pathophysiology of growth failure in chronic renal insufficiency, *Kidney Int. Suppl.* 19:S 59, 1986.
23. GAGNADOUX, M.F. & BROYER, M. — Hemodialyse chronique chez l'enfant, *Rev. Pediatr.* 7: 15:211, 1979.
24. GAGNADOUX, M.F., PASCAL, B., BRONSTEIN, M., BOURQUELOT, P., DEGOULET, P. & BROYER, M. — Arteriovenous fistulae in small children, *Dial. Transplant.* 9:318, 1980.
25. GROSHONG, T. — Dialysis in infants and children. In Van Stone, J.C.: *Dialysis and the treatment of renal insufficiency*, New York, Grune & Stratton, 1983, p. 231.
26. GUZZETTA, C., SALCEDO, J.R., BELL, S.B. & RULEY, E.J. — Limb growth and cardiac complications of fistulas in children, *Int. J. Pediatr. Nephrol.* 8:167, 1987.
27. HARMON, W.E. & INGELFINGER, J.R. — Dialytic management of end-stage renal disease. In Tune B.M., Mendoza, S., Brenner, B.M. & Stein, J.H.: *Pediatric nephrology*, New York, Churchill Livingstone, 1984, p. 343.
28. HARMON, W.E., MEYER, A. & GRUPE, W.E. — Substitution of a percutaneous vascular access for repeated hemodialysis in children. In Bulla, M.: *Renal insufficiency in children*, Berlin, Springer-Verlag, 1982, p. 173.
29. HARMON, W.E., SPINOZZI, N., MEYER, A. & GRUPE, W.E. — The use of protein catabolic rate to monitor pediatric hemodialysis, *Dial. Transplant.* 10:324, 1981.
30. HERZOG, R. & ZABOROWSKI, D. — O papel do psicólogo numa unidade de diálise — aceito para publicação, *J. Bras. Nefrol.*, em março 1987.
31. HODSON, E. M., EVANS, R.A., DUNSTAM, C.R., HILLS, E., WONG, S.Y.P., ROSENBERG, A.R. & ROY, L.P. — Treatment of childhood renal osteodystrophy with calcitriol or ergocalciferol, *Clin. Nephrol.* 24:192, 1985.
32. HOLLIDAY, M.A., KULIN, E., LOCKWOOD, D.H. & ROSENFIELD, R.G. — The endocrine control of growth in children with chronic renal failure, *Am. J. Kidney Dis.* 7:262, 1986.
33. HOLLIDAY, M.A. — Nutrition therapy in renal disease, *Kidney Int. Suppl.* 19:53, 1986.
34. INGELFINGER, J.R. — Hypertension in children with ESRD. In Fine, R.N. & Gruskin, A.B.: *End stage renal disease in children*, Philadelphia, Saunders, 1984, p. 340.
35. KJELLSTRAND, C. M. — Hemodialysis for children. In Friedmann, E. A.: *Strategy in renal failure*, New York, Wiley, 1978, p. 149.
36. KJELLSTRAND, C.M. & NEVINS, T. E. — Hemodialysis for children. In Friedman, E.: *A hemodialysis for children: a review*, *Int. J. Pediatr. Nephrol.* 4: 155, 1983.
37. KLEINKNECHT, C., BROYER, M., ROY, M.P. & GAGNADOUX, M.F. — La croissance au cours de l'insuffisance rénale chronique, *Rev. Pediatr.* 7: 15:203, 1979.
38. LEITE, M.A., FARAJE, N., BANDEIRA, M.F., ZAGURY, A., RUZANY, F. & HOETTE, M. — Cinética da uréia no acompanhamento de crianças em hemodiálise. Resumos do VI Congresso Latino Americano de Nefrologia, Rio de Janeiro, 1985, p. 100.
39. LUCIANI, J.C., FERAN, J.L., DUMAS, M.L., MEUNIER, P. & DUMAS, R. — Osteodystrophie chez l'enfant hémodialysé, *Nouv. Presse Med.* 6:3615, 1977.
40. MAHAN, J.D., MAUER, S. M. & NEVINS, T.E. — The Hickman catheter: a new hemodialysis access device for infants and small children, *Kidney Int.* 24:694, 1983.
41. MAUER, M. S. & LYNCH, R.E. — Hemodialysis techniques for infants and children, *Pediatr. Clin. North Am.* 23:843, 1976.
42. McMANN, B.J., DE LEON, L.B., WEISS, L.S. & MOORE, E.S. — Negative pressure hydrostatic ultrafiltration in children, *Dial. Transplant.* 7:1170, 1978.
43. MOORE, E.S., WEISS, L.S., McMANN, B.J., AKRAMI, G., SIMPSON, E.H. & ARONSON, A.J. — Long term survival of children on chronic hemodialysis, *Dial. Transplant.* 11:1079, 1982.
44. NIVET, H., DRUCKER, J., DUBOIS, F., GONDEAU, A., COURSAGET, P., ROLLAND, J.C., GREMIER, B. & MAUPAS, P.H. — Vaccine against hepatitis B in children: prevention of hepatitis in a pediatric hemodialysis unit, *Int. J. Pediatr. Nephrol.* 3:25, 1982.
45. PETEAN, H., BANDEIRA, M.F., ZAGURY, A., RUZANY, F. & HOETTE, M. — Fistula artério venosa para hemodiálise em crianças de baixo peso. Resumo da Quarta Jornada Brasileira de Nefrologia Pediátrica, Rio de Janeiro, 1987, p. 92.
46. PISTOR, K., OLBING, H. & SCHARER, K. — Children with chronic renal failure in Federal Republic of Germany: epidemiology, modes of treatment, survival, *Clin. Nephrol.* 23:278, 1985.
47. POTTER, D.E. — Hemodialysis in children with ESRD: technical aspects. In Fine, R.N. & Gruskin, A.B.: *End stage renal disease in children*, Philadelphia, Saunders, 1984, p. 30.
48. RIZZONI, G., BROYER, M., GUEST, G., FINE, R. & HOLLIDAY, M.A. — Growth retardation in children with chronic renal disease: scope of the problem, *Am. J. Kidney Dis.* 7:256, 1986.
49. ROBITAILLE, P. — Pediatric hemodialysis. In Nissen, A.R., Fine, R. N. & Gentile, D.E.: *Clinical dialysis*, New York, Appleton Century-Crofts, 1984, p. 632.
50. SANTOS, F., MASSIE, M.D. & CHAN, J.M. — Risk factors in aluminum toxicity in children with chronic renal failure, *Nephron* 42:189, 1986.
51. SCHARER, K. & MULLER-WIEFEL, D.E. — Hemodialysis complications. In Holliday, M. A., Barratt, T.M. & Wernier, R.L.: *Pediatric nephrology*, Baltimore, Williams & Wilkins, 1987, p. 880.
52. SCHARER, K. & MULLER-WIEFEL, D.E. — Renal anemia in children: a review, *Int. J. Pediatr. Nephrol.* 3: 194, 1982.
53. SCHARER, K. & ULMER, H. — Cardiovascular Complications. In Holliday, M.A., Barratt, T. M. & Wernier, R.L.: *Pediatric nephrology*, Baltimore, Williams & Wilkins, 1987, p. 887.
54. SHERMAN, N. J. & ATKINSON, J.B. — Vascular and peritoneal access: technical considerations. In Fine, R. N. & Gruskin, A.B.: *End stage renal disease in children*, Philadelphia, Saunders, 1984, p. 85.

55. SLEMMER, T.M., POTTER, D., LITTOY, F., FEDUSKA, N.J. & SALVATIERRA Jr., O. — Vascular access in the pediatric patient population. In Waltzer, W.C. & Rapaport, F.: *Angio-access principles and practice*, New York, Grune & Stratton, 1984, p. 131.
56. SO, S.K.S., MAHAN, D.J., MAUER, S.M., SUTHERLAND, D.E.R. & NEVINS, T.E. — Hickman catheter for pediatric hemodialysis a 3 year experience, *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs* 30:619, 1984.
57. STRIEGEL, J.E., SIBLEY, R.K., FRYD, D.S. & MAUER, S.M. — Recurrence of focal segmental sclerosis in children following renal transplantation, *Kidney Int. Suppl.* 19:S 44, 1986.
58. TAKAHASHI, C., BANDEIRA, M.F., ZAGURY, A., HOETTE, M. & RUZANY, F. — Vacina contra hepatite B em uma unidade de hemodiálise pediátrica. Resumo da Terceira Jornada Brasileira de Nefrologia Pediátrica, Belo Horizonte, 1985, p. 93.
59. TRACHTMAN, H., HACKNEY, P. & TEJANI, A. — Pediatric hemodialysis: a decade's (1974-1984) — perspective, *Kidney Int. Suppl.* 19:S 15, 1986.
60. TSURU, N. & CHAN, J.C.M. — Chronic renal failure in children, *Int. J. Pediatr. Nephrol.* 7:161, 1986.
61. TSURU, N. & CHAN, J.C.M. — Protein-energy metabolism in children with impaired renal function, *Nephron* 43:81, 1986.
62. TSURU, N., WILLIAMS, J.L. & CHAN, J.C.M. — Recognition and management of aluminum intoxication in children, *Int. J. Pediatr. Nephrol.* 8:177, 1987.
63. VAN STONE, J.C. — Hemodialysis. In Gotnick, H.C.: *Current nephrology*, Chicago, Year Book, 1986, Vol. 9, p. 67.
64. WATSON, A.R., BAHORIC, A., WESSON, D., REAPER, S. & GAJARIA, M. — A new central venous catheter for acute and chronic vascular access in children, *Dial. Transplant.* 15:245, 1986.
65. ZABOROWSKI, D.L., HERZOG, R. & BANDEIRA, M.F. — Considerações psicológicas sobre crianças em diálise. Resumo da Quarta Jornada Brasileira de Nefrologia Pediátrica, Rio de Janeiro, 1987, p. 110.

HIPERTENSÃO ARTERIAL EM HEMODIÁLISE. FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Walter Luiz Gouvea Filho

INTRODUÇÃO

Em todo o mundo, milhares de indivíduos portadores de insuficiência renal crônica terminal vivem graças ao emprego de hemodiálise como método de substituição da função renal⁶. Com o aprimoramento da tecnologia utilizada, assim como o conhecimento cada vez mais crescente sobre as complicações associadas à terapia, não só a sobrevida destes pacientes vem progressivamente aumentando, como também se passou a dar atenção a vários outros fatores além dos relacionados ao processo de diálise em si e que, a longo prazo, demonstraram ser fundamentais tanto para o prolongamento da expectativa de vida quanto para a completa reabilitação física do doente, com a sua conseqüente reintegração à sociedade. Entre eles, o controle da hipertensão arterial ocupa uma posição de destaque, já que a elevação da pressão arterial, além de ser um fenômeno quase que onipresente na insuficiência renal crônica terminal, é reconhecida como um dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, principal causa de morbidade e mortalidade entre aqueles sujeitos a terapia de substituição da função renal^{42, 47}.

O objetivo desta revisão é o de transmitir nossa experiência no controle da pressão arterial entre os pacientes renais crônicos tratados pela hemodiálise. O capítulo é dividido em quatro partes: na primeira, abordamos a fisiopatologia da hipertensão arterial no indivíduo com insuficiência renal crônica terminal; posteriormente, discutimos os critérios diagnósticos de hipertensão arterial por nós empregados; na terceira parte, a importância da normalização da pressão arterial é enfatizada; e, finalmente, a metodologia de controle da pressão arterial é apresentada.

FISIOPATOLOGIA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL NOS PACIENTES EM HEMODIÁLISE

A pressão arterial pode ser definida como o produto do débito cardíaco vezes a resistência vascular periférica ($PA = DC \times RVP$). Assim, um indivíduo se

tornará hipertenso quando um ou ambos os fatores desta equação matemática se elevarem. Deste modo, analisando-se as variáveis que regulam o débito cardíaco e a resistência vascular periférica, é possível elucidar a fisiopatologia da hipertensão arterial nos indivíduos com insuficiência renal crônica terminal.

Entre os fatores que influenciam o débito cardíaco destacam-se a força contrátil do coração e o balanço da água e sal do indivíduo, representado em última análise pelo volume de líquido extracelular e pelo volume plasmático circulante. Por sua vez, a resistência vascular periférica é modulada pela ação de fatores vasoconstritores como o sistema renina-angiotensina, o sistema nervoso simpático, e a vasopressina, aos quais se opõem fatores vasodilatadores como as cininas, prostaglandinas e o hormônio da paratireóide. Certos íons como o sódio e o cálcio também podem diretamente interferir com a resistência vascular periférica.

FATORES HEMODINÂMICOS

A maioria dos pacientes renais crônicos que se submetem a hemodiálise tem um aumento significativo do débito cardíaco quando em comparação a indivíduos normais⁵². Este fenômeno deve-se à anemia sempre presente, à existência da fistula arteriovenosa e, principalmente, à retenção de sódio com elevação do volume plasmático circulante. No entanto, o papel do débito cardíaco elevado na fisiopatologia da hipertensão do paciente renal crônico é muito questionável. Isto porque se encontra o mesmo elevado tanto nos hipertensos quanto nos normotensos, pois a normalização do débito cardíaco com correção da anemia através de transfusões sanguíneas não está associada com a queda, mas com o aumento da resistência vascular periférica, resultando em hipertensão⁵². Finalmente, porque é a resistência periférica e não o débito cardíaco que diretamente se correlaciona com os níveis de pressão arterial e manobras que têm como objetivo reduzir esta resistência resultam em normalização dos níveis tensionais^{52, 58, 54}.

Indubitavelmente, o sódio desempenha um papel fundamental na fisiopatologia da hipertensão em pacientes com insuficiência renal crônica terminal. O balanço positivo de sódio, ao aumentar o volume plasmático circulante e conseqüentemente o débito cardíaco, dispararia o fenômeno de auto-regulação, elevando a resistência vascular periférica e gerando hipertensão. Esta hipótese é substanciada na prática médica pela observação de que é possível se normalizar a pressão arterial de 80% dos indivíduos em hemodiálise, induzindo-se nos mesmos um estado de balanço negativo de sódio. Por outro lado, em trabalhos experimentais, nos quais sobrecarga de volume é administrada a indivíduos com insuficiência renal, foram observados resultados contraditórios, com surgimento de hipertensão arterial em alguns e sem que a pressão arterial se alterasse em outros^{31, 48}. Vê-se, assim, que a relação expansão de volume/hipertensão arterial é complexa, sendo modulada por outros fatores como os hormonais, neurogênicos, estruturais e até genéticos³⁶.

O sódio ainda poderia contribuir para a gênese da hipertensão através de sua capacidade de elevar a resistência vascular periférica quando acumulado em excesso na parede dos vasos⁶¹ ou por sensibilizar a vasculatura às ações pressóricas da angiotensina II⁷.

Finalmente, o excesso de sódio serviria de estímulo para liberação de substâncias natriuréticas, destacando-se entre elas os inibidores endógenos da Na-K ATPase que teriam como efeito indesejável ação hipertensiva²². Cabe-nos ressaltar que dados acerca do acúmulo destas substâncias na insuficiência renal crônica terminal, no momento, ainda não nos permitem chegar a conclusão acerca do seu real papel na hipertensão de pacientes em hemodiálise.

FATORES HORMONAIS

Muito embora a maioria dos pacientes com insuficiência renal crônica terminal em hemodiálise tenham sua pressão arterial controlada através da indução de balanço negativo de sódio, existe um pequeno percentual dos mesmos (cerca de 15%) onde isto não ocorre. Na verdade, em alguns deles a pressão arterial eleva-se com a tentativa de retirada de volume. Este subgrupo de doentes tem nível elevado de atividade de renina plasmática e hipertensão resistente, mas que se normaliza com o bloqueio farmacológico do eixo renina-angiotensina através da administração de saralasin e inibidores da enzima de conversão, e com a nefrectomia bilateral, dados indicativos da existência de hipertensão renina-dependente em pacientes com insuficiência renal crônica terminal^{62, 64}.

O sistema renina-angiotensina parece também participar na fisiopatologia da hipertensão volume-dependente. Pode-se demonstrar a ocorrência de uma correlação inversa entre os níveis de sódio passível de ser trocado e a atividade de renina plasmá-

tica, porém, a curva obtida nos hipertensos encontra-se significativamente desviada para cima, em relação aos normotensos, ou seja, para um dado valor de sódio o nível correspondente da atividade de renina plasmática é duas vezes mais elevado para aqueles com elevação de pressão arterial³⁸. Além disso, os hipertensos não exibem supressão apropriada da atividade de renina plasmática com expansão do volume extracelular¹⁷. Esses dados apontam para a existência de uma desregulação na relação fisiológica normal entre volume plasmático e renina nos pacientes com insuficiência renal crônica terminal. Além disso, parcialmente explicam porque os efeitos benéficos da nefrectomia bilateral no controle da pressão arterial não são restritos àqueles pacientes com hipertensão hiper-reninêmica.

Muito embora seja possível demonstrar-se elevação dos níveis circulantes de vasopressina¹⁴ e a hipertensão arterial possa ser bloqueada com uso de antagonista específico para vasopressina em animais com insuficiência renal crônica experimental²⁰, a contribuição deste hormônio na fisiopatologia da elevação da pressão arterial ainda não foi completamente elucidada. Um estudo recente em pacientes renais crônicos evidenciou queda da pressão diastólica de 10 a 12mmHg com o emprego de antagonistas específicos da vasopressina²¹.

O paratormônio é reconhecidamente um agente vasodilatador⁴⁴. O seu possível papel na gênese da hipertensão arterial em diálise é no momento meramente especulativo.

SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO

Evidências de que este sistema participa na fisiopatologia da hipertensão na insuficiência renal crônica terminal são poucas. Entre elas destacam-se: a) atividade plasmática elevada de dopamina beta-hidroxiase e resposta reduzida à inalação de nitrito de amilo, achados consistentes com redução da sensibilidade dos barorreceptores³⁹; b) níveis elevados de catecolaminas circulantes, principalmente noradrenalina, sugestivos de hiper-reatividade do sistema nervoso simpático²⁵; c) o bloqueio farmacológico do sistema nervoso autônomo dos indivíduos com insuficiência renal crônica terminal resulta em queda significativa da pressão arterial⁴⁶.

OUTROS FATORES

Mitas e cols. demonstraram redução na excreção de calcitrina urinária em pacientes com doenças do parênquima renal e hipertensão, evidenciando uma relação inversa entre a gravidade da hipertensão e os níveis de calcitrina⁵¹. É possível pois que alterações neste sistema contribuam para a gênese da hipertensão em hemodiálise, porém não há no momento dados que possam confirmar esta hipótese.

O papel das prostaglandinas na gênese da hipertensão em pacientes com insuficiência renal crônica terminal é incerto, muito embora o não funciona-

mento do rim reduza a síntese de parte destas substâncias com ação vasodilatadora¹⁸. Da mesma maneira, há descrição de déficit de produção de lípidos de origem na medula renal e que também teriam propriedades vasodilatadoras⁵².

Finalmente, cabe considerar o discutido papel do cálcio na elevação da pressão arterial. Este íon, cujo déficit é implicado como fator na hipertensão essencial⁴³, tem na hipertensão dos pacientes em hemodiálise uma ação controversa. Sua administração corrige episódios de hipotensão em diálise⁶⁶ e há na literatura relato de elevação da pressão arterial associada à hipercalemia⁵⁹, apontando pois para uma ação vasoconstritora direta do íon⁵⁴, ou indireta via inibição de secreção de paratormônio⁴⁴.

Conclui-se pois que a gênese da hipertensão arterial nos indivíduos com insuficiência renal crônica terminal é multifatorial. A elevação do débito cardíaco e do volume de líquido extracelular, acoplado à anormalidade do sistema nervoso simpático, e do eixo renina-angiotensina, mas certamente influenciados por outros fatores, são capazes de interagir, elevando significativamente a resistência vascular periférica, gerando e perpetuando a hipertensão arterial. A compreensão deste fenômeno é de fundamental importância para sua inativação, com conseqüente normalização da pressão arterial.

DIAGNÓSTICO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE

Considerando-se que mesmo naqueles indivíduos ditos normais ainda debate-se qual é o nível acima do qual se diagnostica hipertensão arterial⁵⁵, não é de surpreender que entre os pacientes com insuficiência renal crônica terminal, submetidos a hemodiálise, o problema seja no mínimo controverso. Não pode, no entanto, deixar de ser lembrado que existe uma reação direta entre o valor da pressão arterial e a morbidade, que é tanto maior quanto mais elevadas forem as cifras tensionais registradas⁵⁵.

De um modo ideal, os níveis de pressão arterial nos pacientes com insuficiência renal crônica terminal devem ser idênticos àqueles de uma equivalente população sadia para o mesmo sexo e idade. Na nossa prática, adotamos como normas os valores propostos por Epstein e Oster¹⁶, ou seja:

Homem abaixo dos 45 anos — 130/90mmHg
 Homem acima dos 45 anos — 140/95mmHg
 Mulheres — 160/95mmHg

Afora a definição de hipertensão, tem aplicabilidade a sua classificação de acordo com as cifras tensionais encontradas. Existem quatro categorias: lábil, leve, moderada e grave (Tabela 9.1). Estudos epidemiológicos demonstram indubitável benefício no que diz respeito à mortalidade com o tratamento da hipertensão leve ou mais grave²⁹. É pois necessário enfatizar que quanto mais elevados forem os níveis tensionais mais rigorosa deve ser a tentativa de sua normalização.

Tabela 9.1 — Classificação da hipertensão.

Grau	PA sistólica mmHg	PA média mmHg	PA diastólica mmHg
Lábil	128-146	99-108	84-89
Leve	147-158	109-122	90-104
Moderada	160-180	123-136	105-114
Grave	>180	>136	>114

$$PA \text{ média} = (PA \text{ sistólica} - PA \text{ diastólica}) + 3 + PA \text{ diastólica}$$

Tabela 9.2 — Causas comuns de erro na determinação da pressão arterial.

1. Ausência de repouso antes da aferição da pressão arterial
2. Não observação de que o braço esteja posicionado ao nível do coração
3. Esfigmomanômetro não calibrado adequadamente
4. Utilização de manguito de tamanho inadequado
5. Não apreciação da diferença entre as fases IV e V dos sons de Korotkoff
6. Tendência a anotar valores com final zero
7. Pseudo-hipertensão

DETERMINAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

A aferição da pressão arterial é um procedimento relativamente simples, repetido inúmeras vezes no dia-a-dia de uma unidade de hemodiálise. São múltiplas, no entanto, as possibilidades de erro presentes na execução desta manobra, estando as principais destacadas na tabela 9.2. Recomenda-se que todas estas variáveis sejam objeto de verificação constante.

É comum observar pacientes tendo sua pressão arterial aferida logo que adentram a unidade de diálise sem que tenham repousado. Isso é capaz de permitir o registro de valores falsamente elevados. Assim, um período de repouso de pelo menos cinco minutos deve sempre ser observado antes da verificação da pressão arterial.

Um outro erro comum é a aferição da pressão arterial com o paciente em pé e tendo o seu braço caído ao longo do corpo, o que resulta na obtenção de valores mais reduzidos que os reais. Em qualquer posição que se verifique a pressão arterial de um indivíduo, deve o braço do mesmo sempre ser mantido ao nível do coração para que tal fenômeno não ocorra.

O esfigmomanômetro deve periodicamente ser calibrado e manguito de tamanho apropriado para a circunferência do braço do paciente ser utilizado. Isto é de particular importância nos indivíduos obesos, nos quais o uso de manguito de largura inapropriada resulta no registro de valores de pressão arterial falsamente elevado³⁵.

É importante também compreender o significado dos sons de Korotkoff e padronizar na unidade o desaparecimento de todos os sons, ou seja, a fase V como aquela que melhor se aproxima do real valor da pressão arterial diastólica³⁵.

Um erro freqüentemente encontrado é a tendência de se arredondar para zero as cifras tensionais obtidas, o que implica registro para mais ou para menos da verdadeira pressão arterial e deve sempre ser evitado.

Finalmente, é necessário estar atento para o fenômeno da pseudo-hipertensão, onde o endurecimento da camada média das artérias (esclerose de Monckeberg) faz com que os valores obtidos com o esfigmomanômetro sejam desproporcionalmente mais elevados do que a verdadeira pressão arterial medida através da inserção de cânula intra-arterial¹⁶. Esta condição presente na insuficiência renal crônica pode ser facilmente identificada através do emprego da manobra de Osler, que consiste na insuflação do manguito acima dos valores da pressão arterial sistólica, sendo positiva quando se consegue palpar, na ausência circulação de sangue, a artéria radial calcificada⁴⁹.

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE HIPERTENSO

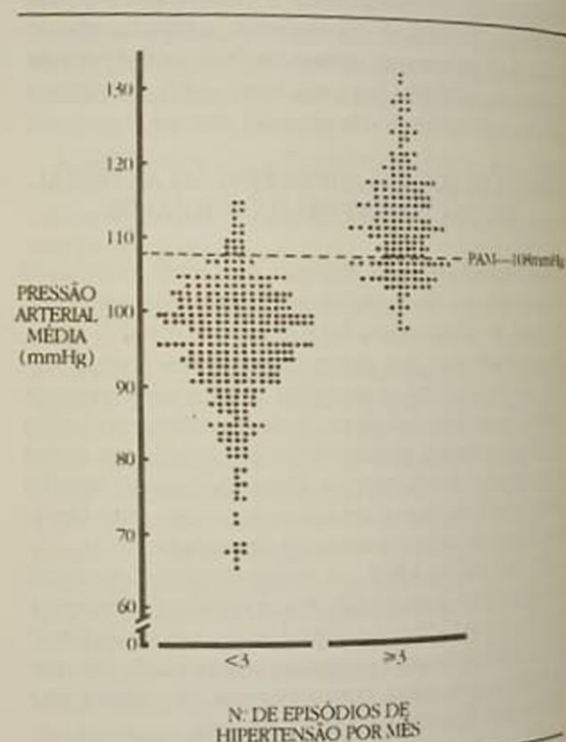
Não há, como já vimos, uma linha divisória entre os indivíduos normotensos e os hipertensos⁵⁵. Por outro lado, a identificação precisa daqueles pacientes com insuficiência renal crônica terminal portadores de hipertensão é de fundamental importância, visto que o tratamento indiscriminado pode resultar na queda exagerada dos níveis tensionais com as suas complicações (perda do acesso vascular, trombose cerebral, etc...), e o não tratamento dos indivíduos em risco contribuirá para o surgimento de doenças cardiovasculares graves²⁹.

Em relação aos hipertensos, estudos de populações mostram que aqueles portadores de hipertensão leve ou mais grave são os que usufruem grande benefício com o controle da pressão arterial, sendo os resultados controversos no que diz respeito à hipertensão lábil. Assim, transportando esta experiência para os pacientes com insuficiência renal crônica terminal desenvolvemos um estudo visando encontrar um método simples e capaz de facilmente identificar dentro da população em hemodiálise aqueles portadores de hipertensão leve ou mais grave e que, portanto, necessitam ser tratados. Levando-se em consideração que um paciente é submetido a cerca de treze sessões mensais de hemodiálise e que sua pressão arterial é, no mínimo, registrada duas vezes durante cada tratamento (início e fim), a monitorização dos níveis tensionais destes indivíduos não é difícil. Como a pressão arterial obtida antes do início da sessão de hemodiálise é normalmente mais elevada (expansão de volume) do que a registrada no final, optamos por usar a primeira para a identificação do hipertenso, já que no máximo se estará cometendo um erro para mais, sem que nenhum doente hipertenso deixe de ser identificado.

Durante seis meses (janeiro a julho de 1985), os valores da pressão arterial sistólica e diastólica registrados antes das sessões de hemodiálise de cerca

de 107 pacientes foram monitorizados. Buscando-se um valor único, tendo em vista a necessidade de comparar milhares de cifras tensionais obtidas, a pressão arterial média foi calculada utilizando-se a seguinte fórmula: pressão média = [pressão arterial sistólica - pressão arterial diastólica] ÷ 3 + pressão arterial diastólica. Ao final de cada mês, a média aritmética de todos os valores da pressão arterial média de cada paciente foi computada, e o paciente era classificado como sendo portador de hipertensão leve ou mais grave quando a pressão arterial média era maior que 108mmHg. Findo os seis meses, verificamos que a presença de hipertensão arterial leve ou mais grave correlacionava-se com o registro por três ou mais vezes, consecutivas ou não, durante o mês de cifras tensionais diastólicas iguais ou maiores que 100mmHg no início da hemodiálise (Fig. 9.1).

Assim, recomendamos a monitorização cuidadosa dos níveis de pressão arterial de todos os indivíduos hemodialisados e a utilização do critério de que todo



paciente cuja pressão arterial diastólica registrada antes do início da sessão de diálise por três ou mais vezes no mês, consecutivas ou não, tenha valores iguais ou maiores que 100mmHg seja considerado portador de hipertensão leve ou mais grave.

HIPERTENSÃO ARTERIAL E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Em todo o mundo, as principais causas de morbidade e mortalidade entre os pacientes submetidos a tratamento de hemodiálise são as doenças cardiovasculares^{41, 47}. Entre elas, indubitavelmente, as resultantes do processo de aceleração da aterosclerose (infarto agudo do miocárdio, angina, claudicação intermitente, acidente vascular cerebral) a que os pacientes em hemodiálise estão sujeitos ocupam lugar de destaque. Várias explicações são oferecidas para este fenômeno, tais como idade²⁸, exacerbação de calcificações vasculares devido ao hiperparatireoidismo⁴⁷, anormalidades no metabolismo lipídico³, alterações no metabolismo dos glicídeos¹⁵ e a presença de hipertensão arterial leve ou mais grave⁶⁵.

A hipertensão arterial pode também por si só ser fator de significativa morbidade, uma vez que níveis tensionais elevados podem ocasionar edema agudo de pulmão, encefalopatia hipertensiva, acidente vascular cerebral hemorrágico e aneurisma dissecante da aorta, complicações não raramente encontradas entre pacientes renais crônicos em hemodiálise.

Chester e Schreiner, ao analisarem 70 pacientes, demonstraram ser uma pressão arterial diastólica média maior que 100mmHg um importante fator de risco relacionado à morte precoce em hemodiálise⁹. Entre os pacientes hipertensos estudados, somente 14% tiveram sobrevida superior a dois anos, dado que adquire um maior significado ao se verificar que a idade da população com hipertensão diastólica era, em média, de 35 anos contra os 45 anos de todos os indivíduos incluídos no estudo. Por outro lado, Hutchinson e cols., analisando os fatores que se correlacionavam com mortalidade de pacientes em diálise, demonstraram que o papel da hipertensão podia ser ofuscado pela presença de outras variáveis, como idade avançada, *Diabetes mellitus* e a existência de falência ventricular esquerda²⁸.

Vicenti e cols., examinando no momento da realização do transplante renal os vasos ilíacos de pacientes renais crônicos em hemodiálise, conseguiram demonstrar a existência de uma correlação direta entre a hipertensão arterial e a presença de diferentes graus de aterosclerose⁶³. Além disso, durante o período do estudo, 40 pacientes que estavam na lista de espera para transplante de rim de cadáver faleceram. Destes, cerca de 13 pacientes não diabéticos morreram de doenças cardiovasculares, sendo que 12 deles eram hipertensos.

Em 1985, realizamos uma investigação visando avaliar a influência da hipertensão arterial na patogênese da doença cardiovascular grave de indivíduos submetidos a tratamento de hemodiálise, objetivan-

do encontrar uma maneira simples de identificar aqueles pacientes em maior risco e, obviamente, melhor orientar seu tratamento⁵⁷. Os prontuários de 147 pacientes (86 do sexo masculino e 61 do sexo feminino) encaminhados para tratamento de hemodiálise entre julho de 1981 e junho de 1985 foram revistos. Como não se dispunha de informação acerca do que havia ocorrido durante o período pré-diálise com um grande número de doentes, estipulou-se um período mínimo de sobrevivência de seis meses em hemodiálise para que um indivíduo fosse admitido no estudo. Definiu-se doença cardiovascular grave ou fatal como aquela que levou o paciente a óbito ou que tenha resultado em seqüela anômica (por exemplo: infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, etc.).

Pressão arterial era monitorizada mensalmente no centro de diálise, como anteriormente descrito, isto é, utilizando-se como referência os níveis tensionais registrados antes do início de cada sessão de diálise (13 sessões por mês), sendo considerado hipertenso todo aquele que num dado mês teve por três ou mais vezes sua pressão arterial diastólica aferida com valores iguais ou superiores a 100mmHg (Fig. 9.1).

A relação entre o número de meses com hipertensão e o número de meses em diálise foi denominado de índice HI/DI. Os pacientes foram subdivididos em quatro grupos, de acordo com a persistência da hipertensão: grupo I — índice HI/DI maior que 0,5, ou seja, pacientes eram hipertensos mais que 50% dos meses em diálise; grupo II — índice HI/DI entre 0,49 e 0,25, ou seja, indivíduos hipertensos de 25 a 49% dos meses em hemodiálise; grupo III — índice HI/DI entre 0,24 e 0,01, ou seja, pacientes hipertensos entre 1 e 24% dos meses em diálise; e, finalmente, grupo IV — índice HI/DI igual a zero, ou seja, doentes totalmente livres de hipertensão durante o período em hemodiálise. A incidência de doença cardiovascular grave ou fatal foi então levantada para cada um destes grupos e os resultados estatisticamente avaliados.

As características gerais dos grupos estudados estão ilustradas na tabela 9.3. Vê-se que, com exceção do grupo I (21 homens e 7 mulheres), não houve qualquer diferença entre o sexo dos pacientes de cada grupo estudado. A idade média e o tempo de diálise era equivalente nos quatro grupos.

A tabela 9.4 ilustra a frequência de episódios cardiovasculares ou fatal de acordo com o índice HI/DI. Assim, identificou-se 17 episódios durante o período de estudo, dos quais 44% ocorreram em pacientes com índice HI/DI maior que 0,5. Uma avaliação mais cuidadosa destes grupos pode ser vista na tabela 9.5. Aprecia-se que os acidentes cardiovasculares foram mais frequentes nos homens do que nas mulheres (13 e 5), e que a idade dos pacientes com índice HI/DI maior que 0,5, vítimas de episódios cardiovasculares graves ou fatais, era significativamente menor do que os outros grupos que também sofreram tais acidentes ($48,3 \pm 7,9$ e $59,8 \pm 8,5$ anos, respectivamente, $p < 0,001$). Não houve diferença entre

Tabela 9.3 — Características dos grupos estudados.

Grupos	N	Masculino	Feminino	Idade média (anos)	Tempo de HD (meses)	Tempo com hipertensão (meses)
I	28	21	7	43,1 ± 16,8	25,2 ± 16,8	16,6 ± 10,5
II	36	19	17	42,3 ± 17,2	32,0 ± 16,0	11,3 ± 6,5
III	44	22	22	46,3 ± 13,5	32,0 ± 14,1	3,5 ± 2,7
IV	39	24	15	47,8 ± 19,4	21,0 ± 11,6	0

Grupo I — HI/DI > 0,5 (hipertensos ≥ 50% do período); grupo II — HI/DI = 0,25 a 0,49 (hipertensos 25 a 49% do período); grupo III — HI/DI = 0,01 a 0,24 (hipertensos até 24% do período); grupo IV — HI/DI = 0 (nunca hipertensos).

Tabela 9.4 — Frequência de ECVGF em hemodiálise de acordo com o índice HI/DI.

	Pacientes com ECVGF (%)	Pacientes sem ECVGF (%)
Grupo I HI/DI > 0,5	8* (44)	20*** (25)
Grupo II HI/DI = 0,25 a 0,49	4** (22)	32*** (25)
Grupo III HI/DI = 0,01 a 0,24	3** (17)	41*** (32)
Grupo IV HI/DI = 0	3** (17)	36*** (28)

ECVGF = Episódio cardiovascular grave ou fatal; * p < 0,001 I vs II vs III (quadrado); ** NS II vs III vs IV (quadrado); *** NS I vs II vs III vs IV (quadrado).

Tabela 9.5 — Características dos grupos em relação aos ECVGF.

	N	Sexo (M/F)	Idade (anos)	Tempo de HD (meses)	Tempo com hipertensão (meses)	
Grupo I (HI/DI > 0,5)	Com ECVGF	8	6/2	48,3 ± 7,9* NS	34,4 ± 21,8 ⁺ NS	16,5 ± 9,5 ^S NS
	Sem ECVGF	20	15/5	41,0 ± 12,6**	25,5 ± 16,5 ⁺	16,7 ± 10,6 ^{&}
Grupos II III, IV (HI/DI < 0,5)	Com ECVGF	10	7/3	59,8 ± 8,5 NS	28,5 ± 13,6 NS	7,6 ± 5,9 NS
	Sem ECVGF	109	58/51	44,3 ± 16,3	28,4 ± 14,2	4,4 ± 3,8

ECVGF = Episódios cardiovasculares graves ou fatais; * p < 0,001 I vs II, III, IV; ** NS I vs II, III, IV; + NS I vs II, III, IV; S p < 0,025 I vs II, III, IV; & p < 0,001 I vs II, III, IV.

os grupos em relação ao tempo de duração da hemodiálise, e obviamente o número de meses em que a hipertensão leve ou mais grave foi detectada era maior no grupo I.

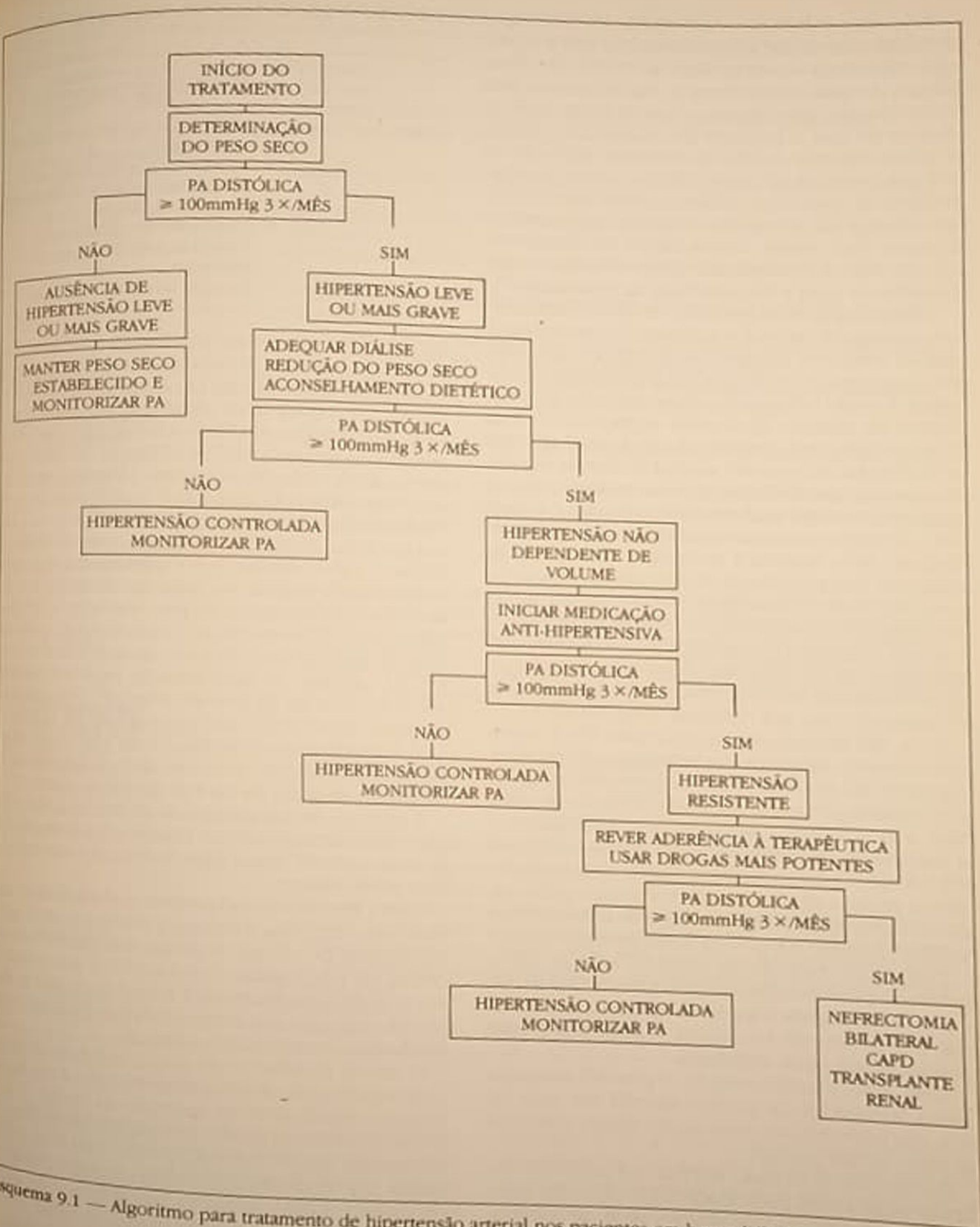
Conclui-se pois que a hipertensão arterial é um importante fator de risco no desenvolvimento de doença cardiovascular em pacientes submetidos a hemodiálise, e que esforços não devem ser poupados tanto na identificação dos indivíduos hipertensos quanto no seu tratamento.

TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL EM HEMODIÁLISE

A terapia anti-hipertensiva aplicada aos pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise é eficaz na

maioria dos casos. Somos de opinião de que a hipertensão arterial pode e deve ser completamente extinta das unidades de diálise, mas para que isto aconteça é, em primeiro lugar, necessário que os médicos tenham consciência de que uma postura agressiva contra este fenômeno, que, como vimos anteriormente, é altamente prejudicial aos seus portadores, deve ser adotada. O esquema 9.1 mostra o algoritmo do tratamento da hipertensão arterial em hemodiálise.

Um elevado percentual de pacientes renais crônicos são hipertensos ao iniciar tratamento de hemodiálise e comumente fazem uso de drogas anti-hipertensivas. Como muitos deles se tornarão normotensos com a indução de balanço negativo de sódio, esta é a primeira providência a ser adotada.



Esquema 9.1 — Algoritmo para tratamento de hipertensão arterial nos pacientes em hemodiálise.

Peso seco é definido como aquele abaixo do qual a pressão arterial cai abruptamente, ou seja, é o peso que representa o nível mínimo de volume circulante abaixo do qual ocorre choque. Isto representa para estes doentes um volume circulante muito mais reduzido do que o presente em indivíduos normais, e talvez seja este estado de constante depleção de volume presente no renal crônico, que se mantém próximo ao peso seco, o fator capaz de manter pressão arterial em níveis não elevados, muito embora existam, como vimos, outros fatores não diretamente associados à expansão do volume circulante e que contribuem para a fisiopatologia da hipertensão⁵⁸.

A determinação do peso seco deve imediatamente ser conseguida em todos os pacientes iniciando hemodiálise. Para isso, recomenda-se, sempre que possível, a suspensão de drogas anti-hipertensivas. O paciente é então submetido a hemodiálise, e uma estimativa do excesso de líquido extracelular é feita. Uma pressão transmembrana adequada é aplicada ao dialisador, e a pressão arterial do doente é cuidadosamente monitorizada durante o tratamento. O peso corporal no qual ocorre hipotensão é o peso seco. É sempre conveniente lembrar que a definição de peso seco implica a ausência de edema ou de qualquer outra evidência de acúmulo de líquido no compartimento extracelular (ascite, por exemplo). Em vista disto, pacientes com edema e que experimentam episódios de hipotensão não o fazem porque atingiram seu peso seco, mas sim porque sofrem de instabilidade hemodinâmica durante a diálise cujo manuseio foge aos objetivos deste trabalho.

Uma vez estabelecido o peso seco, ele é convenientemente registrado no prontuário do paciente, e a partir daí, em toda sessão de hemodiálise, a pressão transmembrana é calculada tomando-se como base aquele valor, o ganho de peso interdialítico e o coeficiente de ultrafiltração do dialisador (Tabela 9.6). É de fundamental importância para manutenção da pressão arterial em níveis normais que os pacientes terminem as sessões de hemodiálise com peso de no máximo 500 gramas acima de seu peso seco.

Dieta com restrição de sódio (2 a 4g de sal) e ganho do peso interdialítico não superior a dois quilos, ou seja, ingesta líquida de no máximo 1.500ml por dia, devem ser instituídos, e aderência a estas normas várias vezes enfatizada.

Com estas simples medidas é possível assegurar níveis adequados de pressão arterial em mais de 80% dos pacientes, livrando-os dos efeitos deletérios da hipertensão arterial.

O controle da pressão arterial nos pacientes restantes exigirá uma participação ativa de toda a equipe de saúde da unidade diálise, além de conhecimento por parte dos médicos dos resultados e efeitos colaterais de cada medida terapêutica proposta, já que a individualização do tratamento é de fundamental importância para atingir o objetivo final.

Desta maneira, é primordial se ter certeza de que o balanço negativo de sódio foi realmente atingido pelos pacientes. Assim, reduz-se ainda mais o peso

Tabela 9.6 — Cálculo da pressão transmembrana.

	$PTM = \frac{\Delta P + \text{"Prime"}}{CUF \times \text{Tempo}}$
Onde:	ΔP = Peso obtido no início da diálise — peso seco
	"Prime" = Volume de líquido existente no interior das linhas e dialisadores no início da diálise
	CUF = Coeficiente de ultrafiltração fornecido pelo fabricante do dialisador
	Tempo = Duração da diálise em horas.

seco e busca-se adequar a diálise proporcionando uma maior retirada de volume da mesma. Entre as medidas empregadas para isto destacam-se: a subtração de sal, técnica onde ultrafiltração pura é realizada, e o ultrafiltrado obtido é substituído por uma solução de glicose a 5%¹³; a utilização de uma concentração de sódio de no mínimo 140mEq/l na diálise, proporcionando uma maior estabilidade hemodinâmica durante a sessão de diálise¹⁹; e o uso de um gradiente de sódio no dialisado durante a hemodiálise¹¹. Cabe ressaltar que o uso das duas últimas técnicas pode resultar no aumento da sensação de sede, fazendo com que mais peso seja adquirido durante o período interdialítico, obscurecendo o benefício da maior retirada de peso durante o tratamento¹¹. O emprego de hemofiltração também resulta em normalização da pressão arterial⁵⁶. Não temos qualquer experiência com este método de diálise.

O aconselhamento dietético é de vital importância, e grande ênfase deve ser dada à aderência à dieta com restrição de sal e ao ganho de peso.

A participação em programas de exercícios isométricos tem demonstrado ser benéfica no controle da pressão arterial²³. Nossa experiência com este método é muito restrita.

Caso a pressão arterial persista elevada apesar de todas estas medidas, a mesma é evidentemente não dependente de volume, e drogas anti-hipertensivas devem ser empregadas. O quadro 9.1 é um resumo dos principais medicamentos usados no controle da pressão arterial e seu comportamento biológico na insuficiência renal crônica terminal.

O uso de diuréticos tem pouca utilidade prática. A acentuada queda da filtração glomerular é um fator limitante significativo na excreção de sódio, e somente os diuréticos de alça, por sua grande potência, conseguem algum resultado, porém, naqueles indivíduos que ainda mantêm débito urinário mesmo em diálise⁵. A dose destas drogas deve ser aumentada em proporção à redução da função renal, a fim de assegurar uma adequada concentração intratubular. Esta elevação da dose resulta em aumento dos efeitos colaterais⁴, e como o benefício a ser obtido é às vezes mínimo, isto deve ser levado em consideração. Potencialização da sua ação pode ser conseguida com a adição de tiazídicos⁵³.

A) Diuréticos	— Não usar
Tiazídicos	— Não usar
Loopers de potássio	— Aumentar dose em proporção à queda da taxa de filtração glomerular.
Alça	Risco muito alto de ototoxicidade
B) Beta-bloqueadores	
Propranolol	— Metabolismo hepático. Não é necessária modificação da dose. Hipoglicemia grave relatada
Metoprolol	— Metabolismo hepático. Removido pela hemodiálise necessitando suplementação após
Pindolol	— Metabolismo hepático. Não é necessária modificação da dose
Labetalol	— Idem
Timolol	— Metabolismo hepático. Não é necessária modificação da dose. Não usar antes da diálise
Atenolol	— 80% de excreção renal. Suplementação pós-hemodiálise recomendada. Iniciar com 25% da dose normal. Aderência à terapêutica facilitada
Nadolol	— 75% de excreção renal. Suplementação pós-hemodiálise recomendada. Iniciar com 25% da dose normal. Aderência à terapêutica facilitada
C) Vasodilatadores	
Hidralazina	— Metabolismo hepático. Não é necessária modificação da dose. Não usar antes da hemodiálise
Minoxidil	— Metabolismo hepático. Não é necessária modificação da dose. Suplementação pós-hemodiálise recomendada. Altamente eficaz em hipertensão resistente. Risco de desenvolvimento de derrame pericárdico
D) Inibidores da enzima de conversão	
Captopril	— Prolongamento da meia-vida. Iniciar com 25% da dose usual. Doses de até 200mg duas vezes ao dia empregadas. Risco de efeitos colaterais crescem paralelamente ao aumento na dosagem. Exacerbação de reações anafiláticas.
Enalapril	— Prolongamento significativo da meia-vida. Necessita metabolismo hepático para adquirir forma ativa. Iniciar com 25% da dose usual. Aderência à terapêutica facilitada. Exacerbação de reações anafiláticas
E) Bloqueadores de entrada de cálcio	
Diltiazem	— Metabolismo hepático. Experiência limitada em hemodiálise
Nifedipina	— Idem
Verapamil	— Idem
F) Outros	
Prazosin	— Metabolismo hepático. Não é necessária modificação da dose. Pequenas doses podem induzir hipotensão em pacientes depletados de volume. Não altera metabolismo dos lipídes
Clonidina	— 50% de excreção renal. Reduzir dose pela metade nos pacientes em hemodiálise. Induz sensação de boca seca que pode dificultar o controle da volemia.
Metildopa	— 50% de excreção renal. Reduzir dose pela metade ou dobrar intervalo entre as doses nos pacientes em hemodiálise. Alta prevalência de hipotensão durante hemodiálise
Reserpina	— Não usar
Guanetidina	— Não usar

Os beta-bloqueadores são de grande utilidade no controle da hipertensão em diálise. Devido ao prolongamento de suas meia-vidas, o uso de atenolol ou nadolol permite melhorar significativamente a aderência do paciente à terapia, já que a ingestão da droga se restringe a uma única dose pós-hemodiálise^{44, 50}. Suplementação da dose de metoprolol é necessária após diálise⁴⁵, e o uso de timolol antes da sessão é contra-indicado pelo alto risco de hipotensão⁴⁵. Estas drogas interferem com o metabolismo dos lipídes, sendo de particular importância a

elevação de 25 a 40% no nível dos triglicérides e a queda de 5 a 15% no nível de HDL-colesterol induzido pelo propranolol, metoprolol e atenolol⁴⁶. Finalmente, há relato de grave hipoglicemia durante hemodiálise com o uso de propranolol⁵⁸.

Os vasodilatadores são também úteis no controle da pressão arterial de pacientes em hemodiálise, sendo que o minoxidil é altamente eficaz no tratamento da hipertensão resistente^{1, 40}. Por razões não completamente esclarecidas há uma associação entre o desenvolvimento de derrame pericárdico e o

uso do minoxidil. A taquicardia reflexa é um fenômeno que ocorre com o uso dos vasodilatadores e necessita ser bloqueada para que as cifras tensionais sejam mantidas em níveis adequados.

Com o desenvolvimento dos inibidores da enzima de conversão e a descoberta de que o eixo renina-angiotensina está envolvido na fisiopatologia da hipertensão arterial do paciente em hemodiálise, o emprego destas substâncias adquiriu um lugar importante no arsenal terapêutico. Algumas características destas drogas devem, no entanto, ser recordadas. Assim, diferentemente do captopril, o enalapril necessita de metabolização hepática para adquirir sua forma ativa, não se prestando portanto para tratamento de eventual crise hipertensiva. Ambos têm sua meia-vida prolongada na uremia, mas principalmente o enalapril, o que permite sua administração em dose única pós-hemodiálise. Doses altas de captopril podem ser empregadas²⁶, mas o risco de efeitos colaterais cresce proporcionalmente com o aumento da dosagem²⁷. Finalmente, o bloqueio da enzima de conversão potencializa reações anafiláticas ao formol e ao óxido de etileno, substâncias às quais os pacientes estão constantemente expostos (observação pessoal).

A experiência com o uso de bloqueadores de entrada de cálcio em indivíduos em hemodiálise é muito limitada². Em virtude de seu metabolismo hepático, não são necessárias correções na dosagem⁴⁵. Nifedipina sublingual é usada com sucesso no manejo de crise hipertensiva destes pacientes.

O prazosin é pouco empregado como agente anti-hipertensivo em pacientes em hemodiálise. Suas principais vantagens são o metabolismo hepático e a de não alterar o metabolismo dos lípidos²⁴. Nos pacientes depletados de volume pequenas doses resultam em queda significativa da pressão arterial.

A clonidina ao ser empregada deve ter sua dose reduzida pela metade^{12, 24}. A droga induz como efeito colateral sensação de secura na boca, que pode resultar em ingestão excessiva de líquido, dificultando pois o controle da volemia.

Doses de metildopa também necessitam de correção na insuficiência renal crônica terminal. Devido à alta prevalência de hipotensão arterial durante a sessão de hemodiálise¹², o uso de metildopa vem progressivamente sendo abandonado.

Reserpina e guanetidina não devem ser usadas no controle da hipertensão nos pacientes em hemodiálise.

O nível de pressão arterial está geralmente dentro dos limites normais nos pacientes que utilizam diálise peritoneal ambulatorial contínua como método de substituição da função renal, provavelmente devido ao grande balanço negativo de sódio induzido⁸. Assim, aqueles indivíduos cujos níveis tensionais permanecem elevados apesar das medidas tomadas poder-se-ia considerar o emprego da CAPD. Cabe ressaltar que para que o sucesso terapêutico ocorra é necessário um paciente altamente motivado.

A nefrectomia bilateral é um recurso altamente eficaz no controle da pressão arterial³⁷. Cuidado extremo deve ser dispensado no período pós-operatório em virtude do risco de hipotensão grave. Com a síntese do calcitriol, e agora da eritropoetina, o argumento contrário à realização da cirurgia, de que haveria agravamento da doença óssea e aumento do número de transfusões sanguíneas, será definitivamente sepultado. É interessante ressaltar que há relato associando longevidade em hemodiálise a nefrectomia bilateral e baixos níveis de pressão arterial³⁰.

Finalmente, os estudos de Curtis e cols. sugerem ser possível obter a cura da hipertensão essencial ao transplantar-se para pacientes binefrectomizados rins de indivíduos normotensos¹⁰. O potencial de uso desta observação no tratamento da hipertensão em hemodiálise necessita ser mais explorado.

— Trabalho realizado na Clínica de Doenças Renais-RJ com apoio da Fundação do Rim Francisco Santino Filho.

— O autor agradece ao Dr. Frederico Ruzany pela prestiosa colaboração e a todo "staff" médico da Clínica de Doenças Renais-RJ pela ajuda na obtenção dos dados aqui apresentados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDREUCCI, V.E., USBERTI, M., FEDERICO, E., PECORARO, C., BALLETTA, M. & MECCARIELLO, S. — Long-term follow-up of minoxidil therapy refractory hypertension. A prospective trial in patients with various degree of renal insufficiency, *Clin. Nephrol.* 19:55, 1983.
2. AMBROSO, G., COMO, G., SCARAMONGA, A., CITTE- RIO, A., CASATI, S. & PONTICELLI, C. — Treatment of arterial hypertension with nifedipine in patients with chronic renal insufficiency, *Clin. Nephrol.* 23:41, 1985.
3. BAGDADE, J. D. — Uremic lipemia: an unrecognized abnormality in tricerídeos production and removal. *Arch. Intern. Med.* 126:875, 1970.
4. BENNETT, W.M. — Diuretic toxicity and interactions. In Dirks, J.H. & Sutton, R.A.L.: *Diuretics physiology pharmacology and clinical use*, Philadelphia, Saunders, 1986.
5. BRATTER, D.C. & VOELKER, J.R. — Use of diuretics in patients with renal disease. In Brenner, B.M., Stein, J.H., Bennett, W.M. & Mc Carron, D.A.: *Contemporary issues in nephrology*, New York, Churchill Livingstone, vol. 17, 1987.
6. BRUNNER, F.P., BROYER, M., BRYNGER, H., CHALLAH, S., FASSBINDER, W., OULES, R., RIZZONI, G., SELWOOD, N.H. & WING, A.J. — Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, XV, 1984, *Proc. EDTA — ERA* 22:5, 1985.
7. BRUNNER, H.R., CHANEY, P., WALLACH, R., SEALEY, J.E. & LARAGH, J. — Angiotensin II vascular receptors: their avidity in relationship to sodium balance, the autonomic nervous system and hypertension, *J. Clin. Invest.* 51:58, 1972.
8. CASSIDY, M.J.D., HEATON, A., RODGER, R.S.C. & SEILLARS, L. — Endocrinological and haematological aspects of CAPD. In Gokal, R.: *Ambulatory peritoneal dialysis*, New York, Churchill Livingstone, 1985.

9. CHESTER, A.C. & SCHREINER, G.E. — Hypertension and hemodialysis, *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs* 24:36, 1978.
10. CURTIS, J.J., LUKE, R.B., DUSTAN, H.P., KASHGARIAN, M., WHELCHER, J.D., JONES, P. & DIETHELM, A.G. — Remission of essential hypertension after renal transplantation, *N. Engl. J. Med.* 309: 1009, 1983.
11. DAUGIRDAS, J.T., AL-KUDSI, R.R., ING, T.S. & NORU-GIS, M.J. — A double-blind evaluation of sodium gradient hemodialysis, *Am. J. Nephrol.* 5:163, 1985.
12. De FREMONT, J.F., COEVOET, B., ANDREJAK, M., MAKOLASSI, R., QUICHAUD, J., LAMBREY, G., GUERRIS, J., CALLENS, C., HARICHAUX, P., ALEXANDRE, J.M. & FOURNIER, A. — Effects of antihypertensive drugs on dialysis-resistant hypertension, plasma renin and dopamine beta hydroxylase activities, metabolic risk factors and calcium phosphate homeostasis: comparison of metoprolol, alpha methyl dopa and clonidine in a cross-over trial, *Clin. Nephrol.* 12:198, 1979.
13. DIAMORE, T.F., WAUTERS, J.P., WHEBER, B. & BRUNNER, H.R. — Salt subtraction in patients on maintenance hemodialysis, *Am. J. Nephrol.* 5:275, 1985.
14. DIPETTE, D.J., GAVRAS, I., NORTH, W.G., BRUNNER, N.R. & GAVRAS, H. — Vasopressin in salt-induced hypertension of experimental renal insufficiency, *Hypertension* 4(3Pt2):II-125, 1982.
15. EATON, R.P. & NYE, W.H.R. — The relationship between insulin secretion and triglyceride concentration in endogenous lipemia, *J. Lab. Clin. Med.* 81:682, 1973.
16. EPSTEIN, M. & OSTER, J.R. — What is hypertension? In Epstein, M. & Oster, J.R.: *Hypertension-A practical approach*, Philadelphia, Saunders, 1984.
17. FADEM, S.Z. & LIFSCHITZ, M.D. — Use of saralasin in end-stage renal disease, *Kidney Int. Suppl.* 15:S93, 1979.
18. FERRIS, E.D. — The kidney and hypertension, *Arch. Intern. Med.* 142:1889, 1982.
19. FREEMAN, R.B. — Hemodialysis. In: Massry, S.G. & Glassock, R.J.: *Textbook of nephrology*, Baltimore, Williams and Wilkins, 1983.
20. GAVRAS, H., HATZINKOLAOU, P., NORTH, W.C., BRESNIHAN, M. & GAVRAS, I. — Interaction of the sympathetic nervous system with vasopressin and renin in the maintenance of blood pressure, *Hypertension* 4:400, 1982.
21. GAVRAS, H., RIBEIRO, A.B., KOHLMAN, O., SARAGOCÁ, M., MULINARI, R.A., RAMOS, O.C. & GAVRAS, I. — Effects of a specific inhibitor of the vascular action of vasopressin in humans, *Hypertension* 6 (Suppl. 1):1, 1984.
22. GRAVES, S.W. & WILLIAMS, G.H. — Endogenous digitalis-like natriuretic factors, *Ann. Rev. Med.* 38:433, 1987.
23. HAGBERG, J.M., GOLDBERG, A.P., EHSANI, A.A., HEATH, G.W., DELMEZ, J.A. & HARTER, H.R. — Exercise training improves hypertension in hemodialysis patients, *Am. J. Nephrol.* 3:209, 1983.
24. HARTER, H.R., MELTER, V.N., TINDIRA, C.A., NAUMOVICA, A.D. & GOLDBERG, A.P. — Comparison of the effects of prazosin versus propranolol on plasma lipoprotein lipids in patients receiving hemodialysis, *Am. J. Med.* 80 (Suppl. 2A):82, 1986.
25. HENRICH, W.L., MITCHELL, H., ANDERSON, S., CROBIN, R. & PETTINGER, W.H. — Effect of antihypertensive therapy on plasma catecholamines in renal failure patients, *Clin. Nephrol.* 16:131, 1981.
26. HIRAKATA, H., ISEKI, K., ONOYAMA, K., KUMAGAI, H., FUJIMI, S. & OMAE, T. — Long-term hemodynamic response to captopril in hypertensive hemodialysis patients, *Clin. Nephrol.* 19: 87, 1983.
27. HIRAKATA, H., ONOYAMA, K., ISEKI, K., KUMAGAI, H., FUJIMI, S. & OMAE, T. — Worsening of anemia induced by long-term use of captopril in hemodialysis patients, *Am. J. Nephrol.* 4: 355, 1984.
28. HUTCHINSON, T.A., THOMAS, D.C. & Mac GIBBON, B. — Predicting survival in adults with end-stage renal disease: an age equivalence index, *Ann. Intern. Med.* 96: 417, 1982.
29. HYPERTENSION DETECTION AND FOLLOW-UP PROGRAM COOPERATIVE GROUP — The effect of treatment on mortality in "mild" hypertension, *N. Engl. J. Med.* 307: 976, 1982.
30. IANCU, M., GAN, A., FEIN, P.A., SLATER, P.A., OKANY, A., RAJPAL, K., ZOUABI, M., LEBEAU, P. & AVRAM, M.M. — Patients without kidney for up to 17 years: bilateral nephrectomy a significant factor in long-term survival, along with lower blood pressure, female gender and younger age, *Trans. Am. Soc. Art. Intern. Organs* 30:614, 1984.
31. KIM, K.E., ONESTI, G., DELGUERCIO, E.T., GRECO, J., FERNANDES, M., EIDELSON, B. & SWARTZ, C. — Sequential hemodynamic changes in end-stage renal disease and the anephric state during volume expansion, *Hypertension* 2: 102, 1980.
32. KIM, K.E., ONESTI, G., SCHWARTZ, A.B., CHINITZ, J.L. & SWARTZ, C. — Hemodynamics of hypertension in chronic end-stage renal disease, *Circulation* 46: 456, 1972.
33. KING, G.E. — Errors in clinical measurement of blood pressure in obesity, *Clin. Sci.* 32: 223, 1967.
34. KIRCH, W., KOHLER, H., MUTSCHLER, E. & SCHAFFER, M. — Pharmacokinetics of atenolol in relation to renal function, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 19:65, 1981.
35. KIRKENDALL, W.M., BURTON, A.C., EPSTEIN, F.H. & FREIS, E.D. — Recommendations for human blood pressure determination by sphygmomanometers, *Circulation* 36:980, 1967.
36. KOMANICKY, P., FELICETTA, J.B., KASIM, S.E., GRUSKIN, A.B., GUALDONI, S.M., WALSH, M.F. & SOWERS, J.R. — Hypertension. In Gonick, H.C.: *Current nephrology*, Chicago, Year Book, 1987, vol. 10.
37. LAZARUS, J.M., HAMPERS, C.L. & MERRILL, J.P. — Hypertension in chronic renal failure. Treatment with hemodialysis and nephrectomy, *Arch. Intern. Med.* 133:1059, 1974.
38. LIFSCHITZ, M.D. — Hypertension in chronic renal failure. In Brenner, B.M. & Stein, J.H.: *Contemporary issues in nephrology*, New York, Churchill Livingstone, vol. 8, 1981.
39. LILLEY, J.J., GOLDEN, J. & STONE, R.A. — Adrenergic regulation of blood pressure in chronic renal failure, *J. Clin. Invest.* 57:1190, 1976.
40. LINAS, S.L. & NIES, A.S. — Minoxidil, *Ann. Intern. Med.* 94:61, 1981.
41. LINDNER, A., CHARRA, B., SHERRARD, D.J. & SCRIBNER, B.H. — Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis, *N. Engl. J. Med.* 290:697, 1974.
42. LOWRIE, E.G., LAZARUS, J.M., HAMPERS, C.L. & MERRILL, J.P. — Cardiovascular disease in dialysis patients, *N. Engl. J. Med.* 290:737, 1974.

43. Mc CARRON, D.A. — Calcium in the pathogenesis and therapy of human hypertension. *Am. J. Med.* 78 (suppl 2B): 27, 1985.
44. Mc CARRON, D.A. & MORRIS, C.D. — Calcium, parathyroid hormone and hypertension. *Adv. Nephrol.* 14: 479, 1984.
45. Mc DONALD, W.J. — Pharmacologic management of patients with renal hypertension. In: Brenner, B.M., Stein, J.H., Mc Carron, D.A. & Bennett, W.M.: *Contemporary issues in nephrology*, New York, Churchill Livingstone Co., vol. 17, 1987.
46. Mc GRATH, B.P., TILDER, D.J., BUNE, A., CHALMERS, J.P., KORNER, P.I. & UTHER, J.B. — Autonomic blockade and the valsalva maneuver in patients on maintenance hemodialysis: a hemodynamic study. *Kidney Int.* 12:294, 1977.
47. MERRIL, J.P. — Cardiovascular problems in patients on long-term hemodialysis. *JAMA* 228:1149, 1974.
48. MERRIL, J.P., GIORDANO, C. & HEETDIRKS, D.R. — The role of the kidney in human hypertension. I. Failure of hypertension to develop in the renoprival subject. *Am. J. Med.* 31:931, 1961.
49. MESSERLI, F.H., VENTURA, H.O. & AMODEO, C. — Osler's maneuver and pseudohypertension. *N. Engl. J. Med.* 312:1548, 1985.
50. MICHAELS, R.S., DUCHIN, K.L., AKBAR, S., MEISTER, B.S. & LEVIN, N.W. — Nadolol in hypertensive patients maintained on long-term hemodialysis. *Am. Heart J.* 108: 1091, 1984.
51. MITAS II, J.A., LEVY, S.B., HOLLE, R., FRIGON, R.P. & STONE, R.A. — Urinary kallikrein activity in the hypertension of renal parenchymal disease. *N. Engl. J. Med.* 299: 162, 1978.
52. MUIRHEAD, E.E. — Vasodepressor renal medullary lipids. In: Dunn, M.J.: *Renal endocrinology*, Baltimore, William and Wilkins, 1983.
53. OSTER, J.R., EPSTEIN, M. & SMOLLER, S. — Combined therapy with thiazide-type and loop diuretic agents for resistant sodium retention. *Ann. Intern. Med.* 99:405, 1983.
54. PAGANINI, E.P., FOUAD, F.M. & TARAZI, R.C. — Systemic hypertension in chronic renal failure. In: Brenner, B.M., Stein, J.H. & O'Rourke, R.A.: *Contemporary issues in nephrology*, New York, Churchill Livingstone, vol. 13, 1984.
55. PEART, W.S., SEVER, P.S., SWALES, J.D. & TARAZI, R.C. — Measurement and natural history. In: Peart, W.S., Sever, P.S., Swales, J.D. & Tarazi, R.C.: *Hypertension illustrated*, London, Gower, 1980.
56. QUELLHORST, E.A. — Ultrafiltration e haemofiltration — practical applications. In: Drukker, W., Parsons, F.M. & Maher, J.F.: *Replacement of renal function by dialysis*, 2nd ed., Boston, Martinus Nijhoff, 1983.
57. RUZANY, F., COUTINHO, E., BANDEIRA, F., GOINVA, W., ALVES, F., TAKAHASKI, C., LEITE, M., MAGALHÃES, R. & HOETTE, M. — Relação entre hipertensão e tempo em diálise (índice HI/DI) e doença cardiovascular. Jornada Integrada de Hipertensão Arterial, Rio de Janeiro, Soc. Bras. Nefrol., 1985, p. 64.
58. SAVDIE, E. & WHITWORTH, J.A. — Adverse effects of propranolol in a hemodialysis setting. *Dial. Transplant.* 11: 805, 1982.
59. SICA, D.A., HARFORD, A.M. & ZAWADA, E.T. — Hypertensive hypertension in hemodialysis. *Clin. Nephrol.* 22: 102, 1984.
60. SMITH, M.C. & DUNN, M.J. — Renovascular and renal parenchymal hypertension. In: Brenner, B.M. & Rector, Jr. F.C.: *The kidney*, 3rd ed., Philadelphia, Saunders, 1986.
61. TOBIAN, L. — How sodium and the kidney relate to the hypertensive arteriole. *Fed. Proc.* 33: 138, 1974.
62. VERTES, V., CANGIANO, J.L., BERMAN, L.B. & GOULD, A. — Hypertension in end-stage renal disease. *N. Engl. J. Med.* 280: 978, 1969.
63. VINCENTI, F., AMEND, W.J., ABELE, J., FEDUSKA, M.J., SALVATIERRA, Jr., O. — The role of hypertension in hemodialysis associated atherosclerosis. *Am. J. Med.* 68:363, 1980.
64. WEIDMANN, P., BERETTA-PICCOLI, C., STEFFEN, F., BLUMBERG, A. & REUBI, F.C. — Hypertension in terminal renal failure. *Kidney Int.* 9: 294, 1976.
65. WHITE, R.P. & RUBIN, A.L. — Blood pressure control in chronic dialysis patients. In: Drukker, W., Parsons, F.M. & Maher, J.F.: *Replacement of renal function by dialysis*, 2nd ed., Boston, Martinus Nijhoff, 1983.
66. ZAWADA, E.T., BENNETT, E.P., STINSON, S.B. & RAMIREZ, G. — Serum calcium in blood pressure regulation during hemodialysis. *Arch. Intern. Med.* 141:657, 1981.

10

PROFILAXIA DOS EPISÓDIOS DE HIPOTENSÃO ARTERIAL NOS PACIENTES EM PROGRAMA DE HEMODIÁLISE

Hugo Abensur
Vicente Cesar Massola



INTRODUÇÃO

Os episódios de hipotensão arterial no decorrer das sessões de hemodiálise de pacientes com insuficiência renal crônica constituem a complicação mais freqüente verificada na sala de diálise. Tais episódios são observados em cerca de 20 a 50% das sessões de hemodiálise⁹. No nosso Serviço¹ acompanhamos 168 sessões de hemodiálise de 15 pacientes e foram observadas 87 sessões com episódios de hipotensão (52%). A freqüência do problema varia com a definição adotada. Alguns autores definem como episódio de hipotensão arterial no decorrer da hemodiálise quando a pressão sistólica cai abaixo de 100mmHg. Esta definição não pode ser aplicada universalmente, pois existem pacientes que apresentam níveis de pressão sistólica inferior a 100mmHg antes de iniciarem a diálise e outros que ficam bastante sintomáticos quando a pressão sistólica atinge níveis de 120mmHg. Uma segunda definição do problema é aquela que considera hipotensão quando ocorre uma queda da pressão sistólica maior do que 20 a 30mmHg em relação aos níveis pré-dialíticos. No nosso meio adotamos como hipotensão em hemodiálise quando ocorre qualquer queda da pressão arterial associada com sintomas, como escurecimento de visão, tontura, náuseas e vômitos. Esta definição acarreta uma superestimação do problema, quando comparada com as outras definições acima mencionadas, porém do ponto de vista prático ela é mais operacional e nos leva a atuar mais precocemente ante o paciente, evitando complicações maiores.

Raramente a hipotensão durante as sessões de hemodiálise acarreta complicações importantes, como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e convulsões. O maior problema que tais episódios causam é um mal-estar no período pós-dialítico que impede o paciente de reassumir suas atividades habituais, prejudicando o objetivo importante da terapêutica do paciente com insuficiência renal termi-

nal, que é a sua recuperação social. É exatamente por isso que devemos procurar entender a fisiopatologia da hipotensão arterial e adotar medidas no sentido de diminuir a freqüência de tal complicação.

FISIOPATOLOGIA DA HIPOTENSÃO ARTERIAL EM HEMODIÁLISE

Hipotensão arterial em hemodiálise é um problema multifatorial. Iremos inicialmente abordar os fatores ligados ao procedimento dialítico em si e, a seguir, faremos referências aos fatores relativos aos pacientes.

FATORES LIGADOS AO PROCEDIMENTO DIALÍTICO

Durante as sessões de hemodiálise objetivamos retirar o acúmulo de água e solutos que ocorre desde a sessão precedente. A retirada de água é feita diretamente do intravascular pelo mecanismo de ultrafiltração, devido, principalmente, à geração de um gradiente de pressão hidrostática entre o sangue do paciente e o dialisato. Esse gradiente é calculado segundo as necessidades de perda de volume por parte do paciente. Os solutos acumulados são removidos, mais importantemente, pelo mecanismo de difusão e freqüentemente no decorrer de uma sessão de hemodiálise pode ocorrer queda da osmolalidade plasmática, principalmente devido a alterações na concentração de sódio plasmático¹⁰. Estes dois fatores, ultrafiltração e queda da osmolalidade plasmática, são os principais determinantes do aparecimento de hipotensões durante a hemodiálise. Se o ritmo de ultrafiltração for exagerado de maneira a acarretar uma situação de hipovolemia, a consequência óbvia será hipotensão arterial e, por outro lado, se a queda da osmolalidade for importante ocorrerá bloqueio do mecanismo compensatório de reenchimento vascular ante a ultrafiltração e inclusive poderá ocorrer uma perda adicional de volume

do intravascular, com saída de líquido em direção ao extravascular (mais hipertônico), e, então, a hipotensão, conseqüentemente, surgirá.

Um terceiro fator adicional com o qual o procedimento hemodialítico pode concorrer para a emergência de episódios de hipotensão arterial é através da retirada de substâncias vasopressoras ou da introdução de substâncias vasodilatadoras ou miocardiopressoras na corrente sangüínea. Entre as substâncias possivelmente retiradas que podem ter papel na geração de hipotensão em diálise, podemos citar as catecolaminas, o potássio e a carnitina. A infusão de acetato pode contribuir para o advento de hipotensão nas sessões de diálise em certos pacientes.

Bergström e cols.⁴ demonstraram que ultrafiltração eficiente durante a diálise causa hipotensão sintomática, enquanto ultrafiltração isolada sem diálise é mais bem tolerada pelo paciente do ponto de vista de frequência de episódios hipotensivos. Zucchelli e cols.³² mostraram que a depuração de noradrenalina durante a hemodiálise clássica é maior do que na ultrafiltração isolada e que os níveis de noradrenalina e adrenalina aumentavam significativamente apenas nos pacientes que faziam ultrafiltração isolada e concluíram que a remoção rápida de catecolaminas durante a hemodiálise clássica prejudica o aumento compensatório da atividade adrenérgica e seria um mecanismo importante para o aparecimento de hipotensão. Asaba e cols.³ observaram que diálise sem ultrafiltração simultânea pode causar queda da pressão arterial, sugerindo que a diálise por si só tem um efeito hipotensor. Henrich e cols.¹⁵, por outro lado, não encontraram diferença na dosagem de catecolaminas entre os pacientes na segunda hora de diálise e na segunda hora de ultrafiltração isolada e atribuíram a menor incidência de hipotensão quando se procede à ultrafiltração isolada devido ao fato de que durante tal procedimento não ocorre alteração da osmolalidade plasmática.

Biglieri e Mellroy⁹ estudaram pacientes com hipocalcemia secundária a hiperaldosteronismo primário e mostraram que eles apresentavam um comportamento anômalo diante das manobras de Valsalva e de alterações posturais, evidenciando um defeito na atividade circulatória reflexa. A retirada do adeno-na normalizava as respostas circulatórias, assim como a reposição de potássio no período pré-operatório. Alguns autores baseados neste estudo achavam que a queda de potássio que ocorre durante a sessão de hemodiálise poderia favorecer o aparecimento de hipotensão arterial. Henrich e cols.¹⁵ mostraram que a hemodiálise isocalêmica, isto é, aquela na qual o dialisato contém a concentração de potássio igual à concentração sérica de potássio do paciente no período pré-dialítico, não melhora a estabilidade hemodinâmica do paciente em comparação com a hemodiálise clássica.

A L-carnitina atua como um transportador imprescindível de ácidos graxos através da membrana interna da mitocôndria, facilitando a beta-oxidação. A falta de carnitina impede a oxidação de ácidos graxos

e, desta maneira, eles se combinam com o glicerol, dando origem aos triglicérides que se acumulam no citoplasma celular. Os músculos estriado e cardíaco, que utilizam preferencialmente ácido graxo para as suas necessidades energéticas, serão obviamente mais afetados pela carência de carnitina. Bohmer e cols.⁶ demonstraram carência de carnitina em pacientes submetidos a programa de hemodiálise em pélica. Casciani e cols.⁷ mostraram queda da frequência de episódios hipotensivos no decorrer da diálise em pacientes tratados com L-carnitina.

Vincent e cols.³¹ demonstraram, através de monitorização hemodinâmica, em pacientes com insuficiência renal aguda, submetidos a procedimentos hemodialíticos, que a utilização de tampão acetato condicionava uma queda maior da pressão arterial e do volume sistólico após a terceira hora, quando comparada com a utilização de bicarbonato. Acredita-se que esta diferença de comportamento hemodinâmico ante os dois tipos de tampões esteja relacionada mais com as conseqüências do acúmulo de acetato do que com as diferenças do estado acidobásico. Vinay e cols.³⁰ detectaram 11, entre 60 pacientes em programa de hemodiálise crônica, com metabolização inapropriada de acetato. A falta de incremento de bicarbonato após a diálise é um indicio indireto de metabolização inadequada de acetato.³⁰ O acetato é inicialmente metabolizado a acetil CoA no músculo. O acetil CoA tem como metabólitos finais CO₂ e água. Nesse processo o hidrogênio é consumido e o bicarbonato é liberado. Como o músculo é o principal sítio de metabolização de acetato, a redução de massa muscular pode reduzir a capacidade de depuração sangüínea de acetato, acarretando o acúmulo do mesmo. O mecanismo pelo qual o acetato leva à hipotensão arterial é controverso. O efeito do acetato na contratilidade cardíaca é questionado. Muitos estudos² são concordantes com um efeito vasodilatador do acetato. Um fator adicional, que poderia concorrer para uma maior instabilidade hemodinâmica com o uso de acetato, é a queda da pressão parcial de O₂, conseqüente à maior difusão de CO₂, que ocorre quando se usa este tampão.

O quarto fator que analisaremos é a temperatura do dialisato. Maggiore e cols.¹⁹ mostraram queda da frequência de episódios de hipotensão arterial quando a temperatura do banho era resfriada para 34,5 graus centígrados.

Marcén e cols.²² estudaram oito pacientes com alta incidência de hipotensão arterial (20 a 90%) em dois regimes diferentes de temperatura de dialisato, com duração de seis meses cada um. No primeiro, a temperatura do dialisato era de 37°C e no segundo, de 35°C. O esquema com baixa temperatura levou a uma diminuição da frequência de episódios de hipotensão arterial (47,4% X 33,9% p<0,001). Querreda e cols.²⁵ também mostraram queda da incidência de hipotensão quando a temperatura do banho utilizado era de 35°C [30% (35°) X 47% (37°)].

Um quinto fator no procedimento dialítico possivelmente relacionado com a questão da instabilidade

de hemodinâmica é o da biocompatibilidade. A interação entre o sangue e certas membranas dos dialisadores leva à produção de fragmentos de complemento com atividades hemodinâmicas. Dentre as membranas, a que mais ativa o complemento é a de Cuprofan, já as membranas sintéticas mais modernas são mais biocompatíveis. O reuso de dialisadores melhora a biocompatibilidade das membranas, especialmente a de Cuprofan. Quêreda e cols.²⁷ num estudo recente, em que foram analisadas 384 sessões de hemodiálise, não encontraram diferença significativa na frequência de episódios de hipotensão arterial entre os pacientes que utilizavam dialisadores com membrana de Cuprofan e aqueles cujos dialisadores eram constituídos por membranas de poliacrilonitrila.

FATORES RELATIVOS AOS PACIENTES

A manutenção da pressão arterial no decorrer do procedimento hemodialítico depende basicamente do débito cardíaco, da volemia e da resistência vascular. Estes três fatores são modulados, principalmente pelo sistema nervoso autônomo, pelo sistema renina-angiotensina e pela vasopressina. Qualquer problema que o paciente em programa de hemodiálise tenha, seja com um fator básico, seja com um fator modulador, condicionará maior susceptibilidade à instabilidade hemodinâmica no decorrer da diálise.

Kinet e cols.¹⁵, com a utilização de cateter de Swan-Ganz e com a técnica de termodiluição, monitorizaram pacientes no decorrer de suas sessões de hemodiálise e determinaram a seguinte seqüência hemodinâmica no intuito de explicar os episódios de hipotensão arterial estudados. A ultrafiltração acarreta hipovolemia, queda do retorno venoso para o coração, queda das pressões de enchimento das câmaras cardíacas, diminuição do débito cardíaco, do índice cardíaco, do índice sistólico e do índice de trabalho cardíaco esquerdo. Estas alterações hemodinâmicas, durante o episódio de hipotensão arterial, não são acompanhadas por resposta autonômica adequada, isto é, aumento do ritmo cardíaco e da resistência vascular total. Além disso, a hemodiálise leva a uma queda na osmolalidade plasmática retardando a transferência de fluidos do compartimento extravascular e provavelmente produzindo uma transferência de líquidos numa direção oposta, isto é, do vaso para fora, agravando a queda das pressões de enchimento.

Como podemos observar através do acima exposto, o funcionamento normal do coração é fundamental para que o paciente com insuficiência renal crônica tolere adequadamente o procedimento hemodialítico. Existem múltiplos fatores implicados no desenvolvimento de doença cardíaca na população de renais crônicos, a começar por certas doenças de base que podem acometer simultaneamente o rim e o coração, como a hipertensão maligna, o *Diabetes mellitus*, amiloidose, lúpus, esclerodermia entre ou-

tras. Além disso, a uremia juntamente com a terapia hemodialítica podem afetar o coração através de diversas condições, tais como hipertensão arterial, anemia, hipervolemia, hiperparatireoidismo, hiperlipidemia, fistula arteriovenosa, alterações eletrolíticas, hipoxemia, possíveis toxinas urêmicas miocardiodepressoras, toxinas provenientes de materiais usados na hemodiálise, acetato, perdas de substâncias importantes para o funcionamento cardíaco (como vitamina B₁ e L-carnitina) e derrame pericárdico.

Hipertrofia ventricular esquerda, aterosclerose das artérias coronárias e de outros vasos, bem como insuficiência cardíaca congestiva, podem aparecer em decorrência da hipertensão arterial.

A anemia está quase que universalmente presente no portador de insuficiência renal terminal. Os níveis de hemoglobina oscilam em torno de 7 a 9g/dl e o hematócrito entre 20 e 30%. Anemia acarreta um aumento do débito cardíaco por redução da resistência vascular periférica e por aumento do retorno venoso ao coração. A anemia também reduz o suprimento miocárdio de oxigênio.

O hiperparatireoidismo é uma complicação da uremia que pode afetar o coração por diferentes mecanismos. Com o aumento do produto cálcio x fósforo podem surgir calcificações ectópicas de vários tecidos, incluindo o coração e o leito vascular. Recentemente têm surgido trabalhos mostrando um efeito inibitório direto do paratormônio sobre a função miocárdica. McGonigle e cols.²³ notaram melhora de função cardíaca em um grupo de seis pacientes renais crônicos com hiperparatireoidismo submetidos a paratireoidectomia total. Tem sido proposto que o paratormônio pode interferir com os beta-receptores cardíacos¹⁶.

A construção de uma fistula arteriovenosa para acesso dialítico impõe uma sobrecarga adicional para o coração do paciente renal crônico. Através da avaliação da função cardíaca²¹ com a fistula aberta e comprimida, poderemos ter uma noção da contribuição da mesma num quadro de insuficiência cardíaca de um paciente com insuficiência renal crônica em programa de hemodiálise.

Além do coração, o funcionamento adequado do sistema nervoso autônomo é de importância capital na adaptação do paciente em face das alterações hemodinâmicas geradas durante as sessões de hemodiálise. Cabe a ele detectar a situação de hipovolemia (via aferente) e responder a ela, com o aumento da frequência cardíaca, e da resistência vascular sistêmica (via eferente).

Muitos autores têm mostrado que pacientes com insuficiência renal crônica apresentam uma frequência elevada de disfunção autonômica. Nos pacientes diabéticos, esta disfunção é quase uma rotina. Malik e cols.²⁰ mostraram, através de uma bateria de testes de reflexos cardiovasculares em 67 pacientes com insuficiência renal crônica, que 38 deles (65%) tinham anormalidades incipientes ou definitivas do sistema parassimpático e que 14 (24%) tinham alteração simpática adicional. Acha-se que as alterações

metabólicas da uremia são deletérias para os nervos autonômicos, mas o mecanismo exato de agressão não é conhecido.

Daul e cols.⁸ mostraram que a concentração plasmática de noradrenalina nos pacientes em programa de hemodiálise aumenta com os anos de terapia e que a pressão arterial tende a cair. Mostraram também uma redução do número de alfa-adrenorreceptores plaquetários e através de testes de função autonômica ou autores detectaram alteração na via aferente. Baseado nesses dados, os autores acreditam que a disfunção inicial da alça eferente do arco reflexo levaria a um aumento da liberação simpática com aumento dos níveis plasmáticos de catecolaminas e este aumento geraria uma queda do número de alfa-adrenorreceptores (esta diminuição reflexa de receptores em face do aumento do hormônio que atua sobre eles é chamada em língua inglesa de "down-regulation"), acarretando maior tendência à hipotensão arterial. Henderson¹² também mostrou níveis elevados de catecolaminas num subgrupo de pacientes que eram propensos a apresentar episódios de hipotensão em hemodiálise.

Quereda e cols.²⁶, comparando alterações do sistema nervoso autônomo de pacientes hemodialisados com alta incidência de episódios de hipotensão arterial e pacientes hemodialisados com baixa incidência de episódios de hipotensão arterial, concluíram que a neuropatia autonômica não estava relacionada com a frequência de hipotensões sintomáticas em hemodiálise.

Entre os fatores relativos aos pacientes, temos ainda que salientar a presença de anemia, que, além de interferir com o coração, contribui para uma maior susceptibilidade à hipotensão arterial em hemodiálise; o uso de anti-hipertensivos, que prejudica a atuação dos mecanismos compensatórios (vasoconstrição e taquicardia); presença de calcificações vasculares difusas, que impedem que os vasos respondam adequadamente à hipovolemia; baixa concentração de hormônios vasoconstritores, como angiotensina II e vasopressina, porém, recentemente foi publicado um estudo²⁴ que não mostrou diferenças significativas nas dosagens de renina e vasopressina no decorrer da diálise entre um grupo de pacientes que apresentavam freqüentes episódios de hipotensão arterial e um grupo menos susceptível.

MEDIDAS PROFILÁTICAS

Como podemos observar na discussão fisiopatológica, a origem dos episódios de hipotensão arterial durante as sessões de hemodiálise é multifatorial e controversa, portanto é necessário aplicarmos um conjunto de medidas profiláticas com o intuito de evitá-los.

Um aspecto inicial é a orientação do paciente no sentido do controle da ingestão de líquidos para evitar grande acúmulo de peso entre duas sessões de diálise e, desta maneira, nos obrigar a imprimir um ritmo

exagerado de ultrafiltração, de modo que o ritmo de reenchimento vascular não possa compensá-lo e, como consequência final, surgirá queda de pressão arterial.

A programação da ultrafiltração deverá ser de tal maneira que o paciente perca o volume acumulado uniformemente ao longo da hemodiálise, evitando-se, assim, que o paciente perca o excesso de volume rapidamente, sobrecarregando os mecanismos adaptativos. Atualmente, dispomos de máquinas de diálise que contêm dispositivo de controle de ultrafiltração, que programa a pressão transmembrana que deve ser aplicada para que o paciente se liberte do excesso de volume acumulado. Esse sistema ainda tem a capacidade de medir o ritmo de ultrafiltração e, por um mecanismo de servocontrole, regula constantemente a pressão transmembrana. Para aquelas máquinas que não dispõem desta sofisticação, o médico deverá calcular a pressão transmembrana a ser empregada através da seguinte expressão matemática:

$$PTM = DP / (Kuf \times nH)$$

PTM = Pressão transmembrana

DP = Volume que se deseja retirar em ml

Kuf = Constante de ultrafiltração do capilar em ml/mmHg/h

nH = Número de horas de diálise

Obs.: Kuf é uma especificação do fabricante do dialisador.

Assim, o paciente irá perder o volume acumulado uniformemente ao longo da diálise e se a necessidade de perda não for grande as possibilidades de hipotensão serão pequenas. É importante ressaltar que um erro na estimativa do peso seco real do paciente pode levar-nos a estimar uma necessidade de perda de volume exagerada para um dado paciente, que por exemplo está se recuperando nutricionalmente e ganhando peso seco.

Devemos estar atentos para a pressão do catódo venoso, pois certas fistulas de alto fluxo ou que apresentem estenose a montante da devolução do sangue para o paciente causam aumento da pressão transmembrana. Muitos médicos esquecem de levar em consideração esta pressão quando usam máquinas de pressão negativa, mas é importante salientar que ambas se somam para dar a pressão transmembrana resultante. Existem certas situações em que a pressão positiva gerada pela resistência da fistula arteriovenosa do paciente supera a pressão transmembrana que deveria ser aplicada, desencadeando, desta maneira, queda da pressão arterial. Podemos contornar tal situação com reposição programada de volume ou com o uso de agulhas de punção mais calibrosas (15 ou 14G), às vezes, faz-se necessário a confecção de uma nova fistula arteriovenosa.

Isolar a ultrafiltração da diálise é um recurso que deve ser tentado em pacientes com grande tendência a apresentar episódios de hipotensão. É de nosso conhecimento que durante a ultrafiltração isolada não ocorre diluição plasmática, pois as perdas são

isotônicas (na realidade devido ao efeito Donnan as perdas são ligeiramente hipotônicas em relação ao plasma, levando a aumento discreto da osmolalidade plasmática, favorecendo o reenchimento vascular). Quando a ultrafiltração é feita concomitantemente com o processo dialítico, ocorre queda da osmolalidade plasmática e desta maneira o reenchimento vascular fica prejudicado.

Além dos cuidados com a ultrafiltração deve-se atentar para o mecanismo de difusão durante as sessões de hemodiálise, que, como já salientado, pode acarretar queda da osmolalidade plasmática e favorecer o advento de episódios de hipotensão arterial.

O aumento da concentração de sódio no dialisato é um meio simples de evitar queda da tonicidade plasmática durante a diálise. Muitos investigadores^{18, 29} demonstraram um aumento da tolerância hemodinâmica, quando a concentração de sódio do dialisato era superior a 135mEq/l. Henrich e cols.¹⁴ submetem 10 pacientes estáveis a um estudo duplo-cego cruzado, nos quais eles faziam, durante seis semanas, diálises com sódio baixo (132mEq/l) e, durante outras seis semanas, diálises com sódio alto (144mEq/l). O uso de sódio alto resultou em menor frequência de hipotensão arterial e os níveis de pressão arterial pré-dialíticos foram comparáveis durante os dois protocolos.

Kinet e cols.¹⁵ demonstraram, através de monitorização hemodinâmica com cateter de Swan-Ganz, que a infusão de 40ml de cloreto de sódio a 10% abruptamente eleva a osmolalidade plasmática, reintroduz fluido extravascular para o espaço intravascular, que resulta no aumento das pressões de enchimento do coração, do seu débito, do índice de trabalho cardíaco esquerdo e da pressão arterial média. Estes mesmos autores demonstraram, neste mesmo estudo, que a infusão de 20ml de cloreto de sódio a 10% a cada hora reduz a incidência de episódios de hipotensão, sem aumentar o conteúdo corporal de sódio.

Uma outra maneira de impedir a queda da osmolalidade plasmática durante a hemodiálise é através da infusão de solução hipertônica de manitol. A meia-vida do manitol é de aproximadamente três dias, a administração crônica de manitol pode gerar acumulação do mesmo, com aumento da sede e outros efeitos adversos mais sérios⁵. O manitol deve apenas ser administrado ocasionalmente.

A concentração de glicose no dialisato superior a 700mg/dl melhora os sintomas durante a diálise, presumivelmente por induzir uma menor perturbação da osmolalidade plasmática^{17, 27}. O problema é que tal concentração de glicose pode acarretar hipertigliceridemia a longo prazo.

Os pacientes com massa muscular diminuída, que apresentam instabilidade hemodinâmica durante as sessões de hemodiálise, beneficiam-se com a troca do tampão acetato por bicarbonato¹¹.

Francisco Torres e cols.²⁸ demonstraram em 25 pacientes em programa de hemodiálise, os quais apresentavam hemoglobina média de 5,9mg/dl, que

a administração de 2 unidades de papa de hemácias reduziu o número de episódios de hipotensão arterial nas sessões subsequentes, evidenciando, desta maneira, que a correção, pelo menos de maneira parcial de anemia, é um recurso importante no combate à hipotensão arterial em diálise.

Abaixar a temperatura do banho de diálise é um outro recurso que dispomos para diminuir a incidência de hipotensão na sala de diálise, porém este procedimento está associado a aumento da incidência de câibras²².

Infelizmente, a disfunção autonômica severa é difícil de tratar. Usualmente, o defeito é relativamente leve e nenhum tratamento é requerido. Nos pacientes com disfunção autonômica severa, o tratamento é planejado no sentido de manter o volume intravascular, e agentes simpaticomiméticos (como efedrina ou a inibição da síntese de prostaglandinas) são usados. Dormir com a cabeça elevada (para aumentar cronicamente os níveis de angiotensina II) tem sido advogado. Alguns pacientes com disfunção autonômica severa poderão requerer infusão de agentes vasoconstritores durante as sessões de hemodiálises.

Um outro cuidado importante, que nosso grupo demonstrou recentemente, no sentido de diminuir a frequência de episódios de hipotensão arterial durante as sessões de hemodiálise, é a cuidadosa observação da adequação do tratamento dialítico. Nós verificamos¹ que os pacientes que tinham níveis de uréia pré-diálise e TAC (concentração média de uréia ao longo do tempo) mais elevados apresentavam mais episódios de hipotensão arterial no decorrer da diálise.

Suspender a medicação hipotensora no dia da diálise é uma medida importante no sentido de permitir a completa atuação dos mecanismos compensadores (vasoconstrição, aumento da frequência cardíaca).

Ainda podemos lançar mão de outras medidas como a reposição de L-carnitina, paratireoidectomia, quando indicada, e, se apesar de todos estes esforços não conseguirmos resultados satisfatórios, deveremos retirar o paciente do programa de hemodiálise e colocá-lo em um programa de diálise peritoneal, seja diálise peritoneal intermitente ou diálise peritoneal ambulatorial contínua.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABENSUR, H., SOUSA ALMEIDA, L., ROMÃO Jr., J.E., NAKAMOTO, F., MASSOLA, V.C., SABBAGA, E. & MARCONDES, M. — Hipotensão arterial em hemodiálise. Anais do 1º Simpósio Franco-Argentino e Latino Americano de Nefrologia, Buenos Aires, Soc. Lat. Am. Nefrol., 1987, p. 48.
2. AIZAWA, Y. & SHIBATA, Y. — Hemodynamic effects of acetate in man. *J. Dial.* 2:235, 1978.
3. ASABA, H., BERGSTRÖM, J., FÜRST, P., LINDH, K., MION, C., OULÈS, R. & SHALDON, S. — Sequential ultrafiltration and diffusion as alternative to conventional hemodialysis. *Pro. Clin. Dial. Transpl. Forum* 6:129, 1976.

4. BERGSTRÖM, J., ASABA, H., FÜRST, P. & OULÈS, R. — Dialysis, ultrafiltration and blood pressure, *Proc. Eur. Dial. Transplant Assoc. Eur. Ren. Assoc.* 13:293, 1976.
5. BIGLIERI, E.G. & McILROY, M.B. — Abnormalities of renal function and circulatory reflexes in primary aldosteronism, *Circulation* 33:78, 1966.
6. BOHMER, T., BERGEM, H. & EIKLID, K. — Carnitine deficiency induced during intermittent haemodialysis for renal failure, *Lancet* 1:126, 1978.
7. CASCIANI, C.U., CARUSO, U., CRAVOTTO, E., CORSI, M. & MACCARI, F. — Beneficial effects of L-carnitine in post-dialysis syndrome, *Curr. Ther. Res.* 32:116, 1982.
8. DAUL, A.E., WANG, X.L., MICHEL, M.C. & BRODDE, O.E. — Arterial hypotension in chronic hemodialysed patients, *Kidney Int.* 32:728, 1987.
9. DEGOULET, P., REACH, I., ROZENBAUM, W., AIME, F., DEVRIES, C., BERGER, C., ROJAS, P., JACOBS, C. & LEGRAND, M. — Programme dialyse. Informatique VI. Survie et facteurs de risque, *J. Urol. Néphrol. (Paris)* 85:909, 1979.
10. GENNARI, F.J. — Serum osmolality. Uses and limitations, *N. Engl. J. Med.* 31:102, 1984.
11. HAKIM, R.M., PONTZER, M.A., TILTON, D., LAZARUS, J.M. & GOTTLIEB, M.N. — Effect of acetate and bicarbonate dialysate in stable chronic dialysis patients, *Kidney Int.* 28:535, 1985.
12. HENDERSON, L.W. — Symptomatic hypotension during hemodialysis, *Kidney Int.* 17:571, 1980.
13. HENRICH, W.L., WOODARD, T.D., BLACHLEY, J.D., GOMEZ-SANCHEZ, C., PETTINGER, W. & CRONIN, R.E. — Role of osmolality in blood pressure stability after dialysis and ultrafiltration, *Kidney Int.* 18:480, 1980.
14. HENRICH, W.L., WOODARD, T.D. & McPHAUL, J., J.J. — The chronic efficacy and safety of high sodium dialysate: Double-blind, cross-over study, *Am. J. Kidney Dis.* 3:349, 1982.
15. KINET, J.P., SOYER, D., BALLAND, N., SAINT-REMY, M., COLLIGNON, P. & GODON, J.P. — Hemodynamic study of hypotension during hemodialysis, *Kidney Int.* 21:868, 1982.
16. KREUSSER, W., MANN, J., RAMBAUSEK, M., KLOOKER, P., MEHLS, O. & RITS, E. — Cardiac function in experimental uremia, *Kidney Int. Suppl.* 15:S-83, 1983.
17. LESKI, M., NIETHAMMER, T. & WYSS, T. — Glucose enriched dialysate and tolerance to maintenance hemodialysis, *Nephron* 24:271, 1979.
18. LEVINE, J., FALK, B., HENRIQUEZ, M., RAJA, R.M., KRAMER, M.S. & ROSENBAUM, J.L. — Effects of varying dialysate sodium using large surface area dialyzers, *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs* 24:139, 1978.
19. MAGGIORE, Q., PIZZARELLI, F., ZOCCALI, C., SISCA, S. & NICOLO, F. — Influence of blood temperature on vascular stability during hemodialysis and isolated ultrafiltration, *Int. J. Artif. Intern. Organs* 8:175, 1985.
20. MALIK, S., WINNEY, R.J. & EWING, D.J. — Chronic renal failure and cardiovascular autonomic function, *Nephron* 43:191, 1986.
21. MANZO, M., CIRILLO, D., PLUVIO, M., MIGLIORATI, M. & PERNA, A. — Effects of temporary clamping of A-V fistula on cardiac volumetry and rate in patients of Nephrology, 1987, p. 158.
22. MARCÉN, R., QUEREDA, C., OROFINO, L., LAMAS, S., TERUEL, J.L., MATEANZ, R. & ORTUÑO, J. — Hemodialysis with low temperature. A long-term experience, *London, Abstracts of Xth International Congress of Nephrology*, 1987, p. 158.
23. MCGONIGLE, R.J.S., FOWLER, M.B., TIMMIS, A.B., WESTON, M.J. & PARSONS, V. — Uremic cardiomyopathy: potential role of vitamin D and parathyroid hormone, *Nephron* 36:94, 1984.
24. PAPANOLIOPOULOU-DIAMANDOPULOU, N., PAPANOLIOPOULOU, N., GRAVAS, I. & GRAVAS, H. — Vasopressin in end-stage renal disease: relationship to salt, catecholamines and renin activity, *Clin. Exp. Hypertens.* A9:1197, 1987.
25. QUEREDA, C., OROFINO, L., MARCÉN, R., LAMAS, S., SABATER, J. & ORTUÑO, J. — Contribution of membrane and dialysate to the incidence of hemodialysis (HD) — Induced symptomatic hypotension (SH), *London, Abstracts of Xth International Congress of Nephrology*, 1987, p. 167.
26. QUEREDA, C., OROFINO, L., MARCÉN, R. & ORTUÑO, J. — Autonomic neuropathy (AN) and symptomatic hypotension (SH) in hemodialysis (HD) patients, *London, Abstracts of Xth International Congress of Nephrology*, 1987, p. 152.
27. RODRIGO, F., SHIDEMAN, J., McHUGH, R., BUSEMEIR, T. & KJELLSTRAND, C. — Natural history, clinical correlation and influence of dialysate glucose and intravenous mannitol, *Ann. Intern. Med.* 86:554, 1977.
28. TORRES, F., SHERMAN, R.A. & RONALD, P. — The effect of red cell transfusion on hypotension during hemodialysis, *London, Abstracts of Xth International Congress of Nephrology*, 1987, p. 247.
29. VAN STONE, J.C., BAUER, J. & CAREY, J. — The effect of dialysate sodium concentration on body fluid distribution during hemodialysis, *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs* 26:383, 1980.
30. VINAY, P., PRUD'HOMME, M., VINET, B., COURNOYER, G., LEVEILLE, M., PIETTE, Y., ST. LOUIS, G., GOUX, A. & LAPIERRE, L. — Incidence of inappropriate metabolism of acetate (A) in chronically hemodialysed patients — (CHDP), *London, Abstracts of Xth International Congress of Nephrology*, 1987, p. 174.
31. VINCENT, J.L., VANHERWEGHEM, J.L., DEGAUTE, J.P., BERRÉ, J., DUFAYE, P. & KAHN, R.J. — Acetate-induced myocardial depression during hemodialysis for acute renal failure, *Kidney Int.* 22:653, 1982.
32. ZUCHELLI, P., CATIZONE, L., ESPOSTI, E.D., FUSAROLI, M., LIGABUE, A. & ZUCCALÀ, A. — Influence of ultrafiltration on plasma renin activity and adrenergic system, *Nephron* 21:317, 1978.

CONDUTA TRANSFUSIONAL NO PACIENTE RENAL CRÔNICO AGUARDANDO TRANSPLANTE RENAL

Elias David Neto
Luiz Estevam Ianhez



INTRODUÇÃO

Com a proliferação dos centros de diálise do País e o pequeno desenvolvimento dos programas de transplante renal, é fácil entender que muitos destes centros estejam totalmente desvinculados das condutas em relação a facilitar o transplante de rim de seus pacientes e melhorar a sobrevida de seus enxertos. Mais do que isso, motivados por esta distância do centro de transplante, os centros de diálise procuram proporcionar a melhor qualidade de vida possível a seus pacientes como se estes fossem permanecer o resto de seus dias em regime de diálise crônica.

É necessário equacionarmos, em nosso País, uma política de transfusões de sangue em tais pacientes, enquanto aguardam, no centro de diálise, o seu transplante renal, utilizando doador vivo ou "cadáver", de modo a facilitar-lhes a chance e o sucesso deste procedimento.

Praticamente 100% dos pacientes urêmicos apresentam anemia, e a grande maioria deles encontra-se em diálise crônica apresentando níveis de hemoglobina menores do que 8g%. Com o intuito de melhorar o desempenho físico, no trabalho, vida sexual, etc., transfunde-se tais pacientes regularmente, e nos últimos anos de uma maneira até intensiva.

Aproximadamente 25% dos pacientes em diálise requerem transfusões intermitentes ou regulares para controlar os sintomas secundários à anemia¹.

Mesmo com protocolos mais rígidos no sentido de poupar transfusões, por exemplo administrando-se sangue somente a pacientes com hematócrito menor que 17% e sintomáticos, ainda assim cerca de 10% dos pacientes necessitarão de uma transfusão mensal².

A recente elaboração da eritropoetina recombinante, já testada em inúmeros centros de investigação, levará em um futuro próximo à total eliminação das necessidades transfusionais dos urêmicos³.

TRANSFUÇÃO E IMUNIZAÇÃO

Além dos riscos de contágio, por exemplo com os vírus das hepatites B e não A não B, citomegalia, HIV, entre outros, o grande problema das transfusões de sangue aos urêmicos é o estímulo à sua capacidade de gerar anticorpos dirigidos contra antígenos HLA (Human Leucocyte Antigens) e limitar as possibilidades de conseguir-se órgãos para aquele receptor.

Com a administração de sangue, mesmo sob a forma de concentrado de glóbulos, transfunde-se simultaneamente leucócitos e plaquetas. Estas células expressam em sua membrana citoplasmática antígenos, determinados pelo complexo maior de histocompatibilidade situado no cromossomo 6, denominados HLA. Estes antígenos de compatibilidade tecidual "informam" ao sistema imune se determinada célula é própria ou não.

Quando outras células penetram a corrente circulatória do receptor da transfusão, o sistema imune reconhece na superfície de tais células antígenos HLA distintos dos seus e desencadeia vários fenômenos imunológicos, entre eles a produção de anticorpos citotóxicos especificamente dirigidos contra tais antígenos^{2,3}, com a intenção de eliminá-los. Mas esta geração de anticorpos nem sempre ocorre, seja por diminuição da resposta imune, seja pela pouca expressão antigênica na superfície de determinadas células, ou pela diminuição da resposta imune que o indivíduo apresenta.

Quando ela ocorre, se estes anticorpos formados forem da classe IgG e no futuro os mesmos antígenos (por exemplo presentes nas células de um rim transplantado) ingressarem na mesma corrente circulatória, as células portadoras de tais antígenos serão imediatamente destruídas pelos anticorpos citotóxicos fixadores de complemento (rejeição humoral hiperaguda).

Existem vários antígenos HLA, de tal modo que, mesmo sensibilizado a determinados antígenos, um receptor pode ainda receber um órgão que possua antígenos distintos daqueles aos quais ele já se sensibilizou. Por outro lado pode-se receber poucos antígenos e desencadear-se uma produção de anticorpos de amplo reconhecimento e sensibilizar um indivíduo a vários antígenos.

Uma vez sensibilizado contra determinado antígeno, a sensibilização permanece, de tal forma que se exclui a possibilidade de utilizar-se um órgão que possua tais antígenos, e se com múltiplas transfusões for-se sensibilizando a todos os antígenos frequentemente presentes em uma determinada população, estar-se-á impossibilitando o encontro de um órgão ao qual ele já não possua em seu sangue anticorpos prontos para rejeitá-lo, de maneira irreversível.

A sensibilização é medida pela quantidade de anticorpos reativos, presentes no sangue, contra os antígenos HLA existentes. Estes anticorpos são gerados após transfusões, gestações, enxertos. Sua ocorrência natural é pequena e sem importância prática⁷.

Mede-se sua presença reagindo o soro do paciente contra os linfócitos de uma população definida de indivíduos, em geral "30 a 40", como se fossem eventuais futuros doadores que possuam o maior número possível de antígenos HLA da população em questão (prova cruzada contra painel)²⁵.

A prova é considerada positiva quando o soro em questão lisa os linfócitos de algum dos indivíduos do painel, demonstrando que aquele soro possui anticorpos contra os antígenos daquele determinado linfócito.

De acordo com o número de linfócitos lisados tem-se a medida do percentual de sensibilização. Assim em um painel de 40 células (indivíduos) se houver lise de quatro células obter-se-á um resultado de 10% de sensibilização.

Como no painel, todos os linfócitos têm seus antígenos previamente identificados, pode-se ainda definir contra quais antígenos o indivíduo possui anticorpos formados.

Se o indivíduo possuir por exemplo 100% de positividade contra painel de doadores, a sua chance de conseguir encontrar um órgão ao qual ele já não possua anticorpos citotóxicos é extremamente remota.

Embora a produção de anticorpos esteja relacionada à resposta humoral e as rejeições de enxertos sejam principalmente oferecidas pela imunidade celular, é bastante reconhecido que indivíduos com alto índice de sensibilização a um painel (acima de 70%) possuem uma sobrevida menor do enxerto, mesmo obviamente transplantados com um órgão contra o qual eles não possuam anticorpos pré-formados^{1, 6, 29}. Estes indivíduos frequentemente produzem no pós-transplante anticorpos contra os antígenos carregados pelo enxerto transplantado²³.

Por que os pacientes em regime dialítico são transfundidos? Além da óbvia necessidade transfusional gerada pelos baixos níveis de hemoglobina encontrados nos urêmicos, existe entre os transplantados o conceito de que pacientes politransfundidos apresentam uma sobrevida maior do seu enxerto que pacientes jamais transfundidos²⁶.

Este conceito foi introduzido por Opelz e cols.¹² e Opelz e Terasaki em 1974¹⁴. Muitos centros de transplante desde então adotaram a política de deliberadas transfusões de sangue pré-transplante. Esse conceito extrapolou as unidades de transplante e aterrorizou nas unidades de diálise (que até então se esforçavam ao máximo para evitar transfusões) que passaram a sentir-se liberadas então para administrar transfusões.

De 1974 a 1984 este conceito permaneceu praticamente sem constatações e em 1984 em outro Congresso da Sociedade Internacional de Transplantes, em Mineápolis, EUA, continuava confirmado¹³. Pacientes transfundidos apresentavam 10 a 15% a mais da sobrevida do enxerto em um ano que pacientes jamais transfundidos.

Os mecanismos interpelados para explicar este fenômeno, como tolerância imunológica, seleção de doadores, etc., estão além da amplitude deste artigo e são encontrados em literatura especializada.

Surpreendentemente, em 1986 em outro Congresso da Sociedade (XIº, Helsinque), dados dos pacientes transplantados em 1985 e 1986 e analisados pelo mesmo grupo colaborativo anterior, mostrou uma equiparação da sobrevida em um ano entre os pacientes não transfundidos e os politransfundidos. Esta equiparação deveu-se a uma melhora da sobrevida dos não transfundidos, seja utilizando-se doador vivo, seja doador cadáver, com ou sem a utilização de ciclosporina A¹⁶.

No mesmo Congresso, outro estudo colaborativo (Escandinavo) demonstrou a mesma melhora da sobrevida do enxerto dos não transfundidos, somente que atribuída à utilização da ciclosporina como imunossupressor⁵.

Evidentemente que todos estes novos dados estão sendo olhados com bastante rigor por todos os centros transplantadores que aguardam confirmação para rever as suas políticas transfusionais atuais.

Mesmo confirmada, esta melhora da sobrevida pode ser atribuída a inúmeras novas modalidades para o tratamento das rejeições severas, como os anticorpos monoclonais contra linfócitos T (OKT3), não disponíveis em países como o Brasil, o que significaria que a continuidade da política transfusional seria mais factível, para preservar os bons resultados já conseguidos sem estes novos recursos.

Não é finalidade desta revisão interferir nas decisões das Unidades de Transplante, mas sim adequar os centros dialíticos a todas as políticas eventualmente

existentes. Se mantivermos o nosso paciente em diálise, sem receber transfusões e se o centro transplantador ao qual ele se ligar usar múltiplas transfusões, sempre será tempo de transfundi-lo antes de seu transplante com doador vivo, ou na sua avaliação inicial, quando da inscrição como candidato a receptor de rim de doador cadáver.

A finalidade então é adequar o receptor à política transfusional do centro, sem proporcionar-lhe uma sensibilização que lhe impeça, no futuro, receber enxertos.

As transfusões ofertadas nas unidades de transplantantes são planejadas e proporcionam sensibilização menor que as transfusões regulares por motivos clínicos.

Martin e cols., estudando o efeito das transfusões planejadas contra as transfusões regulares, sobre a sensibilização e a sobrevida do enxerto de cadáver, encontraram que após três transfusões planejadas com intervalos de quatro semanas entre cada uma delas a sensibilização era menor e não influenciava o tempo de espera para a obtenção do rim. Após as transfusões planejadas, 19% dos pacientes apresentavam anticorpos citotóxicos mas somente 4,8% reagiam a mais de 10% de um painel. A sobrevida do enxerto após um ano foi a mesma entre o grupo que desenvolveu anticorpos (77,8%) e o grupo que não (76,4%)¹⁰.

PREVALÊNCIA DE SENSIBILIZAÇÃO EM URÊMICOS

A sensibilização induzida por transfusões é bastante comum e há vários dados que a comprovam. Após 5 transfusões cerca de 10% dos pacientes desenvolvem anticorpos contra 5 a 100% de um painel de doadores¹⁵. Terasaki demonstrou em um estudo de pacientes que tinham mais de 11 transfusões que 40% deles possuíam anticorpos, sendo 15% destes pacientes com altos títulos²⁷. Em outro estudo, Fehrman demonstrou que após cinco transfusões cerca de 30% dos pacientes apresentavam anticorpos e 6% estavam extremamente imunizados⁴. Cerca de 20 dos pacientes em lista de espera para transplante em Centros Americanos e Europeus estão tão fortemente sensibilizados que a chance de encontrar-lhe um rim é praticamente impossível⁷. No Hospital das Clínicas da FMUSP aproximadamente 70% dos pacientes em lista de espera estão sensibilizados, 45% deles apresentando mais de 50% de positividade em painel¹⁷.

Embora estes números apresentem o problema drasticamente, eles já foram atenuados pela própria presença da uremia que diminui a capacidade de gerar-se tais anticorpos citotóxicos. Não fossem os pacientes urêmicos, a prevalência de sensibilização seria ainda maior.

Na maioria dos pacientes não urêmicos transfusões múltiplas geram anticorpos de larga reatividade. Em um interessante estudo realizado em 19 pacientes portadores de talassemia mostrou-se que,

após pelo menos 70 transfusões durante vários anos, 18 (95%) pacientes desenvolveram anticorpos específicos contra vários antígenos²⁸.

Portanto, em contraste com a população não urêmica, a sensibilização na uremia é relativamente baixa, mas expressiva e suficiente para evitar-se totalmente as transfusões, ou estabelecer-se protocolos extremamente rígidos para administrá-las. Pode-se resumir afirmando-se que após cinco transfusões de sangue a urêmicos, cerca de 20 a 30% deles possuem anticorpos contra antígenos HLA de um painel de doadores e 6%, aproximadamente, em títulos extremamente altos²⁴.

IDENTIFICAÇÃO DOS PACIENTES COM ALTO RISCO DE SENSIBILIZAÇÃO

Se o percentual de pacientes urêmicos que se imuniza gira em torno de 30% (sendo 6% com altos títulos), a meta seria identificá-los e poupar transfusões somente neste grupo de pacientes. A literatura tem denominado este grupo de "high responders" (hiper-reatores) e o grupo que não desenvolve tais anticorpos, ou os desenvolve em níveis muito baixos mesmo após muitas transfusões, de "low responders" (hiporreatores).

Não é possível prever em qual destes grupos irá se enquadrar um paciente que inicia a diálise e que jamais foi transfundido, mas é possível separar alguns pacientes considerados de alto risco, e também identificar aqueles hiper-reatores, logo de início, evitando-lhes a ampliação da sua sensibilização.

São considerados de alto risco de sensibilização as mulheres múltiparas e os pacientes que perderam um enxerto anterior por rejeição nos primeiros seis meses após o transplante⁷.

A propensão das mulheres múltiparas em desenvolver aloanticorpos após transfusões sanguíneas já foi demonstrada em vários estudos^{11, 22, 23}. Aproximadamente 40% das mulheres desenvolvem aloanticorpos até a quarta gestação²⁷. Estes anticorpos em geral são dirigidos contra os antígenos paternos, muito embora eles também possam reagir amplamente³. Então, com uma única transfusão, pode-se estimular a produção de anticorpos da classe IgG com ampla reatividade de até 100% de um painel de doadores.

O efeito da presença de um aloenxerto na produção de aloanticorpos também já foi bastante estudado. É sabido que enxertos rejeitados não são absolutamente sensibilizantes. Cerca de dois terços dos pacientes com enxertos rejeitados e que não receberam transfusão não possuem sensibilização ampla⁷. Alguns fatos, como a retirada da imunossupressão antes de transplantectomia, permitem a expressão dos antígenos e a sensibilização.

No entanto, uma parcela expressiva de pacientes que perderam enxertos anteriormente são sensibilizados e portanto classificados como hiper-reatores. Estes pacientes produzem anticorpos diretamente contra os antígenos HLA do doador, especialmente

os de Classe I⁸. Estes pacientes podem também produzir anticorpos contra um painel de doadores. Em 234 pacientes não sensibilizados, que receberam o primeiro transplante de doador cadáver, Martin e cols. encontraram 63 (24%) que produziam anticorpos contra painel após o transplante e este grupo apresentou uma sobrevida de seu enxerto da metade da taxa encontrada naqueles 171 que não produziram anticorpos contra o painel⁹.

Mesmo o preparo de tais pacientes para outro transplante tem suas particularidades que demonstram sua hiper-reatividade. Salvatierra demonstrou que os pacientes que perderam o enxerto anterior, quando submetidos a um programa de transfusão específica do doador ao receptor, desenvolvem em 80% das vezes anticorpos contra seus futuros eventuais doadores (o que lhe impossibilita seu futuro transplante) mesmo protegidos com azatioprina, com intuito de bloquear o desenvolvimento de anticorpos, em contrapartida aos somente 12% dos pacientes não transplantados anteriormente²⁰.

Comprovando-se ainda mais estes dados, em um estudo sobre sensibilização, multiparidade e enxertos prévios, 42% dos pacientes não sensibilizados esperando transplante renal eram homens e mulheres nulíparas, sendo que somente 3% deste grupo possuía mais que 75% de anticorpos contra um painel. Por outro lado, 80% dos pacientes anteriormente transplantados estavam altamente sensibilizados⁷.

IDENTIFICAÇÃO DOS PACIENTES HIPER-REACTORES

Quando um paciente nunca transfundido e que não pertence a nenhum grupo de risco em termos de sensibilização inicia o programa dialítico, ele oferece um desafio para o nefrologista. Será ele um paciente pouco responsivo a estímulos antigênicos e poderemos seguir transfundindo-o sempre que necessário? Ou será ele pertencente ao grupo que desenvolverá anticorpos e se sensibilizará progressivamente a cada transfusão? Esta pergunta parece ser impossível de ser respondida sem testar-se a resposta individual às transfusões.

Anticorpos naturais acontecem com uma baixa frequência (0,1 a 1,0%) sem evidência anterior de alo-sensibilização⁷. São geralmente da classe IgM, de baixa afinidade e monoespecíficos⁷, de tal modo que podemos pressupor que as pessoas jamais transfundidas, e nulíparas, sem enxertos prévios não possuem anticorpos dirigidos contra antígenos HLA.

Após a primeira transfusão recebida por indicação clínica da diálise, deve-se testar o aparecimento ou não de aloanticorpos. Para tal, solicita-se uma prova cruzada entre o soro do receptor e os linfócitos de um painel de doadores selecionados, de forma a cobrir a maioria dos antígenos HLA da população. Esta prova é facilmente realizada nos laboratórios de histocompatibilidade e imunologia de transplan-

te. Se após uma transfusão o paciente desenvolver anticorpos a mais de 10% dos doadores do painel, indicará que ele é um hiper-reator e progressivas transfusões deverão ampliar ainda mais o espectro de anticorpos.

Se por outro lado o paciente desenvolver menos de 10% de anticorpos (preferencialmente 0%), ele será considerado hiporreator. Nestes convém repetir-se a prova após a terceira transfusão e utilizar o mesmo critério.

Nos hiper-reactores, evita-se as transfusões a todo custo, mesmo que para isso seja necessária sua transferência para programas de diálise peritoneal ambulatorial contínua ou intermitente, onde, sem nenhuma dúvida, as necessidades transfusionais são extremamente pequenas.

O PACIENTE COM DOADOR VIVO

O paciente urêmico em regime dialítico que possui potencial doador vivo apresenta algumas particularidades que merecem discussão.

Se o doador for idêntico no sistema HLA, ou seja, compartilhar os mesmos cromossomos herdados de seus pais (portanto, somente possível entre irmãos), é praticamente impossível que ele desenvolva anticorpos contra o seu doador, e portanto as transfusões não deverão acarretar qualquer transtorno ao receptor e até lhe melhorarão a sobrevida do enxerto. No entanto, no caso da impossibilidade da utilização daquele doador, o receptor incorrerá nos mesmos problemas de sensibilização já descritos anteriormente.

Ainda no caso dos doadores vivos, deve-se sempre evitar que eles doem sangue a seu futuro receptor de enxerto. Quando transfusões do doador são ofertadas ao receptor, em 20% das vezes elas determinam o aparecimento de anticorpos contra os antígenos do doador^{18, 19}. Os protocolos de transfusões específicas entre doador e receptor têm sido extremamente úteis na melhora da sobrevida do enxerto, seja em doador vivo relacionado²⁰, seja em não relacionado²¹. No entanto, a sua utilização deve ser planejada pelo centro de transplante e não pelo centro de diálise.

Mesmo recebendo transfusões de banco (de terceiros) um receptor pode sensibilizar-se aos antígenos de seu futuro doador vivo relacionado. Em 302 receptores que possuíam doador e prova cruzada linfocitária negativa, 19 (6%) passaram a apresentar prova cruzada positiva após receberem transfusões de sangue de terceiros²⁰.

Em resumo, as transfusões sanguíneas a pacientes urêmicos aguardando transplante renal apresentam vantagens e desvantagens bem estabelecidas.

A melhora do hematócrito destes pacientes, embora desejável, não é fundamental e pode em grande parte das vezes ser conseguida evitando-se as transfusões sanguíneas. Estas ficam reservadas aos preparos para cirurgias de médio e grande porte e aos

pacientes anginosos, cardíacos, idosos ou sintomáticos de outra natureza e aqueles pacientes que não serão considerados para transplante, seja por opção, seja por contra-indicação clínica. Todos os esforços devem ser feitos para abreviar a introdução de eritropoetina recombinante e seu custeio em nosso País.

As transfusões sanguíneas voltadas para a melhoria das sobrevidas dos transplantes devem permanecer a critério das unidades de transplante que deliberarão sobre sua conveniência, número e época adequados previamente ao transplante em que serão administrados. As unidades de diálises deve manter relacionamento com o centro transplantador para o qual referem seus pacientes e colaborar no programa a ser desenvolvido, em relação às transfusões sanguíneas visando ao transplante.

As entidades técnicas do governo que determinam os tipos de exame laboratorial que devem ser executados nos urêmicos devem promover o custeio adequado da prova cruzada contra painel de linfócitos e este custeio, em nossa opinião, representará mais um ganho que desperdício, pois, evitando a sensibilização, diminuirá a população de urêmicos em programa dialítico, no futuro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- D'APICE, A.J.F. & TAIT, B.D. — An elective transfusion policy: sensitization rates, patient transplantability, and transplant outcome, *Transplantation* 33:191, 1982.
- DAVID NETO, E., PINTO, D., TIRONI, C. & NOVELINO, C. — Em publicação.
- ESCHBACK, J.M., EGRIE, J.C., DOWNING, M.R., BROWNE, J.K. & ADAMSON, J.W. — Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin: results of a combined phase I and II clinical trial, *N. Engl. J. Med.* 316:73, 1978.
- FEHRMAN, I., GROTH, C.G., LUNDGREN, G., MAGNUSON, G., RINGDEN, O. & MÖLLER, E. — Effect of blood transfusions on immune response and kidney graft survival, *Transplant. Proc.* 14:156, 1982.
- GROTH, C.G. — There is no need to give blood transfusions as pretreatment for renal transplantation in the Cyclosporine era, *Transplant. Proc.* 19:153, 1987.
- LAMM, L.U., MADSEN, H. & FJELDBORG, D. — Outcome of kidney transplantation in highly sensitized patients in Scandia transplant, *Transplant. Proc.* 19:729, 1987.
- KEOWN, P.A. — The highly sensitized patient: etiology, impact, and management, *Transplant. Proc.* 19:74, 1987.
- MARTIN, S., DYER, P.A., GOXAL, R., MALLICK, N.P. & JOHNSON, R.W.G. — Specific HLA antibody production following renal transplantation, *Transplant. Proc.* 19:898, 1987.
- MARTIN, S., DYER, P.A., MALLICK, N.P., GOXAL, R., HARRIS, R. & JOHNSON, R.W.G. — Posttransplant antidonor lymphocytotoxic antibody production in relation to graft outcome, *Transplantation* 44:50, 1987.
- MARTIN, S., DYER, P.A., MANOS, J., GOXAL, R., MALLICK, N.P., BAKRAN, A. & JOHNSON, R.W.G. — Survival following deliberate unrelated blood transfusions. In Najarian, J.S. & Simmons, R.L.: *Clinical transplantation*, Copenhagen, Munksgaard, 1987, vol. 1, p. 300.
- MOORE, S.B., STERIOFF, S., PIERIDES, A.M. & WATTS, S.K. — Transfusion-induced alloimmunization in patients awaiting renal allografts, *Vox Sang.* 47:354, 1984.
- OPELZ, G., SENGAR, D.P., MICKEY, M.R. & cols. — Effect of blood transfusion on subsequent kidney transplants, *Transplant. Proc.* 5:253, 1973.
- OPELZ, G. — Current relevance of the transfusion effect in renal transplantation, *Transplant. Proc.* 17(Book 2):1015, 1985.
- OPELZ, G. & TERASAKI, P.I. — Poor kidney-transplant survival in recipients with frozen-blood transfusions or no transfusions, *Lancet* 2:696, 1974.
- OPELZ, G., GRAVER, B., MICKEY, M.R. & TERASAKI, P.I. — Lymphocytotoxic antibody responses to transfusions in potential kidney transplant recipients, *Transplantation* 32:177, 1981.
- OPELZ, G. — Improved kidney graft survival in non-transfused recipients, *Transplant. Proc.* 19:149, 1987.
- PAULA, F.J. — Informação pessoal.
- SALVATIERRA Jr., O., VINCENTI, F., AMEND, W., POTTER, D., IWAKI, Y., OPELZ, G., TERASAKI, P.I., DUCA, R., COCHRAN, K., HANES, D., STONEY, R.J. & FEDUSKA, N.J. — Deliberate donor-specific blood transfusions prior to living related renal transplantation. A new approach, *Ann. Surg.* 4:543, 1980.
- SALVATIERRA Jr., O., VINCENTI, F., AMEND, W., GAROVOY, M. & FEDUSKA, N. — Four year experience with donor-specific blood transfusion, *Transplant. Proc.* 15:924, 1983.
- SALVATIERRA Jr., O., HELDER, J., VINCENTI, F., AMEND, W.J.C., TOHLANOVICH, S., POTTER, D., HUSING, R., GARAVOK, H. & FEDUSKA, N.J. — Donor specific blood transfusions versus Cyclosporine — The DST story, *Transplant. Proc.* 19:160, 1987.
- SARTORI, D.S. — Transfusão específica de sangue total fresco do doador vivo não relacionado para o receptor do transplante renal. Dissertação de Mestrado, FMUSP, 1985.
- SCORNIC, J.C., IRELAND, J.E., HOWARD, R.J. & PFAFF, W.W. — Assessment of the risk for broad sensitization by blood transfusions, *Transplantation* 37:249, 1984.
- SCORNIC, J.C., IRELAND, J.E., SALOMON, D.R., HOWARD, R.J., FENNEL III, R.S. & PFAFF, W.W. — Pretransplant blood transfusions in patients with previous pregnancies, *Transplantation* 43:449, 1987.
- SOLHEIM, B.G. — The role of pretransplant blood transfusions, *Transplant. Proc.* 11:138, 1979.
- SINNOTT, P.J., KIPPAX, R.L., SHELOON, S. & DYER, P.A. — A simple and rapid method for the detection of lymphocytotoxic antibodies using cell panels frozen on Terasaki plates, *Tissue Antigens* 26:318, 1985.
- TERASAKI, P.I., PERDUE, S., AYOUB, G., IWAKI, Y., PARK, M.S. & MICKEY, M.R. — Reduction of accelerated failures by transfusion, *Transplant. Proc.* 14:251, 1982.
- TERASAKI, P.I., MICKEY, M.R. & YAMAZAKI, J.W. — Maternal-fetal incompatibility. Incidence of HLA antibodies and possible association with congenital anomalies, *Transplantation* 9:538, 1970.
- VARGHESE, Z., SWENY, P., CHAN, M.K., BAILLOD, R.A., FERNANDO, O.N., MOORHEAD, J.F., HUSSAIN, M.A.M. & HOFFBRAND, A.V. — Induction of immunological unresponsiveness by multiple blood transfusions in uraemic patients, *Lancet* 2:250, 1981.
- WARD, H.J. & GLASSOCK, R.J. — Management of immunologically high risk renal transplant recipients, *Semin. Nephrol.* 2:173, 1982.

BIOLOGIA DA UREMIA

José Roberto Coelho da Rocha



INTRODUÇÃO

A uremia ou síndrome urêmica (SU) é uma situação devastadora. Suas conseqüências clínicas, independentes de etiologia, causam enormes perturbações da saúde física e mental do indivíduo, levando-o, na ausência de tratamento adequado, inevitavelmente à morte. Não bastasse esta observação, a uremia é suficientemente freqüente, desrespeitando idade, sexo, para incluí-la na lista das síndromes mais graves da Medicina, exigindo do profissional um profundo conhecimento do assunto.

O termo uremia, cunhado por Piorry em 1840, caracterizando-o como um "derramamento de urina no sangue", resiste até hoje, pela sua simplicidade, embora a Nefrologia moderna exija uma melhor definição.

Redefinir a SU, à luz dos conhecimentos atuais, requer uma longa explicação de vários fenômenos envolvidos na manutenção do bem-estar do indivíduo, lembrando alguns conceitos biológicos bastante conhecidos e amplamente confirmados:

— O corpo humano é um complexo mosaico celular, onde as células se distribuem segundo leis naturais desconhecidas, formando órgãos e sistemas de funções bem definidas, trabalhando em um conjunto de perfeição biológica. Neste conjunto, os rins exercem papel preponderante, através de suas múltiplas funções, destacando-se as de filtração seletiva e eliminação obrigatória de substâncias que provêm de todos os setores do organismo. Trabalhando de maneira altamente econômica, cada célula deve ser imaginada como uma pequena fábrica, extremamente sofisticada, com várias características biológicas, entre as quais destacamos células que funcionam continuamente, dependendo apenas relativamente de atividade física ou alimentação. Assim, excetuando-se condições especiais, como a hipotermia controlada, o funcionamento celular ininterrupto produz uma carga diária de substâncias indesejáveis, produto do próprio metabolismo corporal, uma espécie de "lixo celular", que requer contínua eliminação.

— Os mecanismos celulares necessitam de condições ambientais "ótimas", para sua "performance" adequada.

Aceitando esta hipótese, temos que reconhecer que quaisquer alterações do líquido extracelular é capaz de provocar disfunções suficientemente sérias para repercutirem na saúde e bem-estar individual.

Dois importantes corolários clínicos emergem destas premissas:

1. todo sistema celular deve ser adaptável, para sobreviver às eventuais alterações, súbitas ou não, provocadas pelas doenças;
2. esta capacidade de adaptação deve ter um limite, além do qual o sistema celular se desagrega.

Utilizando-se esta linha de raciocínio, podemos imaginar que na uremia, no exato momento em que o rim perde parte de sua filtração, deixando de retirar as impurezas, ocorre uma imediata alteração do líquido extracelular que, por assim dizer, volta "sujo" à circulação sistêmica. A cada instante, mais e mais vão se acumular substâncias indesejáveis, a menos que haja compensação da filtração. De qualquer modo, dependendo da filtração remanescente, o líquido extracelular sofrerá maiores ou menores modificações, obrigando a alterações concomitantes da célula, protegida por sua membrana. Naturalmente, isto ocorrerá porque houve "desotimização" do meio ambiente, prejudicando o sistema enzimático de um conjunto vital intracelular, tornando-se necessária uma ou mais adaptações.

Tomando emprestado da Fisiologia o conceito da interdependabilidade das funções, é possível prever que as adaptações ocorridas em um sistema vital impõem mudanças em outros setores, que por sua vez modificam outros, e assim por diante. Ora, aceitando-se que na uremia todas as células estão afetadas, pois são banhadas pelo mesmo líquido, conclui-se que nesta síndrome incontáveis disfunções biológicas devem acontecer, acompanhadas por mecanismos adaptativos de sobrevivência, com repercussões clínicas por todo o organismo²⁴.

No quadro 12.1 resumimos algumas das principais manifestações sistêmicas desta síndrome, e nos capítulos seguintes procuraremos expor as consequências biológicas da uremia crônica.

Quadro 12.1 — Consequências sistêmicas da uremia.

Sinais e sintomas no domínio da Medicina Interna.	
Cardiovasculares	{ hipertensão, pericardite, miocardiopatia, aterosclerose precoce, arritmias
Endocrinológicos	{ bócio, déficit de crescimento, hipo/hiperglicemia
Gastrintestinais	{ anorexia, náuseas, vômitos e diarreia
Hematopoiético	— anemia, diátese hemorrágica
Neurológicos	{ SNC: irritabilidade, convulsão, confusão, coma SNP: pernas inquietas, dormência, fraqueza
Pleuropulmonares	{ derrame pleural, hipoxemia pneumonite, hemoptise, pulmão urêmico, microcalcificações pulmonares
Imunológicos	{ aquisição fácil de infecções, tumores (?)
Sinais e sintomas em outros domínios	
Gerais	{ mal-estar, astenia, emagrecimento
Dermatológicos	{ pele seca, pigmentação, prurido, porfiria cutânea
Genitais	{ menstruação irregular, infertilidade, impotência
Odontológicos	— cáries, queda de dentes
Oftalmológicos	{ catarata, retinopatia, hemorragias
Osteomusculares	{ osteodistrofia, fraturas, miopatia, artropatia
Otorrinológicos	— epistaxe, surdez

BASES FISIOPATOLÓGICAS DA UREMIA

Nossos antepassados do reino animal evoluíram lentamente no decorrer de milhões de anos. Inicialmente, habitantes da água salgada, fomos nos modificando, de acordo com as necessidades ambientais, passando a freqüentar rios e lagos (água doce), até nos tornarmos anfíbios, o primeiro grande passo para o aparecimento da raça humana. De início, hesitantes e completamente dependentes de água, ficávamos na praia ou a beira de lagoas, enquanto lentamente aperfeiçoávamos os mecanismos necessários para conservação de água, que nos permitissem longas incursões pelo campo à procura de alimentos.

Homer Smith, em 1943, propôs que esta dolorosa migração da água salgada para a água doce deu origem a uma imperiosa habilidade de gerarmos grandes quantidades de filtrado, necessitando a excreção de excesso de água⁵². Concomitantemente, desenvolvemos longos e fortuosos túbulos capazes de eliminar, diluidamente, toda esta água inútil, filtrada pelo glomérulo.

Ao atingirmos a terra seca, criamos a necessidade de conservarmos adequadamente sal e água, levando ao desenvolvimento de sofisticados mecanismos de reabsorção tubular. Neste ponto, os teóricos, da evolução se questionam: a migração para a terra seca tornou quase inútil a necessidade do glomérulo, já que a carga de água desapareceu. Neste caso a reabsorção tubular seria redundância fisiológica, pois sem filtração não precisaríamos reabsorver. Talvez a Idade do Gelo, exigindo geração de calor, e portanto um grande débito cardíaco, tenha ajudado na conservação do glomérulo¹⁹. De todo modo, é válido nos questionarmos o que teria acontecido, houvesse o glomérulo desaparecido por completo.

A insuficiência renal crônica (IRC) progressiva nos garante a resposta, pois aqui o rim demonstra os fenômenos evolutivos de maneira reversa, onde o glomérulo está desaparecendo, e os túbulos parecem assumir suas funções originais de milhões de anos atrás.

A IRC é, assim, uma experiência da própria Natureza, do ponto de vista fisiológico, satisfazendo a insaciável curiosidade humana sobre nossos antepassados. Por outro lado, suas trágicas repercussões sobre a saúde do indivíduo nos permitem também avaliar a enorme capacidade de adaptação do Homem Moderno.

EVIDÊNCIAS MORFOFISIOLÓGICAS DE ADAPTAÇÃO

A primeira evidência definitiva de adaptação anatômica do rim foi fornecida por um cirurgião alemão, Gustav Simon²⁰. Em 1869, precisando efetuar a primeira nefrectomia unilateral em um paciente com fistula, Simon realizou várias destas cirurgias em cães, observando e anotando o rápido crescimento do rim remanescente, que aumentava 1,5 vez de tamanho em cerca de 20 dias.

Mais tarde, entre muitos outros estudos, Addis e cols.¹ demonstraram que o rim residual de coelhos uninefrectomizados era capaz de suportar um carga de uréia, chegando mesmo a normalizar a excreção em 90 dias. Em 1929 Verney⁵⁷ também deu grande contribuição para o entendimento das alterações produzidas pela doença renal, mostrando o imediato aumento do volume urinário pelo rim são, após ligadura de um ramo da artéria renal. Embora inteligentemente este autor tenha intuído que o fenômeno se devia à presença de "forças reservas" do rim, abandonou a possibilidade de um aumento de filtra-

ção pelos néfrons residuais, preferindo atribuir a diurese que se segue à redução aguda da massa renal, a diminuição do tônus dos túbulos.

Hoje em dia, graças aos trabalhos espetaculares de Oliver⁴³, sabemos muito mais sobre as modificações estruturais do rim doente. No seu famoso estudo de microdissecção do rim patológico, Jean Oliver mostrou que as lesões provocadas pela doença podem se distribuir irregularmente, criando um aparente desarranjo na arquitetura do órgão, obrigando a Natureza a grandes esforços para manter as funções adequadamente.

Com Oliver, pudemos aprender que, ao lado de glomérulos atrofiados e até mesmo ausentes, encontramos outros sem nenhuma evidência de doença, o mesmo acontecendo com os túbulos. Verdadeiramente, as maiores contribuições deste inestimável estudo foram a inequívoca demonstração da presença de glomérulos residuais aumentados de tamanho e a surpreendente constatação da existência de túbulos "aglomerulares", perfeitamente íntegros e até hipertrofiados, simbolizando a importância da secreção tubular, todos participando ativamente da manutenção da homeostase.

Naqueles elegantes estudos de microdissecção do rim nefrítico, notou-se outra importantíssima documentação: glomérulos de tamanho normal ligavam-se a túbulos normais, glomérulos pequenos, a túbulos pequenos e glomérulos hipertrofiados, a túbulos igualmente hipertrofiados. Esta e outras observações histopatológicas²⁹ serviriam de embrião para a futura teoria do "equilíbrio glomérulo-tubular".

Há muito tempo os fenômenos compensatórios vêm sendo estudados por vários pesquisadores, mas os mecanismos ainda não estão totalmente esclarecidos. De qualquer modo, esta hipertrofia de compensação, aparentemente indispensável para o bem-estar do indivíduo no decorrer da doença renal crônica, é certamente dependente de fatores renotrópicos específicos, pois outros tecidos não são afetados. Como veremos adiante, este é apenas mais um dos grandes mistérios biológicos, cuja resolução é de suma importância para o entendimento da fisiopatologia da IRC.

Foi Braun-Menendez, em 1958, quem primeiro propôs a existência de uma "renotropina". Como não é finalidade deste capítulo desenvolver discussão sobre este assunto, nos é bastante lembrar que inúmeros pesquisadores realizaram, desde então, vários estudos em animais submetidos a perda de massa renal, com resultados conflitantes. Ora se suspeita de hormônios de origem hipotalâmica, ora se falha na documentação da existência de fatores humorais, circulantes⁶.

Do ponto de vista funcional, já em 1896 Sacerdotti⁴⁷ adiantou a idéia de que o crescimento do rim remanescente era uma resposta natural à necessidade de eliminar a carga de produtos excretáveis, e que o rim precisava "trabalhar" para atingir este objetivo. Nasceu aí a "hipótese do trabalho" (work hypothesis), baseada no conceito então vigente de

que a uréia era excretada por mecanismo ativo, com consumo de energia. Esta falsa impressão nasceu de estudos da época, em que a sobrecarga protéica, mas não a de sódio, parecia provocar o aumento do rim⁴⁴.

Pouco a pouco, no entanto, verificou-se que a uréia não era sujeita a transporte "ativo", e que a principal função de "trabalho" do túbulo é a reabsorção ativa do sódio, exigindo outras explicações para as alterações morfofuncionais encontradas no rim patológico.

GRANDES TEORIAS DA UREMIA CRÔNICA

Com o desenvolvimento científico e tecnológico atual, nossa compreensão dos fenômenos fisiopatológicos da uremia teve rápida evolução. Não obstante, a ciência não pode prescindir da teoria. Muito naturalmente a Nefrologia possui suas grandes teorias, fruto da inteligência e do raciocínio lógico de pesquisadores dotados de inusitada capacidade de abstração científica.

Hipótese de néfron intacto e o equilíbrio glomerulotubular

O conjunto destes estudos do passado, aliados a suas próprias observações, levou Neal Bricker a formular a sua famosa "hipótese do néfron intacto"¹⁰: investigando cães com doença renal unilateral, Bricker e cols. puderam comparar diferenças de excreção entre o rim normal e o patológico, no mesmo animal¹¹. Naturalmente, a excreção da maior parte da carga diária de água e de solutos foi realizada pelo rim normal, já que o outro apresentava filtração glomerular (FG) muito diminuída. No entanto, quando a excreção de solutos foi fatorada pela filtração glomerular reduzida, verificou-se, por exemplo, que a eliminação do sódio, potássio, fosfato, ácido, etc. prosseguia em ritmo comparável ao do rim normal.

Bricker então teorizou que, ao invés desta excreção fisiologicamente apropriada, ser simplesmente fruto da combinação casual da eliminação elevada de soluto, pelos néfrons normais remanescentes, e de nenhuma eliminação pelos néfrons doentes, na verdade resultava do fato de que cada néfron residual transportava água e solutos proporcionalmente a sua FG. Ao contrário do que aparenta, a hipótese do néfron intacto não exige que cada néfron esteja ou inteiramente normal ou totalmente destruído: ela introduz o conceito do "equilíbrio glomerulo-tubular", pelo qual os néfrons não afetados pela doença, realmente "íntegros", se hipertrofiaram funcionalmente, aumentando sua excreção, enquanto néfrons afetados, doentes, mantêm excreção — embora diminuída — proporcional a sua filtração residual. Deste modo, o comportamento fisiologicamente apropriado do rim doente é o resultado do comportamento fisiologicamente apropriado de cada néfron residual, afetado ou não.

Mais recentemente, técnicas modernas de micropunção³¹ vieram confirmar estas modificações morfofisiológicas encontradas no rim patológico. A micropunção direta dos glomérulos remanescentes, permitindo a medição da filtração individual de um glomérulo ou SNGFR (single nephron glomerular filtration rate), e também de várias partes do túbulo, comprovaram definitivamente a existência destes fenômenos compensatórios, mostrando filtrações aumentadas em até duas a três vezes o normal.

É importante reafirmar, neste ponto, que doenças diversas afetam diferentemente o rim, produzindo respostas variadas. No gráfico 12.1, emprestado de Fine²¹, podemos ver o comportamento do SNGFR, em duas das principais condições patológicas: o gráfico mostra claramente que a FG por glomérulo depende da natureza da doença. Por exemplo, o padrão encontrado na glomerulonefrite revela que a FG dos néfrons residuais varia largamente, de muito baixa a supernormal. A nefrite tubulointersticial, por sua vez, mostra padrão de aumento uniforme da população nefrótica remanescente, provocando um aumento da base da curva de Gauss, caracteristicamente estreita no rim normal.

Como já foi ressaltado, o ponto crucial desta hipótese, o equilíbrio glomérulo-tubular, permanece como um dos mais curiosos e misteriosos fenômenos adaptativos do rim doente. A constância deste incrível paralelismo entre filtração e reabsorção pode ser facilmente compreendida pelo exame no gráfico

12.2, onde estão plotadas as relações entre o ritmo absoluto de reabsorção proximal e a filtração glomerular — do mesmo néfron — em um rim glomerulonefrítico²¹.

Nota-se, com toda clareza, que a proporcionalidade está absolutamente preservada, quer a FG esteja elevada ou reduzida, de modo que a reabsorção ou hiperfiltrante.

Por muito tempo, permanecemos com a idéia de que esta aparente sabedoria inata do rim era devida a alterações do fluxo plasmático e do coeficiente de ultrafiltração do glomérulo, que por sua vez determinavam a pressão oncótica dos capilares peritubulares, pós-glomerulares. Em resumo, as quedas de fluxo plasmático e do coeficiente de ultrafiltração de um glomérulo, provocadas pela doença, levariam a uma correspondente diminuição da concentração de proteínas e portanto da pressão oncótica, na rede capilar pós-glomerular. Conseqüentemente, com a diminuição das "forças de Starling" peritubulares, haveria uma redução proporcional da reabsorção proximal tubular²⁷.

Hoje sabemos que tal explicação não é suficiente, sendo apenas uma parte da estória, pois não leva em conta a chamada "memória tubular". Este conceito emergiu mais recentemente, a partir de estudos da função tubular, pela técnica da micropunção *in vitro* do túbulo isolado, uma situação experimental onde todas as influências peri e intratubulares podem ser precisamente controladas⁵⁵.

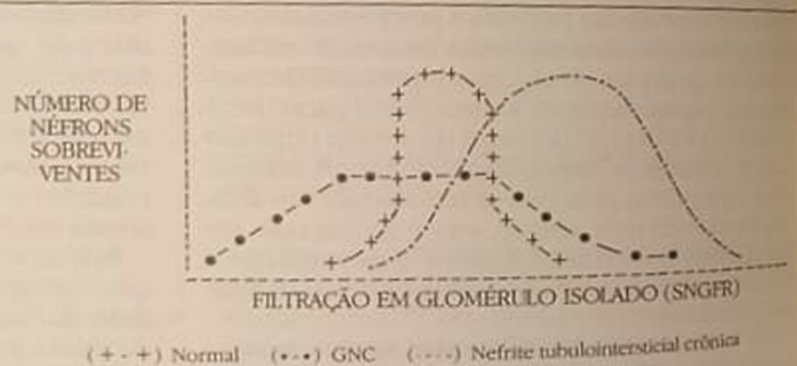


Gráfico 12.1 — Padrão de distribuição do SNGFR em diferentes nefropatias

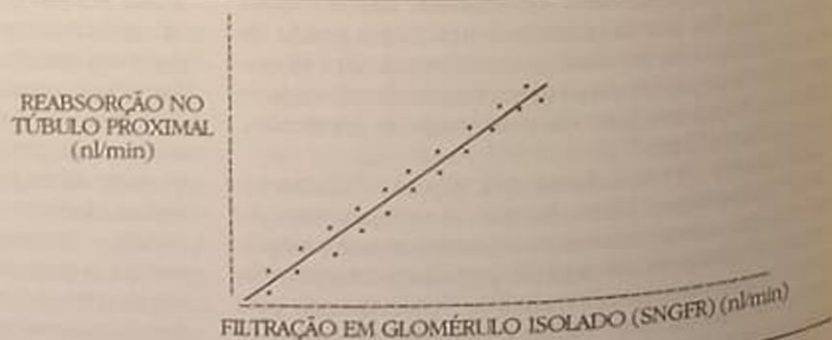


Gráfico 12.2 — Reabsorção tubular x SNGFR do mesmo néfron.

A investigação de rins de animais por esta técnica mostrou aumento da reabsorção tubular, como era de se esperar, em néfrons com SNGFR elevado, mas, surpreendentemente, nas primeiras 24 horas após a nefrectomia subtotal, um período de tempo insuficiente para que se processe a hipertrofia celular.

Ficou evidente, portanto, uma imediata reprogramação da função tubular, manifestada *in vitro* e mesmo na ausência de ambiente urêmico. Os autores denominaram este achado como "memória tubular"⁴⁰, um fenômeno intrinsecamente ligado às alterações da filtração glomerular, por mecanismos reprogramadores a curtíssimo prazo, ainda desconhecidos.

Hipótese da permuta (trade-off)

Consideradas todas as observações anteriores, não podem restar dúvidas quanto à capacidade e à intensidade da adaptação do rim às doenças progressivas.

Resta ainda procurar entender como ocorrem estes processos metabólicos de ajuste, isto é, quais são as forças e como agem sobre o néfron, permitindo tamanhas modificações fisiológicas.

Novamente desponta a influente figura de Bricker, desta vez junto com seu colega Slatopolsky¹⁴; estudando o metabolismo do fosfato e do cálcio da IRC, perceberam a intensa e delicada relação entre estes elementos, a uremia, e o aparecimento de lesões ósseas secundárias. Segundo suas observações, elevações do fosfato inorgânico sérico (P), que aparecem no decurso da IRC, iniciam uma série de eventos que desembocam, em última análise, naquelas lesões ósseas. Expandindo estes estudos em cães, Slatopolsky e Bricker⁵¹ propuseram a seguinte sequência fisiopatológica:

- a cada pequena queda da função de filtração ocorreriam leves diminuições da excreção de P, com elevações mínimas, porém significantes, do P sérico;
- o fosfato retido, operando por meio de interação físico-química, promoveria a formação de complexos de cálcio. Estes, por sua vez, reduziriam

os níveis de cálcio sérico ionizado, estimulando a secreção de hormônio paratireóideo (PTH);
- como resultado final desta operação, o P sérico se normaliza, através do aumento da sua excreção fracional, e o cálcio também voltaria aos níveis normais, à custa de aumento da reabsorção óssea, ambos efeitos mediados pela elevação dos níveis circulantes de PTH.

A demonstração de níveis substancialmente elevados de PTH até em pacientes com disfunção renal mínima² ajudou na conclusão de que este mecanismo hormonal era clinicamente importante, mesmo quando a FG ainda estivesse relativamente conservada, na faixa de 70ml/min.

Convencido da importância destes mecanismos compensatórios, Bricker partiu para tentar explicar a incrível capacidade do paciente renal crônico, de manter excreção de sódio adequada, mesmo na IRC avançada. Este autor propôs que o aumento da excreção fracional de sódio, como pode ser visto no gráfico 12.3, deveria ser dependente da elevação, no plasma urêmico, de uma ou mais substâncias circulantes.

Essas substâncias, a que chamou "hormônios natriuréticos"¹², com a função precípua de manter o equilíbrio do sódio, na insuficiência renal, poderiam circular em altas concentrações no plasma urêmico, quem sabe provocando alterações do transporte transmembrana de sódio, em outros tecidos¹³.

Naturalmente, o suporte para esta possibilidade deveria ser produzido por estudos realizados com o íon sódio (Na) e seu mecanismo de transporte pela membrana: resumidamente, os íons Na se difundem, passivamente, do líquido extracelular para dentro da célula. De lá, são expulsos, ativamente, via uma reação que envolve o adenosinotri-fosfato (ATP) e a enzima Na-K-ATPase. Este ciclo infatigavelmente repetitivo é vital para a integridade celular, servindo provavelmente a cinco propósitos: 1. geração e manutenção de um potencial transmembrana, em que o interior da célula permanece eletronegativo, em relação ao meio extracelular; 2. expulsão de pequenos ânions, como o cloreto; 3. acúmulo

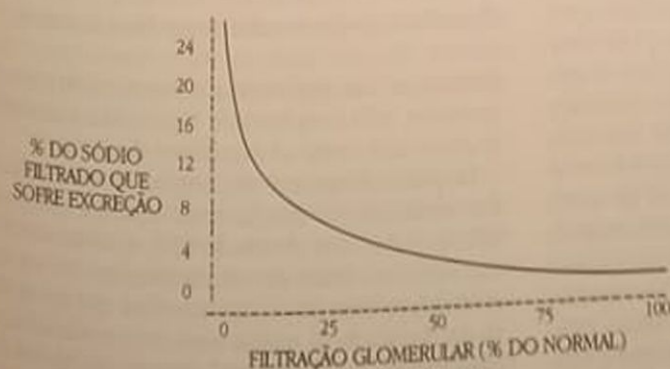


Gráfico 12.3 — Relação entre fração de sódio (filtrado e excretado) e filtração glomerular.

intracelular de potássio; 4. regulação do volume celular e 5. produção de calor³⁵.

Podemos prever, por exemplo, que se o transporte ativo de Na estiver prejudicado, a soma dos íons sódio e potássio intracelulares excederá a quantidade de íons expulsos: conseqüentemente, haveria uma significativa elevação da osmolaridade intracelular, acúmulo de água e aumento do volume da célula. Para os interessados, Welt em 1967³⁸ publicou um clássico trabalho versando sobre o assunto, introduzindo o conceito de "célula doente" ("sick cell"):

Investigando pacientes com uremia avançada, estudando a composição e função de suas hemácias, Welt demonstrou a presença de níveis intracelulares elevados de água e sódio. Além disso, notou a redução do teor de K, diminuição da extrusão de sódio e redução da atividade da enzima Na-K-ATPase. Estes fenômenos pareciam ser, sem dúvida, devidos às toxinas da uremia, pois a simples incubação de hemácias normais em plasma urêmico era capaz de induzir as alterações.

Além disso, observações complementares verificaram que a hemodiálise, após algumas semanas, era capaz de corrigir essas anormalidades³⁵.

Outros autores, mais tarde, puderam confirmar esses fenômenos, mostrando, inclusive, que a redução da atividade de Na-K-ATPase antecede a elevação da concentração de sódio intracelular, e também que a atividade desta enzima já se encontra prejudicada quando a creatinina sérica está em torno de 5mg%³⁵.

Sabemos hoje, conforme previsto pela "hipótese da permuta" ("trade-off"), que esta anomalia funcional é característica da uremia, encontrando-se diminuição da atividade de Na-K-ATPase em vários setores do organismo, além da hemácia, como no cérebro, miocárdio e intestino³⁵.

Continuando em seus estudos, para comprovação da sua hipótese, Bricker e cols., utilizando técnica experimental semelhante à dos trabalhos com fosfato, examinaram a resposta do rim animal doente e à manipulação da ingesta de sódio⁴⁹. Partindo sempre do princípio de que a diminuição da reabsorção fracional de sódio é um fenômeno adaptativo, nascido para manter o balanço deste íon vital, formaram dois grupos de cães com IRC: o grupo I foi mantido em dieta normal em sódio apesar da progressão da nefropatia. Como era de esperar, os animais apresentaram aumento da excreção fracional (ou diminuição da reabsorção fracional). No segundo grupo, a ingestão de sódio foi progressivamente diminuída, de acordo com o avanço da doença renal, observando-se que a reabsorção fracional se manteve normal, já que aqui não havia a carga excessiva de sódio por néfron residual para excretar. Complementando o trabalho, os autores injetaram, em ratos, o plasma daqueles cães em dieta normal de sódio, constatando a elevação da excreção fracional de sódio, pelo rim destes pequenos animais, indicando que o plasma injetado possuía um "fator urêmico", natriurético.

Quase ao mesmo tempo, Buckalew e Nelson identificaram uma substância natriurética no plasma de cães, submetidos a uma "carga de sal"¹⁶. Suas investigações conseguiram provar que a substância era capaz de impedir o transporte de sódio na bexiga do sapo, um modelo experimental simples, empregado para estudar os fenômenos de transporte transcelular. Na opinião desses autores, a substância teria peso molecular entre 500-700 daltons, caracterizando-se portanto como uma "molécula média" (ver adiante).

Conclui-se que os inibidores de transporte de sódio — à semelhança dos glicosídeos digitálicos — encontrados na célula urêmica podem causar franca disfunção celular, reduzindo o potencial de repouso da membrana e permitindo o acúmulo de sódio e cálcio intracelulares.

O conjunto dos estudos do sódio e do fosfato vieram em auxílio ao ponto de vista de Bricker, reforçando sua hipótese da permuta. As adaptações fisiológicas provocadas pela uremia crônica têm uma contrapartida biológica: estas adaptações se mostrariam, afinal, indesejáveis, lesivas ao organismo como um todo, uma espécie de "preço biológico", pago pelo esforço da manutenção da homeostase.

De concreto, para exemplificar, o hiperparatireoidismo secundário, criado na tentativa da normalização dos níveis de fosfato, além de provocar doença óssea, teria uma ação deletéria no próprio rim, causando deterioração da função residual, pelo acúmulo de cálcio tecidual. Esta permuta (trade-off) também se daria no caso do sódio: o esforço para manter o equilíbrio deste íon eleva o teor de substâncias natriuréticas circulantes, que por sua vez vão lesar várias outras células do indivíduo, causando numerosos sinais e sintomas.

A hipótese da permuta reza, portanto, que as manifestações clínicas da uremia não seriam secundárias apenas ao acúmulo de substâncias tóxicas, incapazes de serem eliminadas adequadamente. São também decorrentes da presença de várias substâncias circulantes, produzidas em excesso, ou mesmo "de novo" pela imperiosa necessidade de adaptação funcional, criando uma espécie de "permuta", maléfica à saúde geral do indivíduo.

Hiperfiltração glomerular como fator deletério

Embora as duas hipóteses anteriores sejam bastante atraentes, pela simplicidade lógica, não encontram unanimidade entre os estudiosos do assunto.

Enquanto a hipótese da permuta procura explicar a deterioração da função renal residual, principalmente através dos efeitos do PTH, e outras substâncias sobre as células do néfron, Brenner, na sua teoria da hiperfiltração, prefere acreditar que a progressão da doença renal, muitas vezes encontrada na Nefrologia Clínica e Experimental, deve-se ao desenvolvimento da própria hiperfiltração glomerular residual⁹.

Brenner, um dos mais importantes investigadores neste campo, demonstrou, em ratos, que a hiperfiltração que se manifesta nestes glomérulos é devida a substanciais aumentos do fluxo plasmático e da pressão hidrostática glomerular, ambos favorecendo a ultrafiltração de líquido. Neste caso, diz o autor, inevitavelmente o epitélio do vaso glomerular não resistiria a estes fenômenos, lesando-se progressivamente, contribuindo para a destruição final do rim.

Outros autores conseguiram analisar o mecanismo patogênico desta deterioração espontânea, em ratos tornados renais crônicos, pela técnica da nefrectomia subtotal⁵⁰. Néfrons sobreviventes, inicialmente normais, mostram progressivas alterações histológicas: precocemente, podia-se verificar hipertrofia glomerular que se acompanhava, após três meses, de alterações ultra-estruturais, incluindo vacuolização de células epiteliais e fusão dos podócitos. Decorridos seis meses, encontram-se grande expansão do mesângio e muitas áreas de desnudamento focal das células epi e endoteliais do glomérulo, levando rapidamente ao aparecimento de esclerose glomerular e focal e ao colapso da arquitetura glomerular.

Ao modo de ver de Brenner, que se baseou em estudos de ratos com função renal comprometida, mas submetidos a dieta pobre em proteínas, somente a restrição protéica pode retardar o desenvolvimento destas alterações celulares, já que esta dieta diminui ou impede a hiperfiltração do SNGFR residual⁹.

Adversário da hipótese da permuta, o autor e seus cols. argumentam que a dieta pobre em fosfato, utilizada por Bricker para proteção do rim lesado, pode ter sido suficientemente rígida para diminuir demasiadamente os níveis plasmáticos de fosfato, impedindo, por mecanismo desconhecido, a hiperfiltração do SNGFR²⁶.

A teoria da hiperfiltração configura um retorno de quase 100 anos, a "hipótese do trabalho", onde a proteína (uréia) era incriminada como responsável pela hipertrofia do rim remanescente. Estas controvérsias, comuns na Medicina, são, paradoxalmente, esclarecedoras, porque estimulam a solução de problemas aparentemente resolvidos, mas de difícil solução.

Por outro lado — uma palavra de cautela para os menos experientes — os achados da investigação experimental, em animais ou *in vitro*, nem sempre são comparáveis entre as várias espécies animais, principalmente com a espécie humana. Vejamos outras evidências:

- em primeiro lugar, outros autores, estudando modelos experimentais diferentes (cães), não conseguiram reproduzir os resultados de Brenner (ratos), apesar de seguirem os animais por até quatro anos, utilizando ingestas protéicas variadas⁵¹;
- Lumlertgul e cols., recentemente, investigaram dois grupos de ratos: um com o controle e outro

com técnica de restrição de fosfato; em ambos os grupos a ingestão de proteína foi semelhante; a fosfemia dos animais restritos em P manteve-se em níveis normais, enquanto o grupo controle desenvolveu hiperfosfemia. Os autores encontraram nítido efeito benéfico da restrição de P, sem outra explicação senão a do aumento dos depósitos de Ca em vários tecidos de ratos do grupo controle, hiperfosfatêmicos⁵⁷;

- o exame sistemático de doadores de rim, seguidos por muitos anos após a nefrectomia e sem evidência de alteração significativa na dieta, não mostrou aumento da incidência de insuficiência renal progressiva no rim residual⁵⁴.

Embora ainda encontremos intensa controvérsia sobre estes fenômenos fisiopatológicos, estas últimas observações são tranquilizadoras para Nefrologia Clínica e especialmente para a "Transplantologia". Tendem a sugerir que, afinal, a hipertrofia morfofuncional seja realmente um esforço natural e biológico, fruto da necessidade da manutenção da homeostase, e que talvez a lesão capilar glomerular provocada pela hiperfiltração seja própria apenas de determinadas espécies animais.

PRINCIPAIS ALTERAÇÕES BIOLÓGICAS

Além dos altos níveis de PTH e "fator natriurético" circulantes na uremia, muitas outras alterações já foram encontradas, e novas descrições aparecem diariamente, em função do desenvolvimento tecnológico da pesquisa.

Nada melhor para iniciar estes parágrafos do que fazer uma rápida revisão do destino dos hormônios peptídeos, pois estes, além de serem de enorme importância fisiológica, têm seu metabolismo intimamente ligado ao rim. O rim metaboliza estes peptídeos, retirando-os da circulação renal, aparentemente por duas principais vias⁴⁵:

- uma resultante dos processos de filtração/degradação tubular, e
- outra dependente da remoção direta da circulação, agindo nos vasos peritubulares, pós-glomerulares.

Os exatos mecanismos responsáveis pela extração renal destes peptídeos não são bem conhecidos, mas certamente sua filtração glomerular, como de outras macromoléculas, depende do tamanho, forma, carga elétrica e intensidade de sua ligação protéica. Além da permeabilidade da barreira membranosa, o fluxo plasmático renal também exerce forte influência sobre a metabolização final.

Aparentemente, os peptídeos lineares simples, como a angiotensina e a bradicinina, depois de filtrados, são degradados na superfície da borda "em escova", rica em enzimas, do túbulo proximal (TP), por um processo de fracionamento por contato com a membrana. A seguir, os aminoácidos liberados são

quase completamente reabsorvidos, retornando à circulação geral.

Os polipeptídeos complexos, como a insulina e o hormônio do crescimento, por outro lado, parecem sofrer absorção no TP, através do processo de "endocitose". Provavelmente, esse processo se inicia quando, dependendo de sua carga elétrica, o hormônio se liga a receptores específicos, presentes na borda "em escova". As vesículas endocitóticas, contendo o hormônio, eventualmente se fundem com os lisossomos, ocorrendo a degradação da molécula peptídica. Os produtos derivados deste processo retornam à circulação sistêmica por difusão através da membrana celular basolateral tubular, ingressando nos capilares peritubulares.

A segunda via de remoção hormonal envolve a extração direta dos peptídeos da circulação peritubular, quase certamente através da ligação do hormônio a receptores específicos, encontrados na face basolateral da membrana celular tubular. Assim, seria por meio deste mecanismo que alguns hormônios, como a calcitonina, vasopressina e PTH, exerceriam suas ações renotrópicas.

A presença de receptores hormônio-específicos no glomérulo, embora de pouco significado quanto ao catabolismo hormonal, demonstra a importância das interações hormônios-receptores, na modulação da função glomerular. Em células cultivadas de rato, por exemplo, a ligação da angiotensina II e da vasopressina a receptores específicos promove a contração da célula mesangial, afetando a filtração glomerular⁵.

Obviamente, desarranjos do metabolismo hormonal são de grande importância na manutenção da homeostase, na presença ou não de uremia. Na IRC, a secreção de hormônios pode estar aumentada, como no caso do PTH, hormônio do crescimento e prolactina, enquanto suas degradações podem estar simultaneamente reduzidas (ver adiante). Estas alterações resultam não só da elevação da concentração plasmática, mas também da circulação prolongada, incluindo a presença de formas precursoras grandes, com atividade biológica variável⁴⁵.

Coerentemente com a filosofia deste capítulo, acreditamos ser conveniente discorrer resumidamente sobre algumas das alterações encontradas na uremia crônica, procurando acentuar sua importância biológica, seja como possível toxina urêmica, seja quanto a sua participação na hipótese da permuta.

HORMÔNIO PARATIREÓIDE — PTH (PM 9.500)

O rim é o principal órgão responsável pelo metabolismo do PTH. Cerca de 31% do hormônio intacto e 45% dos fragmentos aminoterminais são metabolizados por este órgão. Embora o fígado também participe deste metabolismo, extraíndo boa parte do hormônio intacto ou clivando-o para formar fragmentos aminoterminais, a extração dos vários fragmentos carboxila e aminoterminais é realizada pelo

rim, que também participa daquela clivagem. Todos estes processos são modulados pelo cálcio, ocorrendo mais rapidamente na presença de hipocalcemia⁴⁵.

No rim, a eliminação dos fragmentos ativos aminoterminais envolve sua ligação a receptores específicos, manifestando-se sua ação hormonal via AMP-cíclico, e finalmente a degradação do hormônio. Como a eliminação dos fragmentos carboxila-terminais, biologicamente inativos, é feita exclusivamente pelo rim, a grande elevação dos níveis de PTH circulantes, encontrado na uremia, é devida à presença destes fragmentos, sem maior importância clínica.

A participação do PTH, na hipótese da permuta, agindo como uma toxina urêmica, parece indiscutível. A presença de hiperparatireoidismo secundário tem sido correlacionada com as lesões ósseas, miocardiopatia, anemia, prurido, calcificações vasculares, neuropatia e miopatia³⁹ encontrados na uremia. Os múltiplos trabalhos, indicando a toxicidade do PTH, sugerem que seus efeitos deletérios podem ser mediados por vários mecanismos patogênicos, a saber¹⁸:

- aumento da concentração de cálcio intracelular;
- alteração da permeabilidade de cálcio intracelular;
- estimulação excessiva do AMP-cíclico; e,
- aumento do catabolismo protéico.

As investigações sobre o poder patogênico do PTH, na IRC, continuam aceleradamente com clínicos e pesquisadores procurando meios adequados para controlar esta temível complicação da uremia crônica.

CALCITONINA (PM 3.500)

Este hormônio, secretado pelas células C da tireóide, apresenta vários efeitos sobre o transporte renal de água e solutos, embora sua exata participação na modulação da função renal não esteja bem esclarecida. De todo modo, sabemos que na uremia os níveis plasmáticos de calcitonina imunorreativa estão elevados, pelo menos em parte, pela diminuição da degradação.

A nível ósseo, a calcitonina tem efeitos bem conhecidos que resultam na redução dos teores plasmáticos de cálcio e fósforo, porém sua participação na osteodistrofia urêmica continua obscura. Vários trabalhos clínicos experimentais utilizando este hormônio já foram realizados, na tentativa de se diminuir o "turnover" ósseo, mas os resultados obtidos, até agora, são contraditórios⁴⁵.

INSULINA (PM 6.000), PRÓ-INSULINA (PM 9.000) E PEPTÍDEO C

A insulina, secretada pelo pâncreas na circulação portal, sofre extração de cerca de 50% do total secretado, quando de sua passagem pelo fígado. Quase metade do hormônio restante é extraída pelo rim.

sendo a fração final removida por vários outros tecidos. Quanto à pró-insulina, somente pequena quantidade atinge a circulação sistêmica, de onde o rim extrai quase 60%, o mesmo acontecendo com o peptídeo C, um fragmento derivado da pró-insulina, durante a formação da insulina pelo pâncreas⁴⁵.

A extração renal da insulina e seus peptídeos é realizada tanto por meio da filtração glomerular como pelo mecanismo peritubular, pós-glomerular. A insulina filtrada é quase completamente reabsorvida no túbulo proximal, de tal modo que seu "clearance" fracional é menor que 1%, servindo até como marcador da integridade funcional tubular.

Na insuficiência renal, não só os níveis basais de insulina, pró-insulina e peptídeo C estão elevados, como também a relação de proporcionalidade entre insulina e peptídeo C está alterada, devido ao grande papel desempenhado pelo rim no metabolismo deste fragmento.

As conseqüências clínicas deste metabolismo anormal na IRC, revelam-se na menor necessidade de insulina exógena, em pacientes diabéticos, e na alteração da curva de tolerância à glicose, encontrada nos pacientes urêmicos, não-diabéticos.

GLUCAGON (PM 3.500)

Os principais locais de remoção deste hormônio são o fígado e o rim, sendo que este último participa em aproximadamente 30% do metabolismo total. A extração se faz principalmente por filtração glomerular, seguida de hidrólise da molécula, após contato com a borda "em escova", e finalmente reabsorção dos produtos de degradação⁴⁵. A remoção peritubular exclusiva também pode ocorrer, mas em pequena escala.

Na uremia, podemos encontrar múltiplas formas circulantes de glucagon, elevando os níveis sanguíneos, detectáveis por radioimunoensaio. A forma ativa do hormônio, no entanto, com 3.500 daltons, compreende somente 35% do total da imunorreação e responde a manobras de estimulação e inibição.

Clinicamente, é possível que a elevação, em cerca de três vezes o normal, dos níveis plasmáticos deste hormônio contribua para a conhecida intolerância aos carboidratos, encontrada na IRC.

HORMÔNIOS GASTRINTESTINAIS

Estas substâncias são metabolizadas de modo semelhante aos outros hormônios peptídeos. Podemos encontrar, na uremia, elevados níveis circulantes de gastrina, polipeptídeo vasoativo (VIP) e o polipeptídeo inibitório gástrico (GIP). De todos, o metabolismo da gastrina é o mais bem estudado: normalmente, a gastrina circula em forma heterogênea, mas na insuficiência renal os níveis circulantes destas formas diferem daquelas encontradas nos indivíduos normais e nos pacientes com úlcera péptica.

Estudos em animais têm mostrado que a gastrina é metabolizada pelo córtex renal, sem depender necessariamente da filtração glomerular, pois sua elevação no plasma se correlaciona melhor com a perda de massa cortical do que com o grau de uremia propriamente dito⁴⁵.

Apesar da elevação deste hormônio no plasma urêmico, hoje sabemos que muitos pacientes com IRC secretam menos ácido, no estômago, do que indivíduos normais. Vários fatores devem contribuir para esta curiosa situação⁴⁸:

- a mensuração do pH do estômago, medida indireta da produção total de ácido, pode ser falseada pela presença de abundantes íons amônio produzidos pelo desdobramento da uréia;
- pode haver dano da mucosa do estômago, pelos íons amoniacaais, diminuindo a produção total de ácido;
- a grande concentração de uréia no estômago destes pacientes é capaz de aumentar a retrodifusão de ácido, aumentando o pH estomacal;
- a presença de hipocalcemia e anemia, comuns na IRC, podem afetar negativamente a produção de ácido.

Outros hormônios gastrintestinais importantes, cujos níveis se encontram bastante elevados no sangue urêmico, são a colecistocinina, secretina e motilina, mas seus respectivos papéis na patogênese das manifestações gastrintestinais da uremia permanecem desconhecidos.

HORMÔNIO DO CRESCIMENTO — GH (PM 21.500)

O rim é responsável por cerca de 40 a 70% do metabolismo do GH, principalmente por meio da FG. Nas nefropatias, o "clearance" metabólico cai cerca de 40%, elevando o GH plasmático, tanto por diminuição do metabolismo como por aumento da secreção⁴⁵.

O controle central do GH também se encontra alterado, já que a administração de glicose ou hormônio estimulador da tireóide (TSH) é seguida por elevação paradoxal dos níveis de GH. O descontrole central da secreção do hormônio pode ainda ser revelado pelos "picos" exagerados encontrados após administração de L-dopa, na IRC.

Os verdadeiros mediadores da ação de crescimento deste hormônio, as somatomedinas ou "insulin-like growth factor" (IGF), possuem peso molecular entre 6.000 e 8.500 daltons, circulando ligados a proteínas específicas⁴⁸, após sua liberação pelo fígado. Paradoxalmente, na uremia, os níveis radioimunes de somatomedinas se encontram muito elevados, enquanto sua atividade biológica está normal ou reduzida⁴⁸.

O papel destas substâncias, no retardo do crescimento de crianças com IRC, embora ainda de difícil interpretação, deve ser muito importante, embora outros fatores como a desnutrição e a acidose possam contribuir decisivamente.

PROLACTINA (PM 23.000) E O EIXO PITUITÁRIO-GONADAL

A prolactina é um hormônio estruturalmente parecido ao GH, possuindo metabolismo renal semelhante. Na IRC, a fisiologia da prolactina está muito alterada além da diminuição da degradação renal e extra-renal, parece também haver hipersecreção hormonal⁴⁵. Conseqüentemente, um terço dos pacientes com uremia e dois terços em diálise apresentam níveis plasmáticos elevados⁴⁵.

A regulação hipotalâmico-hipofisária da prolactina mostra sinais de disfunção, a julgar pelos experimentos onde a administração de L-dopa, de dopamina e bromocriptina não suprime adequadamente sua secreção. Esta hipótese tem sido reforçada pela resposta subótima ou aumento prolongado das concentrações séricas do hormônio, sob a ação de TSH ou clorpromazina¹⁸.

Aparentemente, as várias alterações pituitário-gonadais encontradas na uremia parecem ter profunda ligação com a hiperprolactinemia do paciente renal crônico. Pelo menos é o que podemos deduzir de certos trabalhos empregando a bromocriptina, onde a capacidade sexual dos pacientes melhorou com a diminuição da hiperprolactinemia¹⁸. Em mulheres, a elevação das concentrações deste hormônio pode ser responsável pela galactorrêia, ocasionalmente observada na clínica, embora esta manifestação possa regredir espontaneamente.

GONADOTROFINAS

As gonadotrofinas também demonstram metabolismo anormal na IRC.

No homem urêmico adulto, geralmente encontramos elevação do LH e do FSH, tanto por diminuição do "clearance" metabólico, como por aumento de secreção. Atribui-se a elevação do LH aos baixos níveis circulantes de testosterona, secundários à disfunção das células de Leydig. Menos comumente, existe elevação dos níveis plasmáticos de FSH. Este achado parece ser indicativo de mau prognóstico quanto à recuperação da espermatogênese após o transplante renal¹⁸.

A resposta gonadotrófica destes pacientes à administração do fator de liberação do hormônio luteinizante (LH-RH) ou ao clomifene é normal, indicando, assim, que a síntese, o armazenamento e a liberação destes hormônios estão preservados na IRC. Por último, deve-se notar que a administração crônica do clomifene pode normalizar a função hormonal testicular do paciente dialisado, mas não necessariamente sua espermatogênese.

HORMÔNIOS SEXUAIS

Quanto à testosterona, a natureza de seu defeito biossintético continua indefinida. Sabendo que na uremia encontramos níveis diminuídos de seu pre-

cursor, o sulfato de deidroisoandrosterona (DHA sulfato), e também de seu parente DHA, alguns autores têm proposto que o bloqueio metabólico ocorre na divergência das vias biossintéticas: a reação 17- β -droxipregnenolona \rightarrow DHA, que é catalisada pela enzima C17-20 liase, presente nas supra-renais e testículos.

Em mulheres, irregularidades menstruais, amenorréia e ciclos anovulatórios são comuns; por isto e de alto risco¹⁸.

A investigação destas pacientes revela, geralmente, grandes alterações do eixo hipotalâmico-pituitário-ovariano, caracterizadas pelo aumento dos níveis circulantes de gonadotropinas e teores baixos de estrogênio e progesterona. Este não é o padrão habitual da insuficiência ovariana, como na castração, pois então deveríamos encontrar elevações paralelas de FSH e LH. Mas, como no homem, na mulher urêmica em pré-menopausa existe elevação desproporcional do LH, fenômeno atribuído a um reajuste dos mecanismos hipotalâmico-pituitários de liberação do LH¹⁸.

Ainda nestes pacientes pode existir rompimento dos padrões pulsáteis de liberação (ciclos), talvez por causa de alterações do "feedback" do estradiol no hipotálamo, normalmente responsável pela elevação súbita da concentração de LH, no meio do ciclo.

Interessantemente, em ratos, o uso de LH ou de gonadotropinas coriônicas provocou apenas um leve aumento do AMP-cíclico ovariano, com resposta normal ao FSH, sugerindo resistência periférica, a nível tecidual, às gonadotrofinas.

Finalmente, a investigação de adolescentes masculinos com IRC mostrou concentrações normais de delta-4-androstenediona, testosterona e 17-cetoesteróides urinários, levando-se em conta a idade puberal¹⁸. Naturalmente, os níveis de LH também estão normais, enquanto o FSH se encontra elevado, indicando que a IRC *per se* danifica o epitélio germinal, seguindo-se a disfunção das células de Leydig, mesmo antes do advento da espermatogênese.

ARGININA-VASOPRESSINA (PM 1.084)

Cerca de 30 a 50% deste hormônio é metabolizado pelo rim, sendo o restante extraído pelo fígado⁴⁴. Após sua filtração pelo glomérulo, a arginina-vasopressina (AVP) é subtraída pelo túbulo proximal intacta, ou após hidrólise pela borda "em escova". Provavelmente, a presença de receptores específicos nas células mesangiais e também na membrana tubular basolateral explica como o hormônio pode afetar as funções tubulares e glomerulares.

Na insuficiência renal, a ativação da adenilciclase está dificultada, existindo um defeito adicional, pois as experimentações mostram também resistência à ação do AMP-cíclico. Como resultante, encontramos

diminuição à permeabilidade da água no túbulo coletor cortical⁴⁵.

Em pacientes em hemodiálise, o desarranjo do metabolismo da AVP se torna patente: estes pacientes têm níveis elevados da AVP circulante pré-diálise, com boa correlação com a osmolaridade plasmática, mas que não diminuem após a diálise, a despeito da queda da osmolaridade. Estes achados sugerem que a elevação plasmática se deve a vários fatores, incluindo metabolismo anormal, secreção aumentada e alterações hemodinâmicas e dos solutos corporais.

VITAMINA D

Má absorção intestinal de cálcio, hipocalcemia e doença óssea são achados comuns na insuficiência renal. A vitamina D é uma importante substância, responsável pela absorção do cálcio, cujo metabolismo está francamente alterado na doença renal crônica²⁵.

Normalmente, a vitamina D₃ produzida na pele (colecalciferol) e a ingerida (vitamina D₂ ou ergocalciferol) sofrem duas transformações metabólicas: no fígado, a vitamina é modificada para hidroxivitamina D₃ (25-OH)-D₃, sendo então novamente hidroxilada no rim para 1,25-diidroxi-vitamina D₃ [1,25-(OH)₂-D₃]. Esta conversão é fundamental para o organismo, pois esta última substância é a forma mais ativa da vitamina; esta transformação metabólica ocorre nas mitocôndrias do túbulo proximal e envolve a participação de uma hidroxilase de função mista, o citocromo P-450⁴².

A formação de 1,25-(OH)₂-D₃ é controlada rigidamente por vários fenômenos, sendo os mais importantes a calcemia, a fosfatemia, o PTH, o estrogênio, a insulina, o hormônio do crescimento e a própria vitamina D.

O rim também produz um outro metabólito diidroxiado da vitamina D, o 24,25-diidroxi-vitamina D₃, sob certas condições fisiológicas. Esta conversão é mediada pela 24-hidroxilase, uma enzima que existe no rim, intestino e cartilagem, e que mantém uma relação recíproca com a 1 α -hidroxilase renal. Sua atividade é inibida pela privação dietética de cálcio e fósforo, hipocalcemia e hipofosfatemia, e estimulada pela 1,25-(OH)₂-D₃⁴².

Com a instalação da insuficiência renal, os pacientes apresentam, inicialmente, resistência ou deficiência relativa de vitamina D²⁵. Progredindo a doença renal, desenvolve-se uma deficiência absoluta, reduzindo-se os níveis plasmáticos de 1,25-(OH)₂-D₃ quando a filtração glomerular se aproxima dos 50ml/min em crianças e 30ml/min nos adultos. Em pacientes com uremia grave, nefrectomizados ou em diálise, a vitamina pode se tornar indetectável no sangue periférico.

Vários mecanismos parecem estar envolvidos na absorção gastrointestinal de cálcio: aparentemente, a maior influência da vitamina D na absorção de cálcio

se faz no duodeno e no íleo. Nestas células, a administração da vitamina aumenta o fluxo de cálcio através da borda "em escova" intestinal⁴², provavelmente pela ativação de uma proteína ligadora de cálcio. A fosfatase alcalina e ATPase cálcio-dependente residentes na borda "em escova" também são ativadas por esta vitamina. Por outro lado, é possível que a vitamina D seja importante na manutenção da saúde geral, já que sua administração a ratos raquíticos estimula a síntese de DNA, a migração de células mucosas e aumenta a altura das vilosidades intestinais. Algumas destas ações já foram documentadas em pacientes renais crônicos, após o uso da hidroxivitamina D₃, sugerindo que sua deficiência na uremia pode causar má absorção de cálcio não somente pela supressão da proteína ligadora de cálcio, mas também por outros mecanismos, incluindo atrofia de mucosa²⁵.

Assim, as conseqüências biológicas da deficiência de vitamina D no paciente renal crônico são múltiplas e muito importantes, incluindo: 1. resistência esquelética à ação calcêmica do PTH; 2. mineralização osteoide prejudicada; 3. anormalidades na formação e maturação do colágeno; 4. crescimento retardado em crianças; 5. absorção defeituosa de cálcio e fósforo; 6. anormalidades da integridade estrutural da mucosa intestinal; 7. miopatia proximal⁴².

ERITROPOIETINA (PM 39.000)

O principal regulador da produção de hemácias, o hormônio eritropoietina (Ep), é uma glicoproteína sintetizada no rim. Esta observação deriva de antigos trabalhos quando se constatou que ratos nefrectomizados apresentavam apenas mínima elevação dos níveis de Ep plasmáticos, comparativamente a ratos intactos, quando os dois grupos eram submetidos à hipóxia¹⁸.

O exato local de produção da Ep, no rim, ainda é ponto de controvérsia. Os estudos mais recentes apontam para o glomérulo como a sede da síntese de Ep, embora esta conclusão ainda não seja definitiva. Certamente o fígado tem participação ativa na produção da substância, pois no período de desenvolvimento fetal e neonatal é lá que a Ep é principalmente sintetizada. Outras observações mostraram que fígados em regeneração, após lesão química ou cirúrgica, também são capazes de produzir grandes quantidades de Ep¹⁸.

Com os autores divergindo se sua produção é pelo glomérulo, medula renal ou aparelho justaglomerular, o certo é que o rim é capaz de sintetizar a substância ativa, contrariamente ao que se pensava. Deste modo, a hipótese prevalente até pouco tempo era a de que o rim fabricava uma enzima proteolítica (eritrogenina), que por sua vez ativava um fator plasmático (eritropoietinogênio), dando origem à Ep. Recentemente, trabalhos com perfusão de rim isolado, sem a presença de plasma, mostraram a liberação de Ep no líquido de perfusão, em vários animais.

Os autores preferem então admitir que os fatores plasmáticos seriam necessários somente para estabilização ou proteção destas moléculas biologicamente ativas³.

A produção de Ep é extremamente sensível ao suprimento de oxigênio tissular. Outros fatores, porém, influenciam a síntese e liberação de eritropoietina, alguns estimulando como a tiroxina, prolactina, androgênios e prostaglandinas e outros inibindo, como a dieta pobre em proteínas.

O órgão-alvo da Ep é um progenitor eritróide tardio, a unidade eritróide formadora de colônias ("colony forming unit-erythroid" ou CFU-E)¹⁸. A Ep reage com receptores da membrana do CFU-E, obrigando esta célula a se desenvolver em um eritrócito maduro, na presença de quantidades suficientes de ferro, vitamina B₁₂ e ácido fólico.

A anemia da insuficiência renal é, sem dúvida, multifatorial. Além da hipoprodução de Ep, existe um desvio da curva de hemoglobina para a direita, aumentando a entrega de oxigênio para os tecidos, diminuindo assim o estímulo para produção de eritropoietina. Este desvio é devido ao aumento da concentração intra-eritrocitária de 2,3-DPG e ATP associados à presença de acidose relativa, habitual na uremia. Por outro lado, o balanço de nitrogênio negativo e a deficiência de ferro, às vezes encontrados nestes pacientes, a presença de inibidores plasmáticos da Ep, hemólise, hiperesplenismo, deficiência de ácido fólico e transfusões múltiplas são outros fatores importantes e de difícil solução para este problema universal da insuficiência renal crônica⁴¹.

HORMÔNIOS TIREOIDIANOS

Pacientes urêmicos muitas vezes exibem características clínicas sugestivas de hipotireoidismo. No entanto, os inúmeros estudos da função tireoidiana já realizados continuam apresentando resultados conflitantes, devido a variações metodológicas, heterogeneidade dos pacientes e, principalmente, complexidade do sistema.

A excreção urinária de iodo está francamente diminuída na insuficiência renal avançada e, conseqüentemente, seus níveis plasmáticos bastante elevados. Em relação aos hormônios tireoidianos propriamente ditos, a confusão é muito grande: o T₄ (tiroxina total), por exemplo, tem sido descrito variavelmente como reduzido, normal ou apenas subnormal, não importando se o paciente usa hemodiálise, diálise peritoneal ou não é dialisado. Quando a tiroxina livre foi medida diretamente pela técnica da diálise por equilíbrio, descobriu-se que a fração dialisável do hormônio estava normal ou até elevada, e sua concentração absoluta dentro dos limites normais¹⁸.

Já os níveis de T₃ (triiodotironina), ao contrário, têm sido encontrados universalmente pouco ou muito diminuídos na uremia, independentemente dos métodos de tratamento. A determinação do T₃

livre, por diálise de equilíbrio, revelou níveis absolutos diminuídos, embora sua fração livre, percentualmente, possa estar normal ou elevada¹⁸.

O metabolismo dos hormônios tireoidianos na uremia, como era de esperar, pode apresentar grandes desvios. Em geral, em pacientes tratados gravemente ou com hemodiálise, a cinética da síntese está relativamente conservada, enquanto a de T₃ em contra-se francamente anormal⁴¹. Embora a degradação de T₃ esteja somente moderadamente degradada, a concentração sérica de T₃, seu "turn-over" e sua conversão a T₄ estão muito reduzidos. Parece assim, que estes pacientes apresentam um sério problema na geração de T₃ a partir do T₄, pois mesmo após administração de tiroxina os níveis de T₃ permanecem baixos, à semelhança de outras doenças crônicas e debilitantes, como a cirrose, DPOC, destituição e câncer disseminado¹⁸.

Em nosso Serviço, em uma criteriosa tese de pós-graduação, Laranja³⁶ investigou a função hipotálamo-tireoidiana em 20 pacientes clinicamente eutireoides, em tratamento com hemodiálise ou diálise peritoneal crônicas. O estudo revelou apenas três pacientes com níveis de T₃ baixos (15%), seis com redução dos níveis de T₄ (30%) e cinco pacientes com TSH circulante reduzido, ou 25%, todos testes basais. Após a administração de TRH (hormônio liberador da tireotrofina), todos os pacientes responderam com elevação do TSH aos 30 e 60 minutos, embora somente seis tenham respondido normalmente. Do restante, seis (30%) tiveram resposta subnormal e oito (40%) respostas exageradas. Conforme já dissemos, apesar dos cuidados que envolvem a realização do trabalho, o autor encontrou dificuldades para tirar conclusões definitivas, embora tenha confirmado o desarranjo do eixo hipotálamo-hipofisário-tireoidiano e a dificuldade em separar hipotireoidismo primário do "pseudo-hipotireoidismo" da uremia.

PEPTÍDEO NATRIURÉTICO ATRIAL

Os miócitos atriais, no indivíduo normal, contêm um pró-hormônio com 126 aminoácidos, de onde se origina o peptídeo natriurético atrial (ANP), com 28 aminoácidos. A liberação deste hormônio é dependente de vários fatores, sendo que a distensão atrial é o mais importante, embora a infusão de solução salina, a imersão corporal em água, as súbitas elevações de pressão arterial e a simples mudança de posição, do repouso para em pé, sejam outros estímulos fisiológicos.

Acredita-se que o ANP possa ter grande participação na manutenção da pressão arterial, no controle do sódio e dos volumes corporais e na regulação da função renal. Em cães, por exemplo, a infusão de ANP sintético é capaz de aumentar a filtração glomerular e diminuir a reabsorção de sódio, significativamente. Neste trabalho, os autores mostraram que o aumento da eliminação de sódio também acontece

na ausência de elevação da filtração glomerular, sugerindo fortemente que o ANP age como um verdadeiro fator natriurético, nas porções proximais do túbulo¹⁷.

Já estudos no ser humano normal sugerem que o ANP não eleva a filtração glomerular, na dose utilizada, mas realmente é capaz de aumentar a eliminação de sódio, provavelmente por ação combinada: diminuição da reabsorção fracional de sódio, no túbulo proximal, e também nas porções distais do túbulo. Este modo de ação — diminuição da reabsorção de sódio ao longo de todo o néfron — lembra o mecanismo natriurético da infusão de salina isotônica, sugerindo que este hormônio realmente participa intensamente do controle da natriurese devida à expansão volumétrica.

Todas estas observações modernas, naturalmente, levaram os estudiosos a investigar o papel do ANP na uremia. Elevações do ANP circulante já foram detectadas no sangue de crianças e adultos em diálise. A ultrafiltração de crianças urêmicas revelou que os níveis circulantes de ANP diminuem após o procedimento, juntamente com a queda do volume plasmático, embora não tenha sido possível determinar a dialisabilidade da substância.

Em um recente trabalho, Saxenhofer e cols.⁴⁸ analisaram o comportamento do ANP em pacientes adultos, submetidos a hemodiálise e hemofiltração. Os níveis periféricos de ANP eram bastante elevados inicialmente, diminuindo consideravelmente após a diálise, correspondentemente à perda de peso. Os autores também puderam observar correlação positiva entre os níveis plasmáticos de ANP e a pressão capilar pulmonar/arteria pulmonar, evidenciando presença de resposta normal para liberação do hormônio.

Outro resultado do estudo foi a identificação da fração alfa-ANP como o principal constituinte do ANP radioimune medido, além da demonstração da pouca dialisabilidade ou ultrafiltrabilidade do hormônio.

Esta substância recém-identificada, com marcada atuação sobre o rim, e especialmente sobre o destino do sódio filtrado, deverá ser submetida a longos e minuciosos estudos, pois tudo leva a crer que possua as características necessárias para vir a ser identificada como uma das toxinas urêmicas.

OUTRAS ALTERAÇÕES METABÓLICAS

Pelo que já foi descrito acima, deve estar ficando claro que os inumeráveis fenômenos metabólicos encontrados na uremia continuam a desafiar os investigadores e a confundir os clínicos. O real significado clínico de cada uma destas alterações ainda permanece como um mistério biológico, aguardando maiores definições, para um esperado aperfeiçoamento terapêutico.

Neste ínterim, muitas outras anormalidades continuam a ser descritas e estudadas, sempre a procura das principais toxinas da uremia. Nos parágrafos se-

guintes, procuramos resumir algumas das informações conhecidas sobre determinadas moléculas e suas participações na síndrome urêmica.

URÉIA

A uréia é a molécula, derivada do metabolismo protéico, que encontramos em maior abundância nos mamíferos, sendo responsável por 85% do nitrogênio urinário excretado. Desde 1823 sabemos que a binefrectomia em cães pode resultar no aumento da uréia sanguínea, e pouco depois Christison descreveu a elevação da concentração de uréia no sangue e diminuição na urina em pacientes sofrendo de insuficiência renal²⁸.

Foi Richard Bright, em 1836, quem primeiro levantou a questão da provável toxicidade desta substância, agindo como uma toxina urêmica¹⁵. Os estudos iniciais com infusão de uréia, no começo do século, foram pautados por dificuldades de administração, deixando muitas dúvidas. Já em 1927, um trabalho utilizando cães em que os ureteres haviam sido inseridos no íleo²⁸, levantou sérias dúvidas quanto a sua toxicidade: os animais quase não apresentaram sintomas, apesar da uréia plasmática ter atingido cerca de 800mg%, à custa da reabsorção ileal.

Homer Smith, em 1930⁵³, estudando uma curiosa espécie de peixe africano (*Protopterus aethiopicus*), um animal capaz de ficar um ano inteiro em completa anúria, durante o período de seca, concluiu que "a uréia é a substância nitrogenada mais difusível e não-tóxica conhecida", pois nestes peixes, como em tubarões e arraias, a uréia pode atingir cifras astronômicas no plasma²⁰.

Com o aparecimento das técnicas dialíticas, tornou-se possível estender estes estudos a animais e a pacientes urêmicos, planejando-se cuidadosamente o protocolo investigacional. Merrill e cols.⁴⁰, em 1953, dialisaram pacientes em insuficiência renal aguda, impedindo a queda da uréia plasmática pela adição de uréia ao líquido de diálise: o estudo revelou progressiva melhora dos sintomas, apesar da manutenção de concentração elevada de uréia no plasma. Grollman e Grollman²³, em 1959, utilizando a diálise peritoneal em cães binefrectomizados, observaram que a adição de uréia ao dialisado, elevando a uréia plasmática para 350-480mg%, provocava anorexia e fraqueza. Com a progressiva elevação da uréia, os animais passavam a apresentar torpor, vômitos, diarreia e hipotermia. Coma ou morte por hemorragia, geralmente, apareciam com níveis plasmáticos de uréia acima de 700mg%, ao fim de uma semana.

A desconfiança de que os achados de Grollman fossem secundários a outros produtos derivados da uréia levou à realização de um trabalho²⁹ onde os animais urêmicos foram divididos em três grupos: no grupo I, os cães foram mantidos com diálise peritoneal, sem a adição de uréia; o grupo II foi dialisado com uréia adicionada ao banho e o grupo III rece-

beu diálise com cianato no banho. Como os resultados do grupo II e III foram semelhantes, os autores concluíram que tinha sido o cianato, e não a uréia, a substância responsável pelos sintomas tóxicos observados.

Muitos outros trabalhos se sucederam, sempre procurando entender o papel da uréia na sintomatologia da insuficiência renal. Um dos mais importantes foi o de Johnson e cols.²⁹, em que três pacientes foram dialisados por 7 a 90 dias, contra banhos com alta concentração de uréia, de modo a manter a taxa sanguínea entre 180 e 600mg%. Os autores mostraram, claramente, que níveis plasmáticos abaixo de 300mg% eram sempre bem tolerados, enquanto taxas superiores ocasionavam o aparecimento de vários sintomas, sobressaindo cefaléia, náuseas, vômitos e fenômenos hemorrágicos.

Deste modo, hoje em dia, consideramos a uréia uma toxina urêmica de baixa toxicidade, especialmente na insuficiência renal crônica. Em níveis muito elevados, ela é capaz de provocar os sintomas acima referidos, mas certamente não é a principal toxina da síndrome urêmica.

CREATININA

A velocidade de produção de creatinina depende principalmente do tamanho do depósito de creatina corporal, já que em torno de 1,7% desta creatina é degradada em creatinina, diariamente. Também sabemos que o volume do depósito de creatinina corporal, na insuficiência renal, é menor do que o esperado, para certo grau de deficiência de função renal. O conjunto destes dois fatores nos leva a concluir que, na uremia crônica, a discrepância entre a quantidade de creatinina encontrada e a quantidade esperada é devida a um "clearance" extra-renal.

Em 1974 foi possível demonstrar que pacientes com insuficiência renal crônica eram capazes de degradar creatinina. Através da administração endovenosa ou oral de creatinina marcada, os autores concluíram que 16-66% de toda creatinina formada era degradada. Quando o plasma dos indivíduos que participaram desta investigação foi submetido a cromatografia de troca, conseguiu-se identificar o carbono marcado, incorporado à sarcosina, N-metil-hidantoína, creatina e CO₂.³²

O mecanismo de degradação permanece obscuro, mas certamente o tubo gastrointestinal tem ativa participação: bactérias colhidas dos intestinos de pacientes renais crônicos ou de animais de experimentação são capazes de degradar a creatinina. O fato, porém, de que o tratamento do indivíduo com tetraciclina e outros antibióticos não alterou substancialmente o "clearance" extra-renal de creatinina nos leva a concluir que o intestino não deve ser o único responsável por esta degradação.

De todo modo, aparentemente, a creatinina e seus produtos de degradação não são muito tóxicos, pelo menos nos níveis habitualmente encontrados na uremia.

COMPOSTOS GUANIDÍNICOS

Guanidinas são bases orgânicas fortes, produzidas durante o metabolismo do nitrogênio, no ciclo da uréia. Seus níveis sanguíneos estão elevados na uremia, pois, além de serem principalmente excretadas pelo rim, tem sua produção aumentada na insuficiência renal. Um dos principais compostos guanidínicos, a metilguanidina (MG), deriva do metabolismo da creatina, *in vivo*, também podendo ter origem dietética: a creatina presente em certas carnes, quando cozidas, pode sofrer conversão não enzimática, transformando-se em MG. Outro composto importante é o ácido guanidinossuccínico (GSA), formado a partir da transferência do grupo amidino da arginina para o ácido aspártico, no ciclo da uréia.³²

A identificação quantitativa plasmática da MG tem sido objetivo de disputa: alguns autores a encontraram muito elevada, enquanto outros mostraram apenas leve elevação, no sangue urêmico. De todo modo, parece não haver dúvidas quanto a um importante acúmulo intracelular desta substância, na uremia, podendo chegar a níveis cinco a sete vezes mais elevados que no plasma.

Experimentalmente, cães normais que recebam grandes doses de MG morrem de uma síndrome que lembra a uremia: anemia hemolítica, redução da eritropoiese, ulceração gástrica e neuropatia, redução da eritropoiese, ulceração gástrica e neuropatia periférica.³² Alguns autores têm postulado que o efeito tóxico da MG se manifesta pela interferência na respiração mitocondrial, devido a sua alta concentração intracelular. Outros efeitos tóxicos atribuídos à MG incluem: trombocitopenia, alteração da fibrinólise, aumento da excreção fracional de sódio e inibição *in vivo* das funções dos linfócitos T.⁴¹

Quanto ao GSA, parece exercer menos efeitos tóxicos gerais, pois sua administração a coelhos, a ponto de elevar os níveis plasmáticos substancialmente, não reproduz os sintomas urêmicos. Parece que o GSA é capaz de interferir com a ativação do fator plaquetário III (dependente de ADP), dificultando a agregação das plaquetas, e conseqüentemente a coagulação.³² Este achado tem sido posto em dúvida por outros autores, e a divergência ainda não foi resolvida; do mesmo modo, a influência negativa do GSA sobre a síntese de DNA pelos linfócitos originalmente tida como muito provável, hoje também é motivo de discordância.⁴¹

Vários outros compostos guanidínicos conhecidos, como os ácidos guanidinoacético, guanidino-butírico e guanidinopropiônico, além da própria guanidina e da taurociamina, ainda fazem parte das numerosas substâncias circulantes na uremia, cuja importância clínica permanece desconhecida.⁴¹

NUCLEOTÍDEOS

Pacientes com insuficiência renal apresentam elevação das concentrações plasmáticas de vários nucleotídeos, como o ATP, ADP, AMP, AMP-cíclico e GMP-cí-

clico. Destes, o mais estudado é o AMP-cíclico, cujos níveis podem estar mais do dobro do normal em pacientes urêmicos. Como a hemodiálise só é capaz de reduzir os níveis de AMP-cíclico em cerca de 12%, alguns autores sugerem que este acúmulo deva ser secundário à superprodução, estimulada por vários hormônios³².

Estudos *in vitro* evidenciaram que o AMP-cíclico, nos níveis encontrados no sangue urêmico, pode ter a capacidade de inibir a agregação plaquetária³², podendo, portanto participar dos fenômenos hemorrágicos que acompanham a síndrome urêmica.

SUBSTÂNCIA DIGOXINA-SEMELHANTE ("DIGOXIN-LIKE")

Como já foi explicado anteriormente, inibidores endógenos da bomba de sódio têm sido implicados no mecanismo das adaptações fisiológicas da uremia. Aparentemente, algumas destas substâncias agem por inibição da atividade da Na-K-ATPase, como já foi demonstrado em pacientes hipertensos e em renais crônicos²², e mais recentemente quatro diferentes frações foram identificadas no plasma humano normal, que possuem propriedades semelhantes aos glicosídeos cardíacos, incluindo imunoreatividade com anticorpos digoxina-específicos, daí a denominação "digoxin-like substance" ou DLS³³.

Alguns trabalhos têm mostrado a presença de DLS em até 60% dos pacientes com insuficiência renal variável²², criando um espectro de falsa positividade, dificultando a interpretação laboratorial dos níveis reais de digoxina plasmática.

Um estudo preliminar em nosso Serviço, realizado por uma de nossas colaboradoras⁴⁶, demonstrou ausência universal de DLS, no plasma de 30 pacientes em diálise crônica, concordando com a impressão atual de que diálise a longo prazo pode normalizar os níveis desta substância.

A natureza da DLS ainda é desconhecida, e as tentativas de identificação bioquímica têm se mostrado desapontadoras, com alguns autores concluindo por ácidos graxos não esterificados³³ e outros insistindo que seriam derivados do ácido aracdônico³³.

Inesperadamente, um recente artigo analisando o comportamento da DLS em vários grupos de pacientes³³ mostrou que durante a hemodiálise podemos encontrar súbita elevação dos níveis circulantes da substância, apesar da perda de peso ocorrida durante o procedimento, sugerindo que a DLS não participa dos mecanismos de manutenção de volume.

Os estudos para a identificação desta substância inibidora da Na-K-ATPase prosseguem, sem que ainda possamos definir seu papel fisiopatológico.

ENZIMAS E GRANDES PROTEÍNAS

O plasma de pacientes com insuficiência renal avançada pode apresentar níveis elevados de várias enzimas. Foi Richet³², em 1957 quem primeiro descreveu

elevação da atividade da tripeptidase, em sangue urêmico. Maack³⁶, por exemplo, fez uma revisão dos mecanismos envolvidos neste fenômeno, concluindo que várias destas substâncias protéicas estão assim elevadas, pela perda das funções de degradação renal, à semelhança do que acontece com os hormônios peptídeos. Deste modo, podemos encontrar altos níveis circulantes de proteases, ribonuclease, beta 2-microglobulina e fragmentos de imunoglobulinas, em pacientes renais crônicos³².

Devido a seus altos pesos moleculares e conseqüente dificuldade de remoção pela hemodiálise, existe hoje crescente preocupação quanto ao papel desempenhado por estas toxinas, na persistência de alguns sintomas de uremia. A RNAase, para exemplificar, tem o poder de inibir a incorporação, pelos linfócitos, da timidina marcada, além de também dificultar a formação de colônias eritrocitárias em culturas de medula óssea³².

Pelo menos mais um composto protéico, com peso molecular acima de 200.000 daltons, e não dialisável tem demonstrado possuir importantes funções de inibição da resposta imune, em ratos³². Outros compostos de natureza semelhante continuam a ser descritos e investigados, sem que ainda possamos definir seus papéis patogênicos específicos.

AS MOLÉCULAS MÉDIAS

Para melhor compreensão do conceito de "moléculas médias" é preciso que voltemos no tempo, acompanhando o desenvolvimento das técnicas dialíticas.

Scribner⁷, em 1965, discutindo os resultados iniciais de pacientes submetidos à diálise crônica — uma terapêutica recém-desenvolvida — observou que alguns de seus pacientes manifestavam neuropatia periférica, às vezes severa. Indivíduos em tratamento hemodialítico apresentavam esta complicação com maior freqüência e gravidade do que aqueles em diálise peritoneal, levando Scribner a raciocinar que este fenômeno poderia ser explicado da seguinte maneira: sendo a hemodiálise muito mais eficiente na limpeza de moléculas pequenas, como a uréia e creatinina, a síndrome deveria ser provocada pelo acúmulo de outras substâncias de maior peso molecular, e portanto mais facilmente removidas pelo peritônio, uma membrana capaz de permitir até a passagem de proteínas.

A observação de Jebson³⁴, dois anos mais tarde, de que a neuropatia periférica podia ser revertida aumentando-se a duração da hemodiálise, levou Babb e cols.⁷ a realizarem estudos da hemodialisabilidade de moléculas maiores. Os autores concluíram que, ao contrário do que pensavam inicialmente, estas moléculas não deviam estar na faixa de peso molecular 2.000-5.000, mas provavelmente entre 300 e 3.000 daltons, criando-se a denominação de "moléculas médias"³⁴.

O estudo das moléculas médias tem sido profundamente complicado pelas complexas metodologias empregadas às vezes confusas e imprecisas, dificultando a interpretação do valor patogênico destas substâncias, como toxinas urêmicas. Vale ressaltar, no entanto, que Bergstrom — o principal estudioso do assunto — e outros autores já demonstraram a presença de concentrações elevadas de moléculas médias (MM), com várias frações cromatograficamente diferentes, no plasma urêmico³⁴.

As MM têm sido interpretadas como fragmentos peptídeos cuja origem permanece desconhecida: poderiam ser excretas "normais" ou hormônios, em concentração elevada, ou ainda "novas" substâncias, resultantes da uremia, e inexistentes no sangue de indivíduos normais. O debate prossegue, com alguns investigadores, defendendo a primeira hipótese e outros alegando não conseguir demonstrar a presença destas moléculas em sangue não urêmico.

A investigação *in vitro* destas moléculas tem mostrado seu potencial tóxico. Vários trabalhos já mostraram que estas frações são capazes de diminuir a utilização de glicose por eritrócitos, córtex cerebral e córtex renal de ratos³⁴. Outros estudos revelaram o efeito das MM sobre o sistema imunológico: tanto a fagocitose leucocitária como a estimulação linfocitária pela PHA podem diminuir sob a ação destas moléculas. Finalmente, parece que as MM têm a capacidade de diminuir a síntese de hemoglobina, demonstram poder neurotóxico em nervo isolado do sapo e alteram significativamente a contração de fragmentos atriais do coração de embriões de aves³⁴.

Os estudos clínicos da toxicidade das MM também têm sido prejudicados por muitos problemas. Inicialmente, quando estas MM foram previstas, sua toxicidade parecia resultar principalmente em neuropatia da hemodiálise. Ironicamente, hoje sabemos que, muito provavelmente, a remoção de MM é igual, na hemodiálise e na diálise peritoneal³⁴. Na verdade, neuropatia freqüente tem sido descrita na diálise peritoneal ambulatorial crônica (CAPD), o procedimento que deveria ter o maior "clearance" de moléculas médias⁷.

A observação de que o índice de neuropatia, em geral, diminuiu sensivelmente nos últimos 20 anos, apesar do número de horas semanais de hemodiálise também ter sido reduzido, anteriormente 25-30 e hoje 12-15, reforçam a hipótese de que estas moléculas, afinal, não eram as responsáveis pela neuropatia urêmica⁴.

Um dos trabalhos mais cuidadosos de avaliação da importância clínica das MM foi o de Asaba⁴, do grupo de Bergstrom. Foram acompanhados 97 pacientes com insuficiência renal grave, mas não em diálise, e 102 pacientes em hemodiálise crônica. Outros cinco pacientes foram investigados pré e pós-transplante renal. Entre os achados importantes, descobriu-se que é necessário que a depuração da creatinina caia abaixo de 10ml/min, para que as MM se acumulem no plasma. Por outro lado, verificou-se, surpreendentemente, que algumas frações de MM

(7c e 7f) eram excretadas em maior quantidade por indivíduos urêmicos do que por pessoas normais, sugerindo aumento da geração destes produtos.

Quando os autores procuraram correlacionar os achados bioquímicos com sintomatologia (infecções recorrentes, pericardite, infecções agudas isoladas e hiper-hidratação), verificou-se que todas as frações de MM estavam mais elevadas nos pacientes sintomáticos, exceto a fração 7g, embora somente a elevação de algumas frações tivesse valor estatístico. A demonstração de que as MM são rapidamente eliminadas após o transplante renal, associada aos fatos acima, levou os autores a concluir que estas moléculas têm importância na toxicidade da uremia, embora não tenham conseguido definir seu exato papel.

Em resumo, muitos trabalhos sobre as MM já foram realizados, desde a postulação inicial de Scribner. Descrivê-los aqui se tornaria uma tarefa longa e tediosa; Keshaviah e Kjellstrand³⁴ publicaram uma excelente revisão do assunto, e o leitor interessado deve consultá-la. O pensamento atual e muito divergente: enquanto alguns acreditam que as MM não preenchem os critérios para serem caracterizadas como toxina urêmica, outros acreditam que tais moléculas participam ativamente das manifestações clínicas encontradas na uremia crônica.

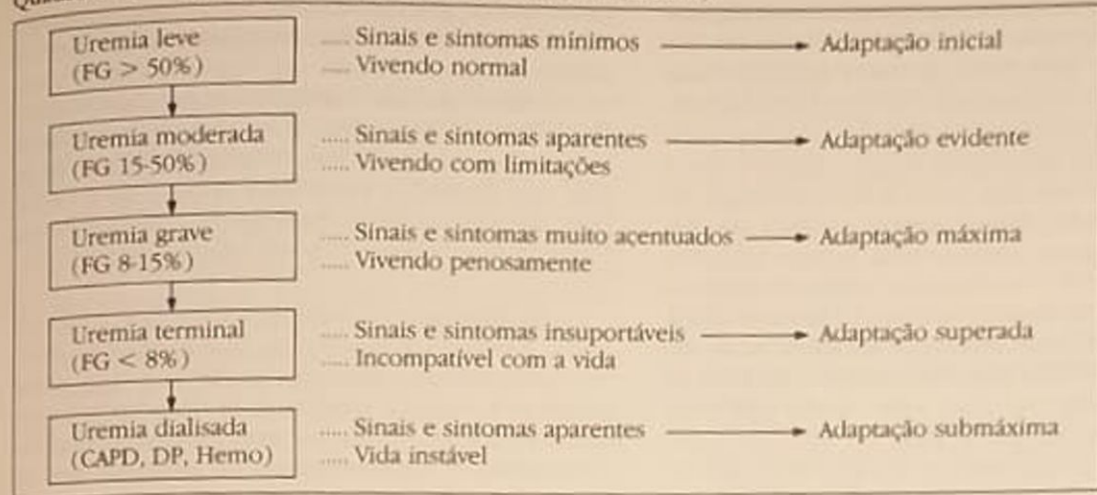
REDEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DA IRC

Pelo texto acima desenvolvido, verifica-se facilmente que a simplória definição da SU como "um derramamento de urina no sangue" não resiste aos conhecimentos modernos. A característica fundamental da perda progressiva de néfrons (IRC) é a presença de múltiplas adaptações encontradas nos néfrons sobreviventes e nos vários tecidos extra-renais, permitindo a constância do meio interno e a sobrevivência do indivíduo.

O termo "adaptação" implica, segundo Fine²¹, uma mudança de função com o objetivo de devolver ao normal uma situação anormal, enquanto uma alteração que não tenha nenhum benefício aparente para o organismo é considerada uma "deterioração" ou manifestação "tóxica" da doença. Naturalmente, este raciocínio teleológico depende da interpretação que damos a uma determinada ocorrência fisiopatológica. Isto é, se na uremia encontramos níveis elevados de uma certa substância, capaz de interferir negativamente na função de um órgão, esta seria classificada como uma "toxina"; se esta molécula, no entanto, demonstrasse efeitos salutares sobre o organismo, poderia ser classificada como uma "adaptação".

Baseado em todos estes fatos e hipóteses, acreditamos que a uremia crônica poderia ser melhor definida como: "uma síndrome polimorfa, fundamentada em distúrbios enzimáticos e moleculares, adquiridos não só pelo acúmulo direto de toxinas naturais endógenas e exógenas, mas também por dramáticas alterações adaptativas do complexo biológico".

Quadro 12.2 — Ciclo vital da insuficiência renal crônica (uremia).



Esta redefinição nos traz imediatamente a necessidade de classificação da síndrome, com o intuito de facilitar o entendimento clínico de um determinado paciente. Muitas já foram as tentativas de classificá-la definitivamente, todas esbarrando em uma ou outra ponderação; a adoção de um tipo de classificação que leve em consideração os avanços fisiopatológicos facilita, a nosso ver, o melhor entendimento, pelo jovem médico, dos fenômenos clínicos e das necessidades de intervenções terapêuticas. No quadro 12.2 apresentamos a classificação que utilizamos em nosso Serviço, nos ensinamentos teóricos e na aplicação clínica diária, levando em consideração a filtração residual, as manifestações clínicas, as adaptações e a diálise.

Gostamos de acreditar que este modo de classificação tem vantagens adicionais, como por exemplo evitar a confusão dos termos IRC, azotemia e uremia. A antiga separação entre azotemia, significando muitas vezes discretas elevações de uréia e creatinina, e uremia, referindo a IRC grave, não pode se sustentar à luz desses novos conhecimentos. A abundante documentação científica demonstrando intensas alterações fisiopatológicas na IRC, mesmo na presença de elevações mínimas dos produtos nitrogenados no sangue, indica que os processos de adaptação se iniciam precocemente, quando da perda dos primeiros néfrons. Portanto, achamos que o termo "uremia leve" seja mais adequado, na medida em que denota a instalação de uma grave doença, com tendência à progressão e à destruição do rim, e que outras moléculas, além da uréia, estão começando a se acumular no organismo. A lembrança do poder patogênico destas moléculas, via hipótese da permuta, de perpetuar, por si próprias, a agressão aos néfrons intactos, deve ser motivo de grande preocupação para o clínico. Embora, na realidade, no estágio atual de nossos conhecimentos, ainda não saibamos exatamente como intervir nesta fase, a presença

da elevação assintomática da uréia ("azotemia"), longe de ser "sem importância", já demandaria ação terapêutica eficaz, para minimizar ou impedir o acúmulo destas substâncias lesivas.

O termo "azotemia", neste caso, deveria ser reservado unicamente para elevações "funcionais" dos excretos nitrogenados, especialmente a uréia, situações clínicas que expressam apenas alterações da função de excreção destas substâncias, sem evidência de perda da massa renal. Quanto ao termo "IRC", deve ser utilizado como indicativo do "processo histopatológico", não-regressivo e provavelmente progressivo, mas sem conotações com as manifestações clínicas encontradas.

CONSIDERAÇÕES TERAPÊUTICAS

Assim redefinida e reclassificada, a SU nos traz à mente algumas considerações de valor terapêutico, expostas a seguir.

É sabido que as adaptações fisiológicas, para terem eficácia clínica, têm que se realizar mais ou menos rapidamente; por outro lado, há que aceitar que, na uremia, dada a complexidade biológica dos sistemas envolvidos e a sua estruturação molecular multimilênar, algumas destas adaptações podem não se fazer imediatamente, requerendo períodos de tempo variáveis para se completarem. Enfrentamos aqui um aparente paradoxo, mas que não resiste ao raciocínio lógico:

— É simplesmente natural que sistemas celulares com desenvolvimento evolucionário diferentes apresentem velocidade de adaptação diferente diante da uremia. Assim, complexos mais antigos, rudimentares do ponto de vista da evolução humana, devem se adaptar com maior facilidade às alterações do meio interno do que outras células mais moder-

nas. Do mesmo modo, sistemas com maior simplicidade celular e enzimática se ajustarão mais depressa do que outros mais complexos e sofisticados. Podemos encarar estes fatos de outra maneira, mais prática: a uremia de instalação lenta e gradual permite que todos os sistemas celulares se adaptem, cada um a seu tempo, garantindo assim a sobrevivência do organismo como um todo. A complexidade do sistema envolvido determinará a rapidez de sua adaptação, e alguns, como o SNC, e especialmente o córtex cerebral — sofisticado, vital e recém-evoluído — deverão mostrar adaptação lenta e difícil. Estas divagações, aparentemente semifilosóficas, são facilmente verificadas pelo exercício do dia-a-dia da clínica, que comprova com toda clareza que estes ajustes e adaptações não podem ser infinitos e que pouco a pouco o indivíduo vai manifestando dificuldades (sinais e sintomas) até um limite biológico, um ponto de "no return", onde todo o sistema começa a se desagregar, levando à completa desorganização da homeostase e à morte.

— A esta altura é impossível fugir à comparação com a uremia aguda: esta é uma verdadeira catástrofe biológica, no seu mais amplo sentido; de instalação súbita e violenta, subverte as funções celulares de maneira muito rápida, intoxicando-as, paralisando-as, sem permitir o período de tempo necessário para que as adaptações se processem, especialmente aquelas mais lentas e supostamente mais nobres. Qualquer acúmulo de toxinas, mesmo em níveis relativamente baixos, é capaz de provocar grandes disfunções celulares, pela falta de ajuste a desorganização do meio ambiente. Em poucos dias o paciente mostra sinais de intoxicação grave, e somente a ação terapêutica enérgica e rápida poderá livrá-lo da morte.

— Já na uremia crônica, a adaptação é a palavra de ordem. O indivíduo afetado demonstra enorme tolerância às toxinas acumuladas e uma vital e intensa adaptabilidade, como já foi amplamente discutido. À guisa de paráfrase, pode-se dizer que o paciente agudo "está urêmico", enquanto o crônico "é urêmico". Cabe, então, lembrar ao terapeuta iniciante que nesta síndrome da uremia crônica, mais importante do que corrigir, com afobação, as anormalidades encontradas, deve ele submeter sua ação a um ritmo que permita a redução lenta dos níveis de substâncias tóxicas, sem destruir o equilíbrio adaptativo do ser vivo, mas desativando-o gradualmente. A intervenção terapêutica súbita e rigorosa fatalmente acarretará desordenadas modificações do equilíbrio dinâmico das adaptações biológicas, podendo se exteriorizar por sintomatologia dos complexos de resposta mais lenta, como o SNC.

— É sempre bem enfatizar que os métodos de tratamento atuais, com exceção do transplante bem-sucedido, nunca corrigem totalmente a uremia; estes métodos depurativos apenas diminuem o total de toxinas circulantes, estabilizando o paciente em no-

vo nível de uremia, melhor tolerado, mais ainda dependente de grandes adaptações. É justo, portanto, teorizar que, com as técnicas dialíticas que empregamos, estamos criando um "novo urêmico", um ser mutante, que não habitava o planeta até o início da diálise, 20 anos atrás. Com adaptações submáximas (Quadro 12.2) e mesmo absolutamente novas, vive este indivíduo entre uma depuração e outra, num instável equilíbrio biológico — ajustado à sua estranha homeostase — e em relativo conforto.

— Finalmente, por mais paradoxal que possa parecer, é preciso compreender que quaisquer insultos capazes de, repentinamente, elevar a carga metabólica e/ou reduzir a capacidade de adaptação podem novamente perturbar esta moderna situação, permitindo o reaparecimento de sintomas previamente controlados. Pleonasticamente, por falta de termo melhor, diz-se que o paciente "está" urêmico, como se urêmico não fosse todo o tempo. Traumas, cirurgias, ICC, infecções, anemia grave, hipoxemia, fármacos, etc., funcionam desta maneira, desorganizando o meio, subvertendo a ordenação biológica, desequilibrando a harmonia entre doença e adaptação, forçando o atento terapeuta, agora agindo rapidamente, a procurar reajustar o paciente àquele estado mutante de "novo urêmico" a que estava acostumado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADDIS, T., MYERS, B.A. & OLIVER, J. — The regulation of renal activity IX The effect of unilateral nephrectomy on the function and structure of the remaining kidney. *Arch. Intern. Med.* 34:243, 1924.
2. ADLER, A.J. & BERLYNE, G.M. — Phosphate retention and the genesis of secondary hyperparathyroidism. *Am. J. Nephrol.* 6:417, 1986.
3. ANAGNOSTOU, A.A. & FRIED, W. — The hemopoietic system. In Eknoyan, G. & Knochel, J.P.: *The systemic consequences of renal failure*, New York, Grune & Stratton, 1984, p. 331.
4. ASABA, H. — Uremic middle molecules. Accumulation, renal excretion and elimination with extra-corporeal treatment. *Scand. J. Urol. Nephrol.* (Suppl.) 67:1, 1982.
5. AUSIELLO, D.A., KREISBERG, J.I., ROY, C. & KARNOVSKY, M.J. — Contraction of cultured rat glomerular cells of apparent mesangial origin after stimulation with angiotensin II and arginine vasopressin. *J. Clin. Invest.* 65:754, 1980.
6. AUSTIN III, H., GOLDIN, H. & PREUSS, H.G. — Humoral regulation of growth. *Nephron* 27:163, 1981.
7. BABB, A.L., AHMAD, S., BERGSTROM, J. & SCRIBNER, B.H. — The middle molecules hypothesis in perspective. *Am. J. Kidney Dis.* 1:46, 1981.
8. BRAUN-MENENDEZ, E. — Evidence for renotropin as a causal factor in renal hypertension. *Circulation* 17:696, 1958.
9. BRENNER, B.M., MEYER, T.W. & HOSTETTER, T.H. — Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease. *N Engl. J. Med.* 307:652, 1982.
10. BRICKER, N.S. — On the meaning of the intact nephron hypothesis. *Am. J. Med.* 46:1, 1969.

11. BRICKER, N.S. & FINE, L.G. — The renal response to progressive nephron loss. In Brenner, B.M. & Rector Jr., F.C.: *The kidney* 2nd Ed., Philadelphia, Saunders, 1981, p. 1056.
12. BRICKER, N.S., BOURGOIGNIE, J.J. & KLAHR, S. — A humoral inhibitor of sodium transport in uremic serum, *Arch. Intern. Med.* 126:860, 1970.
13. BRICKER, N.S. — Adaptations in chronic uremia. Pathophysiological "trade-offs", *Hosp. Pract. (off)* 9:119, 1974.
14. BRICKER, N.S., SLATOPOLSKY, E., REISS, E. & AVIOLI, L.V. — Calcium, phosphorus and bone in renal disease and transplantation, *Arch. Intern. Med.* 123:543, 1969.
15. BRIGHT, R. — Cases and observations illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine, *Guy's Hosp. Rep.* 1:338, 1836.
16. BUCKALEW Jr., V.M. & NELSON, D.B. — Natriuretic and sodium transport inhibitory activity in plasma of volume-expanded dogs, *Kidney Int.* 5:12, 1974.
17. BURNETT Jr., J.C., OPGENNORTH, T.S. & GRANGER, J.P. — The renal action of atrial natriuretic peptide during control of GFR, *Kidney Int.* 30:16, 1986.
18. EMMANOUEL, D.S., LINDHEIMER, M.D. & KATZ, A.I. — Endocrine Function. In Eknoyan, G. & Knochel, J.P.: *The systemic consequences of renal failure*, New York, Grune & Stratton, 1984, p. 177.
19. FINE, L.G. — Who needs a glomerulus? *Semin. Nephrol.* 3:261, 1983.
20. FINE, L.G. — The biology of renal hypertrophy, *Kid. Int.* 29:619, 1986.
21. FINE, L.G. — The uremic syndrome: Adaptive mechanisms and therapy, *Hosp. Pract. (off)* 22:63, 1987.
22. GRAVES, S.W., BROWN, B. & VALDES Jr., R. — An endogenous digoxin-like substance in patients with renal impairment, *Ann. Intern. Med.* 99:604, 1983.
23. GROLLMAN, E.F. & GROLLMAN, A. — Toxicity of urea and its role in the pathogenesis of uremia, *J. Clin. Invest.* 38:749, 1959.
24. HARRIS, R.C., MEYER, T.W. & BRENNER, B.M. — Nephron adaptation to renal injury. In Brenner, B.M. & Rector Jr., F.C.: *The kidney*, 3rd Ed., New York Saunders, 1986, p. 1553.
25. HOLICK, M.F. — Vitamin D and the kidney, *Kidney Int.* 32:912, 1987.
26. HOSTETTER, T.H., OLSON, J.L., RENNKE, H. & BRENNER, B.M. — Hyperfiltration in remnant nephron: a potentially adverse response to renal ablation, *Am. J. Physiol.* 241:F85, 1981.
27. ICHIKAWA, I., HOYER, J.R., SEILER, M.W. & BRENNER, B.M. — Mechanism of glomerulotubular balance in the setting of heterogeneous glomerular injury. Preservation of a close functional linkage between individual nephrons and surrounding microvasculature, *J. Clin. Invest.* 69:185, 1982.
28. JOHNSON, W.J. — Does elevated blood urea participate in the pathogenesis of the uremic syndrome? *Semin. Nephrol.* 3:265, 1983.
29. JOHNSON, W.J., HAGGE, W.W., WAGONER, R.D. & cols. — Effects of urea loading in patients with far-advanced renal failure, *Mayo Clin. Proc.* 47:21, 1972.
30. JOHNSON, H.A. & VERA ROMA, J.M. — Compensatory renal enlargement: hypertrophy vs. hyperplasia, *Am. J. Pathol.* 49:1, 1966.
31. KAUFMAN, J.M., SIEGEL, N.J. & HAYSLETT, J.P. — Functional and hemodynamic adaptation to progressive renal ablation, *Circ. Res.* 36:286, 1975.
32. KELLY, R.A. & MITCH, W.E. — Creatinine, uric acid and other nitrogenous waste products: clinical implication of the imbalance between their production and elimination in uremia, *Semin. Nephrol.* 3:286, 1983.
33. KELLY, R.A., O'HARA, D.S., MITCH, W.E., STEINMAN, T.I., GOLDSZER, R.C., SOLOMON, H.S. & SMITH, T.W. — Endogenous digitalis-like factors in hypertension and chronic renal insufficiency, *Kidney Int.* 30:723, 1986.
34. KESHAVIAH, P. & KJELLSTRAND, C.M. — Middle molecules: Do they exist? Are they toxic?, *Semin. Nephrol.* 3:295, 1983.
35. KNOCHEL, J.P. — The biochemistry of renal failure. In Eknoyan, G. & Knochel, J.P.: *The systemic consequences of renal failure*, New York, Grune & Stratton, 1984, p. 4.
36. LARANJA, C.A. — Estudo da função tireoideana basal e do eixo hipotalâmico-hipofisário na insuficiência renal crônica. Tese Pós-Graduação. Instituto de Pós-Graduação Médica Carlos Chagas, 1984.
37. LUMBERTGUL, D., BURKE, T.J., GILLUM, D.M., ALFREY, A.C., HARRIS, D.C., HAMMOND, W.S. & SCHRIER, R.W. — Phosphate depletion arrests progression of chronic renal failure independent of protein intake, *Kidney Int.* 29:658, 1986.
38. MAACK, T., JOHNSON, V., KAU, S.T., FIGUEIREDO, J. & SIGULEM, D. — Renal filtration, transport and metabolism of low-molecular-weight proteins. A review, *Kidney Int.* 16:251, 1979.
39. MASSRY, S.G. — The toxic effects of parathyroid hormone in uremia, *Semin. Nephrol.* 3:306, 1983.
40. MERRILL, J.P., LEGRAIN, M. & HOIGNE, R. — Observations on the role of urea in uremia (abstract), *Am. J. Med.* 14:519, 1953.
41. MUJAJIS, S.K., SABATINI, S. & KURTZMAN, N. — Pathophysiology of the uremic syndrome. In Brenner, B.M. & Rector Jr., F.C.: *The kidney*, 3rd Ed., Philadelphia, Saunders, 1986, p. 1587.
42. NORMAN, A.W. — Vitamin D metabolites 1,25(OH)₂D and 25(OH)₂D. In Massry, S.J. & Glasscock, R.J.: *Textbook of nephrology*, Baltimore Williams and Wilkin, 1983, vol. 2, p. 39.
43. OLIVER, J. — Architecture of the kidney in chronic Bright's disease, New York, Hoeber, 1939.
44. OSBORNE, T.B., MENDEL, L.B., PARK, E.A. & WINTER-NITZ, M.C. — Physiological effects of diets unusually rich in proteins or inorganic salts, *J. Biol. Chem.* 71:317, 1927.
45. RABKIN, R., GLASER, T. & PETERSEN, J. — Renal peptide hormone metabolism. In Blyte, W.M.: *The kidney*, Chapel Hill, National Kidney Foundation, 1983, vol. 16, p. 25.
46. RIOS, T.B. — Estudo preliminar sobre a presença de substância "digoxin-like" no plasma de pacientes em diálise crônica. Tese de Pós-Graduação. Instituto de Pós-Graduação Médica Carlos Chagas, 1987.
47. SACERDOTTI, C. — Ueber die kompensatorische hypertrophie der nieren, *Virchow's Arch. Pathol. Anat.* 146:267, 1986.
48. SAXENHOFER, H., GNÄDINGER, M.P., WEIDMANN, P., SHAW, S., SCHÖHN, D., HESS, C., UEHLINGER, D.E. & JAHN, H. — Plasma level and dialysance of atrial natriuretic peptide in terminal renal failure, *Kidney Int.* 32:554, 1987.
49. SCHMIDT, R.W., BOURGOIGNIE, J. & BRICKER, N.S. — On the adaptation in sodium excretion in chronic uremia. The effects of "proportional reduction in sodium intake", *J. Clin. Invest.* 53:1736, 1974.

50. SHIMAMURA, T. & MORRISON, A.B. — A progressive glomerulosclerosis occurring in partial five-sixths nephrectomized rats. *Am. J. Pathol.* 79:95, 1975.
51. SLATOPOLSKY, E., CALGAR, S., PENNEL, J.P., TAGGART, D.D., CANTERBURY, J.M., REISS, E. & BRICKER, N.S. — On the pathogenesis of hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency in the dog. *J. Clin. Invest.* 50:492, 1971.
52. SMITH, H.W. — *Lectures on the kidney*, Lawrence, University of Kansas, 1943, p. 3.
53. SMITH, H.W. — Metabolism of the lung-fish, *Protopterus aethiopicus*. *J. Biol. Chem.* 88:97, 1930.
54. SPITAL, A. & SPITAL, M. — Kidney donation: Reflections. *Am. J. Nephrol.* 7:49, 1987.
55. TABEL, K., LEVENSON, D.J. & BRENNER, B.M. — Early enhancement of fluid transport in rabbit proximal straight tubules after loss of contra lateral renal excretory function. *J. Clin. Invest.* 72:871, 1983.
56. TRIZNA, W., YANAGAWA, N., BAR-KHAYIM, Y., HOUSTON, B. & FINE, L.G. — Functional profile of the isolated uremic nephron. Evidence of proximal tubular "memory" in experimental renal disease. *J. Clin. Invest.* 68:760, 1981.
57. VERNEY, E.B. — The reserve forces of the kidney. *Lancet* 2:63, 1930.
58. WELT, L.G., SMITH, E.K.M. & DUNN, M.J. — Membrane transport defect. The sick cell. *Trans. Assoc. Am. Physicians* 80:217, 1967.

VACINAÇÃO CONTRA HEPATITE B EM PACIENTES PORTADORES DE INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

Clarina Takahashi
Clara Fumiko Tachibana Yoshida

INTRODUÇÃO

Desde os primórdios da terapia dialítica, os centros de hemodiálise (HD) têm sido reconhecidos como reservatórios do vírus da hepatite B (HBV) e a transmissão deste agente entre os pacientes e funcionários tem sido tema de inúmeros trabalhos desde 1965^{59, 109, 110}.

A hepatite pelo vírus B, como muitas outras infecções, acarreta maior morbidade e mortalidade entre os pacientes urêmicos, caracterizando-se pela grande tendência à cronicidade nesta população, aumentando o reservatório para potencial transmissão desse agente e ocasionando surtos da doença dentro das unidades^{97, 125, 134}.

O conhecimento progressivo sobre a disseminação do HBV dentro das unidades possibilitou o desenvolvimento de orientações para o controle da infecção⁶⁶. Muitos centros de HD reconheceram cedo a extensão e natureza do problema e instituíram as medidas profiláticas recomendadas. Hoje em dia, a maioria, senão todas as unidades de HD, testa pacientes, funcionários e o sangue a ser administrado para HBsAg, rotineiramente. Também isolam os pacientes infectados dos demais e educam os indivíduos esclarecendo sobre a epidemiologia da infecção nestes setores.

A adesão às medidas preventivas resultou em redução acentuada na taxa de ataque para hepatite B nas unidades da Inglaterra desde 1973¹⁰⁴ e nos EUA a partir de 1978⁵, sendo que a medida isolada mais importante para obtenção deste resultado foi o número crescente de centros que separavam os pacientes HBsAg positivos dos negativos⁹³.

No Brasil, contudo, em muitas unidades de HD ainda são observadas altas taxas de incidência e prevalência de infecção pelo HBV^{43, 55, 75, 85, 86, 111, 112, 113}, sendo que a transferência de pacientes para outros centros livres da infecção pode disseminar o HBV.

Os centros de HD podem transmitir o HBV quando um paciente adquire o vírus externamente, não estando por isso relacionado com a unidade em si

ou quando não adotam sistematicamente as normas de controle de infecção preconizadas ou ainda quando violam inadvertidamente as técnicas de trabalho^{3, 70}.

O propósito de minimizar a disseminação do HBV dentro das unidades e entre elas reduzindo o reservatório de pacientes infectados tornou-se potencialmente exequível com o advento e a utilização da vacina contra a hepatite B, a partir de 1981.

A observância das normas de controle de infecção pelo HBV recomendadas em unidades de HD em combinação com a vacinação dos pacientes suscetíveis pode constituir a forma ideal de prevenção da hepatite B nos pacientes com insuficiência renal crônica.

O presente trabalho discorre sobre a biologia do HBV, a resposta sorológica dos pacientes em HD, prevenção e controle da hepatite B através da vacinação e o papel do anticorpo protetor. Discute, ainda, os aspectos relevantes bem como as controvérsias e as principais dúvidas relacionadas à questão, para melhor esclarecimento dos especialistas envolvidos nos cuidados desses pacientes.

ASPECTOS PRINCIPAIS DA BIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA DO VÍRUS DA HEPATITE B

Na mesma década em que se iniciou a prática do tratamento dialítico em pacientes com insuficiência renal, Blumberg descreveu o "Antígeno Austrália", o agente causador da hepatite viral tipo B¹⁴. Esta descoberta levou a estudos de natureza física e química e à identificação de diferentes formas estruturais relacionadas ao antígeno, sendo algumas com características de vírus incompleto e pelo menos uma forma com propriedades de vírus completo, a qual se denominou vírus da hepatite B ou HBV.

Durante muitos anos, pacientes em hemodiálise, receptores potenciais de transfusões sanguíneas, apresentavam uma alta taxa de infecção pelo HBV.

Os estudos gradativos e elucidativos sobre o vírus permitiram um melhor conhecimento de sua epide-

miologia, o que possibilitou a introdução de medidas práticas na prevenção da disseminação através de sangue e seus derivados por meio de reações sorológicas de detecção deste agente infeccioso.

A partir de 1972, o Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos (CDC) iniciou a monitorização da hepatite B nestas unidades, o que culminou com a diminuição da infecção através da adoção de medidas de profilaxia e controle que serão abordadas adiante.

Em relação à biologia do HBV, identificam-se três estruturas morfológicas todas carreando o antígeno de superfície ou HBsAg, denominação atual do Antígeno Austrália.

Partículas pequenas, de 22nm, e tubulares de mesmo diâmetro e comprimento variado são consideradas produtos de excesso de síntese protéica e são partículas incompletas. A maior, de 42nm, descrita por Dane³⁶, apresenta, além do HBsAg na superfície, um cerne de 27nm contendo o genoma viral — um pequeno DNA circular e sua DNA polimerase —, além de duas estruturas antigênicas, o antígeno "core" (HBcAg) e mais internamente o antígeno "e" (HBeAg) no seu nucleocapsídeo.

Recentemente, vírus da hepatite foram descritos em marmota¹²², em pato⁸⁷ e em esquilo⁸⁴ que são semelhantes ao vírus da hepatite B humana e que constituem o novo grupo de vírus, os hepadnavírus⁸⁶.

A impossibilidade de se cultivar o vírus da hepatite B *in vitro* dificulta o estudo de sua replicação. Entretanto, Summers e Mason descreveram um mecanismo de replicação do DHV (vírus da hepatite do pato), mais tarde confirmado para HBV, que difere de qualquer outro tipo de replicação de vírus DNA.

A característica marcante é a cópia do genoma viral em RNA como intermediário de replicação, e o envolvimento de uma transcriptase reversa que lembra bem os retrovírus. Acredita-se que após a penetração do vírus no hepatócito, o DNA alcança o núcleo e ocorre a transcrição de uma das fitas para RNA através da RNA polimerase da célula. A este RNA transcrito que é "encapsulado" juntamente com a DNA polimerase e uma proteína ligada ao DNA, denomina-se pré-genoma. Através de uma transcrição reversa deste pré-genoma, sintetiza-se uma das fitas do DNA. Após esta etapa, o pré-genoma é degradado pela ação de enzimas e ocorre a duplicação da fita de DNA, cuja síntese total não é necessária para que possa receber o nucleocapsídeo. Posteriormente, o HBsAg é sintetizado ao nível do citoplasma para finalmente ser eliminado na corrente sanguínea sob a forma de vírion e formas não infecciosas, produtos de excesso de síntese de HBsAg^{13, 47, 89, 90}.

No fígado, o DNA do HBV pode existir tanto na forma replicativa livre como integrado ao genoma do hepatócito. A forma integrada tem sido demonstrada em fígados infectados cronicamente, na presença ou não de cirrose¹⁸, em casos de carcinoma hepatocelular^{20, 117} e raras vezes em hepatite aguda¹⁸. A maioria dos casos de integração de DNA ocorre em portadores de HBsAg negativos para HBeAg¹⁹,

entretanto DNA integrados também tem sido detectado em vários casos de HBsAg negativos.

A replicação viral é necessária para formação do HBcAg e HBeAg assim como a DNA polimerase, ao passo que o gene S pode ser expresso também a partir de seqüências integradas. Esta expressão do gene S sugere que seu mecanismo de regulação é diferente do de outros genes virais.

O GENE S QUE CODIFICA O HBsAg

A estrutura e a organização genética do genoma do HBV são complexas, onde se destaca a região S que codifica a proteína da superfície viral e se divide em gene S, pré-S1 e pré-S2¹³², que são importantes para o conhecimento de sua resposta anticorpo-gênica.

Sabe-se que a superfície do HBV contém proteínas, carboidratos e lipídeos sob forma de glicoproteínas ancoradas na camada dupla de lipídeos. Esta superfície contém três proteínas, a saber:

a) A principal, codificada pelo gene S, existente sob duas formas, a glicosilada (GP 27) e a não glicosilada (GP 24). O dímero destas duas moléculas de proteínas ligadas pelas pontes de bissulfato representa a unidade estrutural e caracteriza a antigenicidade do HBsAg.

b) a intermediária, codificada pela região pré-S2 e o gene S, também é uma glicoproteína presente sob duas formas: GP 33 (1 glican) e GP 36 (2 glicans). Uma seqüência de 55 aminoácidos codificados pela região pré-S2 é geralmente hidrofílica e contém um epitopo dominante, localizado na superfície do vírus^{94, 95}. Este epitopo independe das pontes de bissulfato e parece ser mais imunogênico que os epitopos da proteína principal. Considera-se a inclusão deste gene na confecção das vacinas de DNA recombinante na tentativa de melhor indução de anticorpo protetor.

O gene pré-S2 codifica ainda uma seqüência interessante que funciona como receptor para a albumina humana polimerizada^{80, 81}. As células hepáticas, por sua vez, também possuem um receptor para a albumina humana, sendo, portanto, postulado o seu papel na mediação da adsorção do HBV nos hepatócitos. Alguns autores sugerem que a albumina alterada possa atuar como uma ponte facilitando a entrada do vírion nas células hepáticas¹³¹. O anticorpo contra o receptor no vírion poderia claramente interferir e prevenir a infecção. Daí também a vantagem da incorporação do pré-S sobre as vacinas preparadas convencionalmente.

c) A grande é codificada pela região pré-S1, pré-S2 e o gene S. Está presente na forma glicosilada (GP 42) e não glicosilada (GP 39). O produto da tradução da região pré-S1 parece estar envolvido na adsorção do HBV ao hepatócito.

Estima-se que um vírion contenha 300 a 400 moléculas de proteína principal e 40 a 80 moléculas da proteína intermediária e grande⁸⁶.

A composição das partículas tubulares é idêntica ao vírion, ao passo que a composição das partículas de 22nm que compõem a vacina derivada de plasma é bastante diferente. Se o plasma é originário de um portador crônico sem replicação viral, essas partículas conterão predominantemente a proteína principal. Se, no entanto, a origem do plasma for de portador crônico em estado de replicação viral, essas partículas conterão proteína principal e intermediária na mesma proporção que o vírion, mas com uma quantidade 20 vezes menor de proteína grande. Tais dados refletem diferenças no processo de montagem dos vírions e de partículas incompletas.

Além do gene S, outros fazem parte da estrutura do genoma viral, como o C que codifica o antígeno HBc e HBe, o gene P cujo produto é a DNA polimerase e o X que codifica uma proteína cuja função é desconhecida.

É interessante ressaltar ainda o papel dos subtipos do HBV em unidade de diálise e sua importância como marcador epidemiológico. O antígeno de superfície (HBsAg) se apresenta antigênicamente complexo, possuindo pelo menos cinco subespecificidades antigênicas²⁷. Uma delas corresponderia a um antígeno grupo específico denominado "a" e mais dois pares de alelos d, y, e, w, r que são mutuamente exclusivos. Os quatro tipos assim formados adw, ayw, adr e ayr têm o seu papel epidemiológico, uma vez que a frequência dos subtipos varia em diferentes populações^{29, 48} e pode esclarecer rotas de disseminação dentro das unidades de diálise⁴³.

O antígeno HBs é encontrado na maioria dos fluidos orgânicos incluindo-se o sangue, saliva, sêmen, leite materno e ascites¹³⁸. Sua principal via de transmissão é a parenteral, seguida pelo contato sexual e a infecção geralmente ocorre por acidentes com agulhas infectadas, cortes e lesões de pele, uso comum de seringas por viciados em drogas e transfusões sanguíneas ou seus derivados não controlados. No caso de zonas endêmicas, onde há alta prevalência, ocorre o risco de transmissão de mãe para filho ainda nos primeiros meses de vida³⁸.

A estabilidade do vírus é relativamente alta, e em estudos experimentais sobre contaminação ambiental com sangue infectado durante a hemodiálise foi verificada considerável contaminação em superfícies expostas. Salpicos de sangue pouco visíveis foram comumente observados e se mostraram um evento comum durante a rotina de hemodiálise^{17, 41, 42}.

RESPOSTA SOROLÓGICA DA HEPATITE B EM PACIENTES EM DIÁLISE

ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

A insuficiência renal crônica associa-se com uma elevada incidência de infecções bacterianas⁹¹, respostas de hipersensibilidade alteradas^{10, 115} e defeitos nas respostas imunes celular e humoral. Amplas investi-

gações nesta área ainda não elucidaram totalmente essas anormalidades e os dados obtidos até o presente são controversos.

A função granulocítica encontra-se comprometida na uremia e pode contribuir para a elevada incidência de infecções bacterianas. Além disso, a ocorrência de interação complexa entre os componentes do plasma, granulócitos e certas membranas de diálise em cada sessão de tratamento desencadeia uma neutropenia transitória.

Anomalias da imunidade celular são verificadas nestes pacientes através da linfopenia frequentemente encontrada e secundária à diminuição de células T e B, embora também tenha sido sugerido um aumento na proporção de células "null"²².

A função do linfócito avaliada através da resposta blastogênica a uma variedade de mitógenos encontra-se anormal na uremia, provavelmente secundária a um efeito do estado urêmico mais do que um defeito intrínseco celular no linfócito^{69, 96, 105, 106}. Alguns trabalhos demonstraram que certas "toxinas" urêmicas (ácido guanidino succínico, metil-guanidina, fenol) seriam capazes de inibir as respostas blastogênicas dos linfócitos^{118, 133}.

Essas anormalidades na imunidade celular se refletem na clínica do paciente urêmico através de reações de hipersensibilidade diminuída a uma variedade de antígenos, tanto sob tratamento conservador^{71, 114} como em diálise^{22, 105, 115, 133}.

A incidência de anergia cutânea nos pacientes em HD pode aumentar com o tempo¹¹⁵.

Observam-se ainda nesses indivíduos a resposta hospede-hospedeiro ao enxerto, sobrevida prolongada de enxertos cutâneos e renais^{51, 108}, respostas imunes celulares anormais às infecções virais e aumento na incidência de tumores^{65, 67}.

Os efeitos da insuficiência renal sobre a imunidade humoral são menos claros. O número absoluto de linfócitos B parece reduzido¹⁰⁵, mas esta redução é revertida parcial ou totalmente pela HD⁶⁴. Em pacientes em HD, embora possam ocorrer níveis reduzidos de linfócitos B circulantes, os níveis de imunoglobulina A, G e M são normais, com exceção da IgE que está reduzida²².

A produção de anticorpos contra antígenos específicos pode ser normal ou reduzida, dependendo dos antígenos⁵¹.

RESPOSTA DO PACIENTE À INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE B

As respostas à infecção pelo HBV nos pacientes em HD demonstram uma baixa incidência de icterícia e um curso prolongado de elevação discreta nas enzimas hepáticas quando comparadas com pessoas sem insuficiência renal⁷⁸. A evolução dos eventos sorológicos nestes indivíduos geralmente segue as características típicas de uma hepatite aguda após exposição ao HBV, executando-se a antigenemia HBsAg mais duradoura e a tendência de evolução para a forma crônica evidenciada na figura 13.1^{78, 129}.

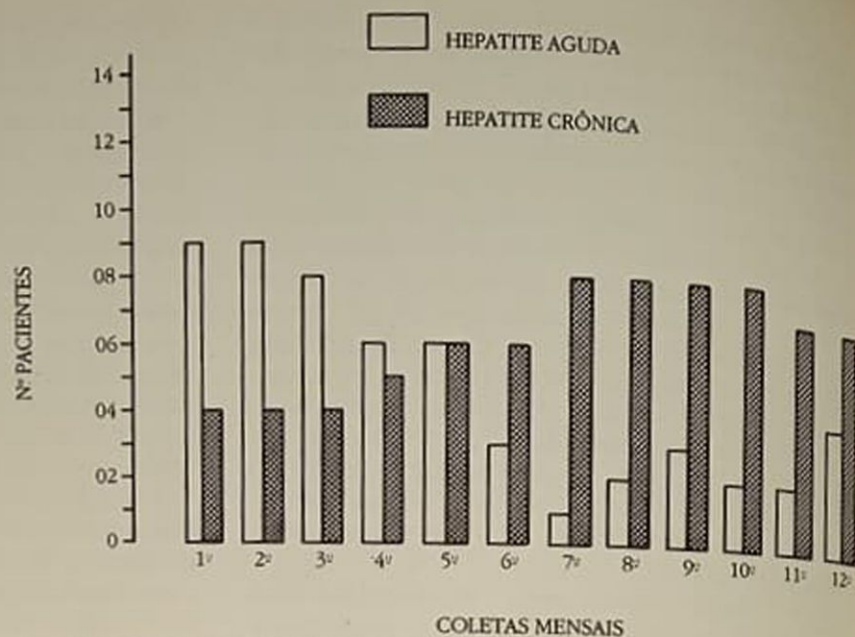


Figura 13.1 — Infecção aguda e crônica por HBV em pacientes de hemodiálise durante o período de um ano.

Um achado menos freqüente, porém, relatado é a coexistência de HBsAg e anti-HBs nos pacientes em hemodiálise^{30, 129}.

Além disso, os enfermos em HD que são HBsAg positivos têm incidência elevada de positividade para o HBsAg quando comparados com pessoas HBsAg positivas sem doença renal^{2, 124, 129}, provavelmente como reflexo da dificuldade de depuração do vírus em replicação ativa. Consta-se ainda uma capacidade reduzida de produção de anticorpos contra HBsAg nesta população¹¹⁶.

Todos esses dados sugerem que o hospedeiro, mais do que o agente, possa ser responsável pelos fatores determinantes dos achados clínicos da hepatite B, embora as diferenças na biologia celular do HBV também devam ser consideradas.

PREVENÇÃO E CONTROLE DA HEPATITE B NAS UNIDADES DE DIÁLISE

A prevenção da infecção pelo HBV nas unidades de HD deve ser baseada no conhecimento das rotas de disseminação do vírus entre os pacientes e funcionários presentes nestes locais e a estratégia deverá ser dirigida para a interferência nessas vias.

As medidas de controle enquadram-se em duas categorias:

- interrupção das rotas de transmissão entre os infectados e susceptíveis;
- imunização da população susceptível.

INTERRUPÇÃO DAS ROTAS DE TRANSMISSÃO ENTRE INFECTADOS E SUSCEPTÍVEIS

Na unidade de diálise, o sangue extracorpóreo dos pacientes infectados é a principal fonte de infecção: rupturas ocasionais de membranas dialisadoras, contaminação de luvas, pinças, instrumentos, super-

fícies do ambiente com sangue contribuem para a disseminação do HBV. Demonstrou-se que o HBsAg é capaz de contaminar superfícies de ambientes hospitalares⁷⁶ e, permanecer estável nestas superfícies por longos períodos⁴².

Em nosso meio, enfatizamos o desencadeamento de infecção ou surtos de hepatite B em unidades de HD através de falsos resultados do teste HBsAg. Este achado ocorre tanto com o paciente com um teste falso-positivo, cuja transferência para o isolamento resulta em subsequente exposição a um risco desnecessário de infecção, como também com o paciente com um teste falso-negativo que permanecendo livre na unidade poderá ser a fonte inicial para um surto nesse local. Portanto, julgamos fundamental a realização de testes HBsAg nos laboratórios fidedignos da rotina de cada unidade de HD para a admissão a este centro e para o controle mensal do paciente. É digno de menção a prática de manter uma máquina própria para pacientes recém-admitidos para tratamento, cujo teste HBsAg ainda não estiver definido, bem como o manuseio de todo o seu equipamento e o reuso deverá ser realizado nessa própria máquina¹²⁹.

Além do mais, cerca de 50% dos pacientes em programa regular necessitam de transfusões sanguíneas em algum momento de seu tratamento para controle do estado anêmico³⁴.

O programa de controle obrigatório de HBV em bancos de sangue reduziu a incidência da hepatite B associada à transfusão, que nos EUA ocorre em aproximadamente 0,4% de pessoas transfundidas.

O controle efetivo da infecção pelo HBV nas unidades de hemodiálise vem sendo atingido, como anteriormente citado, através da adoção de várias medidas, tais como: educação de pacientes e funcionários sobre os riscos e as rotas potenciais de transmissão; testes sorológicos periódicos de rotina dos pacientes e funcionários; aderência ativa à boa técnica

ca de trabalho e a prática de higiene pessoal (evitar contato direto com o sangue, esterilização, desinfecção, lavagens das mãos, etc.)¹⁰¹ e isolamento dos pacientes HBsAg positivos. Esta última medida, associada à utilização de máquinas separadas e designação de funcionários portadores de anti-HBs para o cuidado destes pacientes^{4, 103, 119}, foi demonstrada ser a mais importante para o controle de hepatite B em HD.

APLICAÇÃO DA IMUNOPROFILAXIA PASSIVA NA PREVENÇÃO DA HEPATITE B

Um outro meio de prevenção da hepatite B em unidades de HD é proporcionado pela imunoglobulina específica para hepatite B, preparada de plasmas humanos contendo altos títulos de anticorpos (HBIG).

A demonstração de que um anticorpo endógeno para o HBV teria um efeito protetor contra o desenvolvimento de antigenemia e da doença foi realizada por Hollinger durante estudos sobre doenças pós-transfusionais⁶⁵.

Resultados de ensaios sorológicos utilizando a imunoglobulina nos EUA¹²³ e na Bélgica³⁷ demonstraram um efeito protetor substancial entre indivíduos em risco de aquisição da infecção pelo HBV.

AHBIG é capaz de reduzir a incidência tanto da hepatite B, clinicamente manifesta, como da infecção subclínica (soroconversão), sugerindo que neutraliza o efeito do HBsAg introduzido parenteralmente de forma suficiente para evitar a infecção ativa.

Através da síntese de dados publicados, parece razoável utilizar a HBIG para a profilaxia pós-exposição de indivíduos que sofrem acidentes percutâneos ou exposição à mucosa com sangue contaminado por HBsAg, uma ocorrência possível entre os funcionários de hemodiálise⁸⁸.

Um estudo multicêntrico evidenciou também a supressão de hepatite B durante quatro meses após cada ciclo de tratamento com imunoglobulina na profilaxia pré-exposição entre os funcionários de HD¹⁰². A exposição tanto de funcionários como de pacientes em HD é contínua com títulos baixos de HBV e, nestes casos, a profilaxia com a imunoglobulina não é rotineiramente recomendada.

VACINAÇÃO CONTRA A HEPATITE B

O mais eficiente recurso para a imunoprofilaxia contra a hepatite B envolve a imunização ativa que teoricamente proporciona imunidade duradoura às pessoas suscetíveis.

O fundamento para a imunização ativa contra a hepatite B foi fornecido por Krugman e cols. em uma série de estudos clássicos no início da década de 70, demonstrando que o calor modificava a infectividade do HBV sem afetar a imunorreatividade do HBsAg^{73, 74}.

No passado, pensava-se que todo material HBsAg positivo fosse infectante para a hepatite B, mas foram se acumulando evidências de que isso não era verda-

deiro. Hoje em dia, sabe-se que há uma taxa de variabilidade na "infectividade" do material HBsAg positivo. Como já foi previamente citado, há três estruturas particuladas que podem ser visualizadas pelo microscópio eletrônico: formas esféricas de 22nm, formas filamentosas e partículas de Dane, de 42nm. A concentração relativa de cada uma destas formas varia consideravelmente, mas a proporção não pode ser assegurada pelo teste para HBsAg que detecta todas as três. A partícula de Dane, que é infecciosa, contudo, representa somente um pequeno percentual da população de HBsAg total¹⁶.

Vacinas mais sofisticadas, com princípios semelhantes aos de Krugman, foram desenvolvidas com partículas de HBsAg extraídas de plasma de portadores crônicos do antígeno, a partir do final da década de 70 em várias partes do mundo.

Nos estudos preliminares com essas vacinas observou-se que a imunogenicidade era equivalente à eficácia. Um outro achado importante foi de que a proteção conferida pela vacina ocorria em um prazo relativamente curto nos imunocompetentes, porém mais longo nos urêmicos. Além disso, vacina e HBIG dadas simultaneamente ou seqüencialmente não interferiam uma com a outra. Altos níveis de anti-HBs apareciam e eram mantidos após a administração de HBIG, apesar da superimposição da vacina. O anticorpo anti-HBs de longa duração persistia, apesar da presença de anti-HBs passivo no momento da vacinação.

Esta combinação entre a imunização passiva e ativa beneficia indivíduos que sofrem exposição aguda ao HBV como acidentes percutâneos ou de mucosa que ocorrem nos funcionários de HD, porque fornece uma proteção precoce através da HBIG e também duradoura proporcionada pela vacina que são suficientes para a prevenção da hepatite ao grupo exposto.

O advento da engenharia genética introduziu a era das vacinas de hepatite livres da dependência de plasma humano, tais como a de DNA recombinante, de polipeptídeos e recombinantes vetorizados, que serão abordadas mais adiante.

TIPOS DE VACINAS

ESTADO ATUAL E DESENVOLVIMENTO DE FONTES ALTERNATIVAS

A metodologia comumente utilizada na confecção de vacinas virais é através do cultivo em tecido, como as de poliomielite, sarampo, caxumba e rubéola.

As tentativas de cultivo do HBV, porém, não tiveram êxito, o que levou os pesquisadores a um desafio na produção de vacina, que pela primeira vez utilizavam plasmas humanos contendo o agente infeccioso.

Após a descoberta do HBsAg, com a determinação de que este antígeno presente em partículas esféricas de 22nm não era infeccioso e que por processos

de separação poderiam ser isoladas de partículas completas contendo DNA ou vírion¹⁶, foi possível o desenvolvimento das vacinas de primeira geração ou derivadas de plasma, uma vez que anticorpos dirigidos contra este antígeno conferiam proteção à infecção pelo HBV.

Pelo fato de a matéria-prima ser proveniente de indivíduos infectados com o vírus da hepatite B, era exigido um extremo cuidado para assegurar que o produto purificado fosse livre de qualquer agente infeccioso ou componente potencialmente prejudicial ou mesmo componentes do hospedeiro. Daí as vacinas serem submetidas a rigorosos processos de inativação que são diferentes para cada fabricante, mas sendo todas controladas através de testes de segurança em chimpanzés, únicos animais susceptíveis à infecção pelo HBV.

A origem do plasma para o processamento da vacina é de doadores assintomáticos, obtido na maioria através de plasmáfereze, sendo os subtipos de HBsAg determinados e podendo ou não apresentar HBeAg⁴⁹. Apesar do conhecimento de que plasmas contendo HBeAg também contêm partículas de HBV em grande quantidade, é passível de uso na produção de vacinas, visto que a inativação garante a segurança das mesmas. São altamente purificadas e têm sido utilizadas para imunização de milhões de pessoas em diferentes países. Todas se mostram seguras e eficazes e sem nenhuma associação com o risco de transmissão do vírus da imunodeficiência humana ou qualquer outro agente infeccioso^{39, 44, 135}.

Existem ainda as de polipeptídeos, derivados do HBsAg que consistem basicamente nos polipeptídeos GP 24 e GP 27, que foram testadas para segurança, imunogenicidade e eficácia protetora em chimpanzés. A vantagem é uma melhor definição da estrutura química, além da maior segurança de não conterem vírus completo ou proteínas do hospedeiro. Esta vacina em população de adultos jovens induziu resposta de anti-HBs em 87% dos vacinados⁶².

A metodologia de obtenção consiste na alteração da estrutura da membrana após tratamento com detergente não iônico, de tal forma a reassociar os polipeptídeos da membrana em proteínas micelares solúveis em água, através da configuração de proteínas hidrofóbicas voltadas para o interior e resíduos hidrofílicos expostos à superfície. A comparação da imunogenicidade das partículas micelares com a vacina de partículas de 22nm mostrou melhor resposta de anticorpo protetor do que as partículas intactas de 22nm em todas as doses testadas.

Outro tipo de vacina que, no futuro, provavelmente deverá substituir as derivadas de plasma é obtido pela técnica de DNA recombinante. Avanços na genética molecular permitem, hoje em dia, que genes que codificam substâncias biologicamente ativas possam ser transferidos para outros organismos e possam ser expressos sob condições controladas. Esta técnica foi utilizada para expressar HBsAg em células procarióticas (*Escherichia coli* e *Bacillus subtilis*)

e em células eucarióticas (células Hela, células COS, células CHO e particularmente importante a de levedura *Saccharomyces cerevisiae*).

As expressões de HBsAg em bactérias com o genoma inserido não deram rendimento satisfatório a nível de partículas de HBsAg, o que desanimou a sua utilização como vetores de expressão.

Em 1982, Valenzuela demonstrou que uma parte do genoma do HBV quando inserido na levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) resultava numa produção considerável de partículas esféricas semelhantes às isoladas de plasma humano¹³⁷. Tais partículas não eram liberadas ao meio de cultura, sendo necessária a ruptura das células de levedura por homogenização ou saponificação. Quando isoladas, eram esféricas não glicosiladas, diferentes das esféricas glicosiladas de plasma, mas eram, no entanto, imunogênicas em camundongos, cobaias e coelhos^{60, 82}. Testes em chimpanzés demonstraram a segurança da vacina recombinante, além de uma boa resposta imunogênica, tornando-a uma boa candidata à substituição futura das vacinas derivadas de plasma.

Atualmente, existem duas vacinas recombinantes disponíveis no mercado: Recombivax HB-MSD e Engerix-B (SK & F), que induzem anticorpos contra o determinante "a". Sete a oito meses após a terceira dose alcança-se a resposta anti-a em 97% dos vacinados^{44, 50}.

Os anticorpos anti-HBs induzidos pelas vacinas derivadas de plasma e de DNA recombinante apresentam semelhança na força de ligação com o HBsAg. Além disso, os anticorpos derivados da resposta às vacinas de DNA recombinante competem nos sítios de HBsAg reconhecidos por anticorpos induzidos na resposta à infecção natural ou a imunizações com vacinas derivadas de plasma.

Proteção cruzada por subtipos diferentes foi observada em chimpanzés. Estes animais vacinados com subtipo adw foram desafiados com adr e adw e observou-se uma sólida proteção contra o vírus com todos os marcadores sorológicos e histopatológicos negativos. A proteção é explicada pela presença de determinante antigênico comum "a", que está presente em todos os subtipos e que é suficiente para proteger contra todos os subtipos como foi confirmado em estudos clínicos nos quais a resposta de HBsAg/ad protegeu os funcionários contra exposição de HBsAg/ay¹²⁶.

É reconhecido que o HBsAg, sozinho, é seguro e eficaz na indução de anticorpos neutralizantes, entretanto 55 aminoácidos codificados na porção imediatamente anterior ao gene S (pré-S2) e uma porção adicional de 108 aminoácidos que compõem a pré-S1, aumentam a imunogenicidade do HBsAg. Além disso, a imunidade à infecção pelo HBV pode ser dada pela região pré-S, independente do HBsAg.

Mesmo assim a adição de produtos do gene S nas vacinas de hepatite B deve ser feita cautelosamente após a verificação em ensaios pré-clínicos e clínicos que esta introdução não altera o estado de segurança e a eficácia das vacinas⁵⁰.

Estudos de imunogenicidade em camundongos e macaco verde da África mostraram que vacinas derivadas de levedura pré-S2 + S apresentavam uma cinética de resposta mais rápida e com títulos mais elevados do que a anti-S. Os resultados sugerem que as pré-S2 + S podem ser úteis na capacidade de indução de um segundo tipo de resposta paralela ao anti-S. Entretanto, extensivos estudos clínicos em humanos serão necessários para a aprovação destas vacinas⁴⁰.

Vacinas vivas potenciais, usando o vírus de vacina recombinante, foram obtidas não só para hepatite B, como também para *Herpes simplex*, raiva e outros vírus. Parte do genoma do HBV é inserido ao DNA da vacina e o HBsAg pelo recombinante é similar ou idêntico na composição dos polipeptídeos e antigenicidade ao material obtido de portadores da hepatite B.

O vírus da vacina contendo o gene para HBV foi utilizado para vacinar coelhos, resultando em típicas lesões de pele causada pela vacina e altos títulos de anti-HBs circulantes.

Em chimpanzés vacinados observou-se uma resposta secundária quando desafiado com HBV de subtipo heterólogo, apesar de uma infecção inaparente verificada pela soroconversão para anti-HBc⁴¹. As vantagens da vacina híbrida de vacina seriam o baixo custo, fácil administração, estabilidade, longa vida e o uso possível de antígenos polivalentes. As reações adversas conhecidas com a vacina de vírus vacina estão bem documentadas e sua incidência e severidade precisam ser cuidadosamente pesadas contra as reações descritas com outras de DNA recombinante.

Outra possibilidade de se fazer vacinas contra hepatite B é através da síntese química⁴², conforme já utilizada para o vírus do mosaico do tabaco⁷ e vírus da influenza A⁹². A estratégia de produção do material sintético compõe-se de etapas sucessivas, quais sejam análise da seqüência de aminoácidos do produto do gene S, análise computadorizada para localização dos pontos de maior conteúdo hidrofílico, síntese da seqüência selecionada e análise das propriedades imunogênicas do fragmento sintetizado tanto diretamente como acoplada a proteínas carreadoras.

Essas vacinas constituem um grande avanço na tecnologia de obtenção nas de segunda geração, aguardando para o futuro próximo a sua utilização em substituição às derivadas de plasma humano.

EVOLUÇÃO DOS CONHECIMENTOS E APLICAÇÃO DAS VACINAS DERIVADAS DE PLASMA EM HEMODIÁLISE

As prioridades para a imunização contra a hepatite B são variáveis de acordo com a região ou país. Os padrões epidemiológicos, fatores sócio-econômicos, práticas culturais e sexuais, além do meio am-

biante são fatores que determinam esta exigência. Com base nestes argumentos, acredita-se que a imunização contra a hepatite B para profilaxia pré-exposição seja recomendada no Brasil para os seguintes grupos:

1. profissionais de saúde que trabalham em contato com sangue ou exposições percutâneas;
2. receptores frequentes de derivados sanguíneos;
3. contatos sexuais ou domiciliares de indivíduos portadores de HBsAg;
4. populações especiais sob risco;
5. pacientes em programa de hemodiálise ou insuficiência renal crônica que irão se submeter à hemodiálise ou transplante renal.

Para a profilaxia pós-exposição, a vacinação deve estar voltada para:

1. recém-nato de mães portadoras de HBsAg;
2. profissionais de saúde que sofrem acidentes percutâneos com sangue infectado.

No que diz respeito à área de nefrologia, deve-se indicar a vacina contra HBV não só aos pacientes em HD que têm como fatores de riscos a unidade que alberga pacientes infectados e as transfusões sanguíneas, como profissionais de saúde que mantêm contato freqüente com sangue ou agulhas. Devem-se considerar também os parceiros sexuais e contatos domiciliares íntimos de indivíduos HBsAg positivos presentes nestas unidades e as eventuais crianças nascidas de mães HBsAg positivas, no caso, funcionárias ou raramente pacientes em HD. Para a última situação, a profilaxia ideal seria a combinação de imunoglobulina específica e vacina, principalmente, se a mãe for HBeAg positiva.

Os três tipos de vacinas derivadas de plasma humano e de uso disseminado são a MSD (Merck, Sharp & Dohme, EUA), do Instituto Pasteur (França) e a CLB (Holanda) que diferem no processamento, no conteúdo de HBsAg, na imunogenicidade e na eficácia. Todas já foram amplamente utilizadas em unidades de HD no mundo e em nosso meio e, portanto, a nossa discussão será baseada na experiência mundial com as três vacinas e na nossa própria.

A vacina MSD licenciada nos EUA é uma suspensão de partículas de HBsAg de 22nm, extraída de plasma humano, purificada e inativada pela combinação de procedimentos biofísicos e bioquímicos e absorvidas em alumínio. A inativação é um processo de três passos que utiliza uréia 8 molar, pepsina em pH 2,0 e formalina 1:4.000. Foi aprovada para uso pelas autoridades americanas em 1982 para profilaxia pré-exposição de pessoas ao risco de contrair a hepatite B. Os resultados preliminares desta vacina em homossexuais, que constituem um grupo de risco para a hepatite B, evidenciaram desenvolvimento de anticorpos protetores em mais de 90%. Além disso, a avaliação da sua eficácia neste grupo demonstrou 80 a 95% de capacidade de prevenção da infecção ou hepatite pelo HBV entre os susceptíveis^{43, 127}.

A mesma vacina utilizada em funcionários de hemodiálise apresentou resposta de anti-HBs em 96 a 97%, com uma eficácia protetora maior do que 90%¹²⁶, confirmando a profilaxia para infecção pelo HBV neste grupo. Os efeitos colaterais foram mínimos e consistiram de dor discreta e transitória no local da injeção e náusea, com maior frequência. A imunogenicidade e a eficácia foram observadas com o uso de 20mcg de HBsAg, que é a dose aprovada para adultos hígidos. Não foi observado nenhum caso de hepatite B no grupo vacinado, embora fossem documentados raros casos de soroconversão para anti-HBc, sempre com presença de anti-HBs antecedendo este fenômeno. Este dado é sugestivo que o anti-HBs induzido pela vacina protege contra a hepatite B, mesmo quando for incapaz de prevenir a infecção pelo HBV.

No caso de gestantes vacinadas, ou que ficaram grávidas até seis meses após a vacinação, não foram observados efeitos colaterais sobre os fetos, apesar do pequeno número de mulheres acompanhadas para assegurar o resultado com precisão.

Em relação aos pacientes em HD foi desenvolvido um estudo multicêntrico nos EUA compreendendo 1.311 pacientes para a avaliação da imunogenicidade e eficácia da vacina americana utilizando-se uma dose de 40mcg de HBsAg. Semelhante aos funcionários, não apresentaram efeitos colaterais, exceto dor no sítio de aplicação e temperatura maior do que 37,8°C.

Anticorpos anti-HBs foram detectados em 55,5% dos pacientes após a primeira dose e 62,8% após a de reforço. Utilizando-se o critério da resposta vacinal como anti-HBs maior ou igual a 10 A/N ou SRU (contagem de radiação da amostra por minuto/contagem da radiação do controle negativo por minuto) em três ou mais amostras sequenciais, observou-se que 50,3% dos pacientes em HD responderam à vacina com títulos protetores. Observou-se, portanto, uma taxa de resposta e níveis de anticorpos muito baixos, comparados com funcionários de HD, além do que se observou eficácia protetora da vacina contra a infecção pelo HBV e, finalmente, a hepatite B ocorreu até mesmo em pacientes com anticorpos induzidos pela vacina. Através da análise destes resultados (desanimadores), nestas condições, os autores questionaram se poderia ter um nível de eficácia que não foram capazes de detectar (erro do tipo II)⁴⁶ ou se realmente não seria capaz de proteger os pacientes em HD¹²⁰.

Aproximadamente, na mesma época em que a vacina americana foi introduzida, no Centro de Desenvolvimento e Produção do Instituto Pasteur, na França, também foi preparado um derivado de plasma pelo método de Barin e cols.⁹ que preencheu as especificações exigidas pelo Laboratório Nacional de Saúde da França¹.

Foi preparada através dos seguintes passos sucessivos: eliminação de imunocomplexos, concentração e purificação de HBsAg pela centrifugação zonal e tratamento do HBsAg pela formalina na concen-

tração de 1/10.000 por 48 horas a 30°C, sem nenhum tratamento adicional capaz de modificar o estado nativo do antígeno. A quantidade de HBsAg contida em uma dose padronizada de 1ml é de 5mcg, absorvida em hidróxido de alumínio como adjuvante. Após o cumprimento das exigências do órgão fiscalizador, quanto à potência e segurança, foi aprovada para uso em meados de 1981.

A vacina foi utilizada em 184 funcionários de HD¹²¹ com efeitos colaterais mínimos, como dor no braço, eritema e induração do sítio de injeção. Na avaliação da resposta vacinal, utilizou-se a medida em milIU/ml, considerando-se uma curva padrão de imunoglobulina específica, cujos valores em mIU/ml se aproximaram quando em títulos baixos dos valores em A/N ou SRU calculados nas respostas à vacina americana⁶¹. Considerava-se alta resposta quando se observava no mínimo três amostras com títulos de anti-HBs maiores ou iguais a 50mIU/ml e baixa resposta quando se obtinham pelo menos cinco amostras sucessivas com títulos mantidos de anti-HBs entre 10 e 50mIU/ml³¹. Neste estudo, cerca de 94% preencheram os critérios de resposta vacinal positiva, sendo 86% com alta resposta.

O estudo da cinética da resposta vacinal demonstrou que títulos de anti-HBs maiores ou iguais a 10mIU/ml foram obtidos após a primeira, segunda e terceira injeção em respectivamente 18, 66 e 94% dos vacinados. Não se evidenciou nenhuma infecção pelo HBV nos indivíduos vacinados, ficando, desta forma, estabelecida sua eficácia.

Quando a mesma vacina foi testada em pacientes das unidades de HD da França³², onde são observadas as mais elevadas incidências de infecção pelo HBV¹²⁸, evidenciou-se uma redução significativa destas infecções nos vacinados, estabelecendo-se sua eficácia nesta população. Contudo, seu efeito protetor não foi tão satisfatório como nos funcionários³³. Adotando-se o mesmo critério para definição de imunidade utilizado para os funcionários, apenas 60% dos pacientes apresentaram títulos de anticorpos anti-HBs maiores ou iguais a 10mIU/ml em cinco amostras sucessivas, sendo que 62% apresentaram títulos de anticorpos maiores ou iguais a 50mIU/ml em pelo menos três amostras sucessivas de sangue. Decorridos quatro meses após a primeira dose da vacina, o valor médio do anticorpo anti-HBs foi de 121 ± 64 mIU/ml nestes pacientes. Foi observada ainda uma melhor resposta nos pacientes em HD com idade inferior a 50 anos.

Apesar da baixa taxa de indução de anticorpos, a vacina Pasteur foi eficaz nos pacientes em HD, entusiasmando os pesquisadores clínicos a tentar outros protocolos de vacinação a fim de se obter uma melhor resposta de anticorpos nesta população.

Outra preparada de plasma humano, porém, através do processamento diferente das citadas anteriormente, é a produzida no Laboratório Central do Serviço de Transfusão de Sangue da Cruz Vermelha Holandesa (CLB). O plasma humano contendo HBsAg

é submetido a dois ciclos de inativação pelo calor a 101-104,5°C/90 segundos e adsorção em fosfato de alumínio em 10 horas a 65°C. Seu controle de qualidade preenchia as especificações da Organização Mundial de Saúde, sendo liberada para comercialização em 1984. Esta vacina contendo 3mcg de HBsAg por dose (CLB-3) foi administrada a funcionários de HD em três doses com intervalos de um mês³⁷. Os efeitos colaterais foram discretos como aqueles observados com as outras vacinas citadas anteriormente e limitados, com poucas exceções, à dor e edema ocasional no sítio de injeção com duração de um a três dias. Ao término do estudo foram observadas seis infecções pelo HBV no grupo placebo e duas no grupo vacinado. A resposta foi definida como aquisição de anti-HBs ativamente com níveis 10mUI/ml em pelo menos três amostras sequenciais de sangue.

Nos funcionários de HD o anticorpo anti-HBs apresentou-se após o primeiro mês em 16%; após dois meses, em 77% e após três meses, em 91% dos vacinados. A soroconversão máxima (94%) foi observada dois meses após a terceira injeção. Aos dezesseis meses ainda se detectou o anti-HBs em 87% daqueles que responderam com produção de anticorpos. Os níveis de anti-HBs atingiram o máximo por volta dos três meses e então decresciam lentamente.

A mesma vacina aplicada na população submetida à HD com uma dose adicional no quinto mês evidenciou uma taxa de eficácia protetora de 78% contra todas as infecções pelo HBV³⁸. Nesses indivíduos, utilizando-se o mesmo critério de resposta vacinal dos funcionários, a resposta anti-HBs após o primeiro mês foi de 2%; após dois meses, foi de 27%; após três meses, de 54% e após cinco meses, de 59%. Um mês após a quarta dose a soroconversão máxima de 75% foi atingida.

Os resultados demonstraram que quatro doses de vacina de hepatite B inativada pelo calor administrada em doses baixas de 3mcg foram capazes de proteger os pacientes de HD da infecção pelo HBV, assim como três doses fornecidas aos funcionários dos mesmos locais.

AVALIAÇÃO COMPARATIVA ENTRE AS PRINCIPAIS VACINAS APLICADAS EM HEMODIÁLISE

A técnica utilizada para triagem de anticorpos anti-HBs nos dois estudos foi a de radioimunoensaio (RIE), cujas taxas de resposta vacinal podem ser consideradas até certo ponto semelhantes. Naturalmente, estes resultados não são fáceis de se comparar por causa de diferenças próprias das populações estudadas, esquema de vacinação, antigenicidade e preparo das vacinas, bem como os critérios para a avaliação da resposta anti-HBs.

Para os funcionários em HD, tanto no estudo americano como no francês, as vacinas parecem seguras, imunogênicas e eficazes (Tabela 13.1). Nos centros participantes do estudo americano, a taxa de ataque para a infecção pelo HBV variou de zero a 36% e o argumento de que as pessoas em unidades de diálise sem nenhum caso de infecção estariam, na verdade, sob um risco desprezível de aquisição da mesma e não necessitariam de proteção da vacina, não é mais aceito. Isso decorre da mobilidade dos pacientes entre diversos centros de diálise e a tendência para aumentar o número de transfusões para preparo de transplante renal³⁹, que a qualquer momento podem introduzir o HBV nas unidades não infectadas⁶. Portanto, funcionários da maioria das unidades de HD devem ser considerados sob risco para HBV independente da experiência de seu centro de HD com esta infecção.

As respostas de anti-HBs observadas após três doses da vacina Pasteur (5mcg) e MSD (40mcg) em pacientes de HD estão representadas na tabela 13.2, para efeito de comparação com os dados obtidos com a CLB-3.

Os resultados com a vacina MSD não foram satisfatórios. Como a indução de anticorpos anti-HBs em resposta à vacina, outros anticorpos ou a imunidade celular poderiam ser essenciais para a proteção contra a infecção pelo HBV. A MSD pode ter falhado na indução de tais respostas protetoras nos pacientes renais que são imunodeprimidos, resultando na sua ineficácia nesta população, mesmo com uma resposta anti-HBs.

Tabela 13.1 — Imunogenicidade e eficácia das vacinas de hepatite B derivadas de plasma nos funcionários de hemodiálise.

Vacina (Referência)	Nº estudado	Dose	Anti-HBs	
			Positividade %	Eficácia*
PASTEUR ³⁴ (França)	354	5mcg x 3	94	Sim
MSD ¹²⁶ (EUA)	865	20mcg x 3	96	Sim
CLB-3 ³⁷ (Holanda)	152	3mcg x 3	94	Sim

* Maior ou igual a 10mUI/ml ou 10 A/N ou SRU.

Tabela 13.2 — Imunogenicidade e eficácia das vacinas de hepatite B derivadas de plasma nos pacientes de hemodiálise.

Vacina (Referência)	Nº estudado	Dose	Anti-HBs	
			Positividade %	Eficácia*
PASTEUR ^{11, 31}	138	5mcg x 3	60	
	76	5mcg x 4	70	Sim
MSD ¹²⁰	1311	40mcg x 3	50	Sim
CLB-3 ³⁷	401	3mcg x 4	75	Não Sim

* Maior ou igual a 10mUI/ml ou 10 A/N ou SRU.

Tabela 13.3 — Correlação entre os títulos de anti-HBs 1 mês após a última dose e a eficácia protetora das vacinas contra a hepatite B derivadas de plasma nos pacientes de unidades de hemodiálise com diferentes taxas de ataque para HBV.

Vacina (Referência)	Títulos de anti-HBs (média geométrica) mUI/ml	Eficácia* (%)	Taxa de ataque de HBV nas unidades de HD (%)
PASTEUR ³¹	800	53	45
MSD ¹²⁰	139	0	2,6
CLB-3 ³⁷	222	78	25

* Eficácia = taxa de ataque de infecção HBV no grupo vacinado — grupo-placebo/grupo-placebo.

A francesa, e holandesa apesar da menor taxa de indução de anticorpos, foi capaz de conferir proteção aos pacientes em HD às infecções pelo HBV.

Através desses resultados é possível verificar que diferentes formas de produção de vacinas para hepatite B derivadas de plasma humano apresentam diferentes potências nos seres humanos. Com o mesmo conteúdo aparente de HBsAg, os resultados discrepantes em relação à eficácia protetora da vacina devem ser conseqüentes à qualidade, mais do que a quantidade de anticorpos produzidos.

A falha na eficácia da vacina MSD nos pacientes em HD pode ter sido em parte devido à baixa incidência de infecção pelo HBV nos centros de HD que participaram do estudo nos EUA, cuja incidência anual no grupo placebo foi de apenas 2,6%, comparada com 25% no estudo da CLB e 45% com a vacina Pasteur (Tabela 13.3). Entretanto, a observação durante um período de dois anos após a vacinação com a MSD demonstrou que o número de casos de infecção pelo HBV, hepatite B e antigenemia crônica com HBsAg foram virtualmente idênticos entre os receptores de vacina e do placebo. Além disso, alguns pacientes em HD, que responderam à vacina, tornaram-se HBsAg positivos e desenvolveram hepatite clínica¹²⁰.

EXPERIÊNCIA DA APLICAÇÃO DE VACINAS DERIVADAS DE PLASMA EM CENTROS DE DIÁLISE DO RIO DE JANEIRO

Desde 1982, quando as primeiras vacinas contra a hepatite B surgiram no mercado brasileiro, a preocupação da sua utilização como medida de profilaxia

de infecção pelo HBV nos centros de diálise fez com que apesar dos custos elevados iniciássemos um programa de vacinação em pacientes e funcionários¹³⁹.

A vacina francesa (Hevac-B) foi utilizada num grupo de 20 pacientes em programa regular de hemodiálise, sendo 8 crianças e 12 adultos, além de 26 funcionários. Os critérios para a admissão no estudo incluíram a ausência dos seguintes marcadores sorológicos da hepatite B: HBsAg, anti-HBc e anti-HBs.

Cada funcionário recebeu três injeções em intervalos mensais, num total de 15mcg, e pacientes receberam quatro doses, com esquema semelhante às três primeiras doses dos funcionários e última dose dois meses após a terceira, conforme as especificações do fabricante. O acompanhamento da resposta vacinal foi feito até o sexto mês da vacinação, medindo-se a resposta de anti-HBs por radioensaio (RIE) em mUI/ml, utilizando-se uma curva padrão de imunoglobulina específica para a hepatite B.

A resposta à vacina nos funcionários foi de 80,7% após três meses, alcançando 88,4% no sexto mês de avaliação, comparável àquela obtida pelo grupo de Crosnier e cols.³⁵, que encontrou 94% de resposta, utilizando um protocolo semelhante. Da mesma forma, 62,5 e 87,5% dos pacientes pediátricos desenvolveram anticorpos à vacina após três e seis meses respectivamente, enquanto em pacientes adultos a resposta de 75% após três meses manteve-se estável até avaliação do sexto mês de estudo.

Tais respostas em pacientes em hemodiálise foram maiores do que a obtida por Crosnier e cols.³⁴ que encontraram somente 60% de soroconversão.

A boa resposta obtida em crianças provavelmente foi ocasionada pela administração de 20mcg de antígenos HBsAg para indivíduos com peso corporal médio em torno de 20kg, comparada com a mesma dose de adultos e 15mcg nos funcionários, com pesos corporais acima de 50kg.

Considerando-se a resposta de 10mUI/ml como título eficaz na proteção contra a infecção pelo HBV, 78% dos funcionários, 87,5% das crianças e 75% dos pacientes adultos incluíram-se nesta categoria. Os resultados das diferentes intensidades de resposta anti-HBs estão demonstrados na figura 13.2.

Nos funcionários e pacientes pediátricos, 38,5 e 50% tiveram respostas com níveis altos, superiores a 500mUI/ml. Adultos em HD responderam com mais de 1.000mUI/ml em 33,3% e a grande maioria (41,6%) apresentou resposta entre 11 e 500mUI/ml. Um ano após a última foi administrada uma dose de reforço em todos que responderam à vacina.

Apesar do pequeno número de pacientes e funcionários vacinados, essa boa resposta alcançada com a vacina francesa, nas doses preconizadas pelo fabricante entusiasmou-nos na utilização desse recurso no controle da infecção pelo HBV em centros de diálise.

A avaliação da resposta após cinco anos de vacinação realizada com o intuito de verificar a persistência de anticorpos após este período no grupo estudado evidenciou 90 e 76,4% de soroconversão mantida em funcionários e pacientes, respectivamente. Neste período de cinco anos, não observamos nenhum evento HBV nos indivíduos vacinados, sendo a taxa de ataque global da unidade de 2% no período.

Outra experiência com vacinação em hemodiálise foi através de um estudo multicêntrico do qual participaram 59 pacientes de HD e 20 funcionários¹⁴⁰. A vacina utilizada foi a holandesa (CLB-3) com dosagem de 3mcg por dose e aplicada em três doses com intervalos mensais em funcionários e uma quarta adicional administrada a pacientes no quinto mês de vacinação. A resposta vacinal foi acompanhada durante o período de um ano e o nível de anti-HBs foi expresso em SRU ou A/N, considerando a contagem de radioatividade por minuto da amostra sobre a contagem do controle negativo.

Valores de anti-HBs acima de 2,1 SRU em pelo menos duas amostras seqüenciais foram considerados soroconversão.

A intensidade da resposta foi avaliada como resposta baixa entre 2,1 e 9,9 SRU; resposta média entre

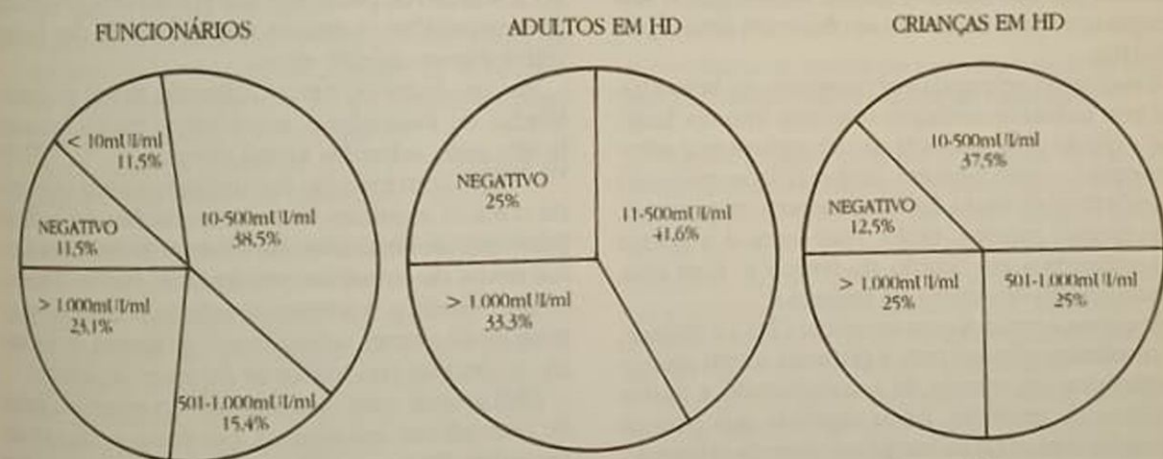


Figura 13.2 — Resposta à vacina da hepatite B (Hevac-B) em pacientes e funcionários de hemodiálise.

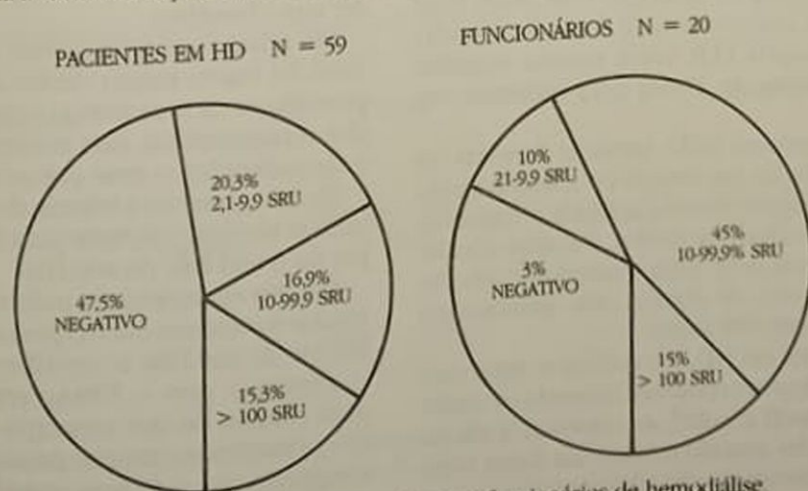


Figura 13.3 — Resposta à vacina da hepatite B (CLB-3) em pacientes e funcionários de hemodiálise.

10 e 99,9 SRU e resposta alta igual ou maior do que 100 SRU.

A soroconversão para anti-HBs foi observada em 52,5% dos pacientes e 70% dos funcionários. Considerando-se somente os indivíduos que responderam à vacina, a intensidade da resposta em pacientes foi de 38,7% com resposta baixa; 32,2% com média e 29% com alta, enquanto em funcionários estes valores foram 14,3, 64,3 e 21,4%, respectivamente (Fig. 13.3). Outros estudos com esta mesma vacina aplicada em pacientes mostraram variação de resposta de 60 a 88%. Em funcionários, Desmyter e cols. comprovaram até 100% de soroconversão, utilizando a mesma vacina^{17, 31}.

Não está claro se esta resposta baixa encontrada em nosso estudo possa ser atribuída a diferenças na potência das vacinas (variação dos lotes, degradação durante o transporte) ou à própria resposta do hospedeiro.

Foi importante a verificação de um caso de infecção pelo HBV num paciente que tinha anticorpo pós-vacinal, porém, em baixa concentração, menor do que 9,9 SRU, demonstrando que a quantificação do anticorpo é um fator importante na definição da proteção à infecção. Outro caso de infecção ocorreu em um funcionário, porém, que não havia respondido à vacinação. Neste caso, a antigenemia HBsAg persistiu por seis meses e quatro meses após o seu desaparecimento ainda não se observam anticorpos anti-HBs.

A vacinação reforçada em pacientes em hemodiálise tem induzido melhores respostas imunes, tanto que a quarta dose aplicada não só aumentou a soroconversão, como também proporcionou aumento considerável do título. Este é um aspecto importante, pois quanto maior o título, mais lenta é a queda dos anticorpos em função do tempo e, com isso, a manutenção dos níveis de proteção¹².

Em nossos estudos com as vacinas CLB-3 e Pasteur, os resultados obtidos com a primeira foram menos satisfatórios em termos de soroconversão e títulos mínimos de proteção. Ficou sugerido que para os vacinados com a CLB de 3mcg é recomendável uma dose de reforço após um ano, como ocorre com a francesa ou um esquema de vacinação com doses mais elevadas como o utilizado pela MSD (dose dobrada) ou mesmo a própria CLB, cujos estudos recentes incluem uma vacina de 27mcg para pacientes em HD.

Quanto à americana MSD, também derivada de plasma, os resultados em termos de soroconversão têm sido promissores quando aplicada a funcionários. De 110 indivíduos vacinados, a análise sorológica após a segunda dose, num esquema de três doses (0, 1 e 6 meses), de 20mcg cada, demonstrou resposta vacinal em 87% deles.

Já para pacientes em HD, os resultados desta vacina apresentam algumas ressalvas. Segundo os dados obtidos por Aronoff e cols.⁸, as respostas à vacina não são diminuídas quando metade das doses recomendadas pelo fabricante são administradas aos pa-

cientes. Entretanto, nosso resultado obtido com 30 pacientes foi de 6,6%, muito aquém do esperado com a utilização da dose dobrada. Quando a mesma vacina foi aplicada na dose recomendada, observou-se 52% de soroconversão em 30 pacientes hemodialisados (Menezes, comunicação pessoal).

Novos estudos com outras vacinas, inclusive de segunda geração, estão sendo programados para melhor conhecimento da resposta imune dos pacientes em HD e adequação de um esquema de proteção que fosse custo-efetiva e eliminasse ao máximo os riscos de infecção pelo HBV.

METODOLOGIA DA APLICAÇÃO DA VACINA CONTRA HEPATITE B EM HEMODIÁLISE

Testes de seleção para vacinação

A decisão para selecionar os candidatos à vacina depende de três variáveis: os custos da vacinação e do teste para avaliar a susceptibilidade individual e a prevalência de marcadores sorológicos para HBV na população alvo.

Se a prevalência para marcadores sorológicos de HBV no grupo que vai ser vacinado é elevada, o teste de seleção para vacinação é geralmente custo-benéfico²⁴. Baseado nestes dados, será vantajoso fazer a seleção de pacientes que já estão em programa de hemodiálise, a menos que os custos dos testes sejam extremamente altos.

Nas unidades de hemodiálise do Brasil as prevalências de marcadores sorológicos para a hepatite B têm sido relatadas como elevadas^{43, 55, 75, 85, 86, 111, 112, 115}, com exceção das unidades novas que desde o início seguiram as recomendações específicas para controle desta infecção e nunca evidenciaram casos novos ou surtos em seu interior. Para as últimas, o custo-benéfico dos testes de seleção poderá ser marginal ou não trazer vantagem e o programa de vacinação poderá ou não utilizar-se de testes de seleção.

Para grupos com uma prevalência esperada baixa de marcadores sorológicos, tais como profissionais de saúde de hemodiálise que estão iniciando sua carreira nessa área, o teste de seleção poderá não ser custo-benéfico.

Em relação aos profissionais de saúde que trabalham há muito tempo dentro destes ambientes, a prevalência varia de acordo com a adesão aos cuidados recomendados, mas geralmente é elevada¹²⁹ e é custo-benéfico o teste pré-vacinação.

No que concerne à seleção de rotina, é necessário utilizar somente um teste para pesquisa de anticorpo, ou o anti-HBc ou anti-HBs.

Estudos em indivíduos politransfundidos não dialisados e pacientes em HD para a avaliação de prevalências de anti-HBc e anti-HBs demonstraram que o anticorpo para o HBsAg era significativamente mais comum do que anticorpo para antígeno core nos primeiros e o inverso para os últimos. Portanto, é sugerido que seria mais custo-benéfico selecionar os politransfundidos sem doença renal através do

anti-HBs e os pacientes em HD através do anti-HBc 100. Isso está de acordo com a orientação do CDC que para os grupos com altas taxas de portadores de HBV o teste preferido, geralmente, é o anti-HBc para evitar a vacinação desnecessária dos portadores.

Para a seleção pré-vacinação de funcionários, o marcador para HBV poderá ser o anti-HBs ou anti-HBc. Caso seja escolhido o teste anti-HBs através de radioimunoensaio (RIE), uma amostra mínima de 10 SRU deve ser utilizada para designação de imunidade. Se o teste de enzima imunoensaio (EIA) for utilizado, o positivo recomendado pelo fabricante é satisfatório²⁴.

Esquemas de vacinação

Com base nas experiências preliminares, os esquemas de vacinação para os funcionários e pacientes de HD foram instituídos pelos fabricantes das vacinas derivadas de plasma (Esquema 13.1).

Para funcionários, as vacinas devem ser administradas em série de três doses, segundo indicações dos fabricantes:

- Vacina do Instituto Pasteur na dose de 5mcg deve ser administrada no período de três meses, em intervalos mensais, com uma dose de reforço um ano após a última aplicação.
- Vacina MSD na dose de 20mcg deve ser fornecida em período de seis meses. A segunda dose deve ser administrada um mês após a primeira e a terceira, cinco meses após a segunda.
- Vacina CLB nas doses de 3 ou 27mcg deve ser dada em três doses em intervalos mensais.

Para os pacientes utilizam-se esquemas reforçados ou com doses totais aumentadas:

- Vacina do Instituto Pasteur na dose de 5mcg é administrada em três aplicações com intervalos mensais e a quarta dois meses após a terceira. Recomenda-se, ainda, uma dose de reforço 10 meses após a última inoculação.

- Vacina MSD deve ser administrada em duas doses de 20mcg, uma em cada braço, nos mesmos intervalos estabelecidos para os funcionários.
- Vacina CLB de 3 ou 27mcg deve ser dada em quatro doses, sendo três em intervalos mensais e a última três meses após a terceira dose.

As vacinas de DNA recombinante da MSD devem ser fornecidas para os funcionários em esquema semelhante ao observado para a vacina derivada de plasma, porém, com dose de 10mcg. Esta mesma vacina é recomendada na dose de 40mcg para os pacientes, idêntica derivada de plasma. Dada a dificuldade da aplicação do volume equivalente a 4 x 10mcg, está sendo formulada uma preparação especial para esta finalidade (40mcg de proteína de HBsAg/ml adsorvida em 0,5mg de hidróxido de alumínio).

As derivadas de plasma e de DNA recombinante devem ser administradas intramuscularmente, com exceção da francesa que também poderá ser administrada através da via subcutânea.

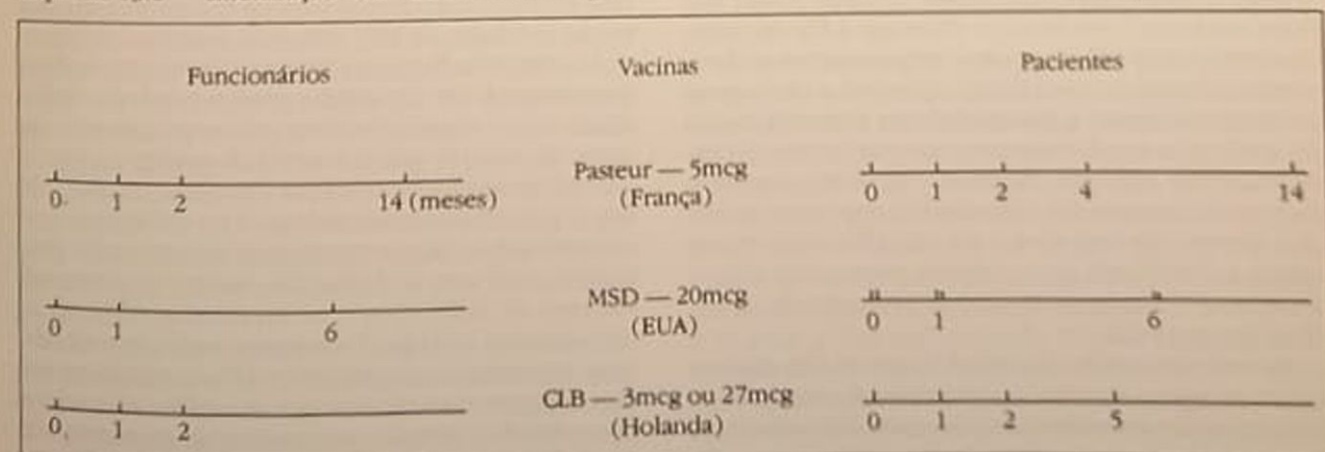
Tanto as vacinas derivadas de plasma quanto as de DNA recombinante devem ser administradas em adultos e crianças maiores no músculo deltóide e nos neonatos ou infantes no músculo ântero-lateral da coxa.

Persistência do anticorpo anti-HBs após a vacinação em pacientes e funcionários de hemodiálise

A eficácia protetora contra a hepatite B fornecida pelas vacinas derivadas de plasma parece bem estabelecida em funcionários de hemodiálise e, com exceção da vacina americana MSD, também para os pacientes. Todavia, o grau e a duração da proteção proporcionados pela presença do anticorpo anti-HBs têm uma série de implicações quanto à administração das doses de reforço das vacinas.

Através dos dados disponíveis parece que os níveis de anti-HBs pós-imunização diminuem com o

Esquema 13.1 — Imunização com vacinas contra hepatite B derivadas de plasma em centros de diálise.



tempo. Quanto menores são os níveis iniciais, mais precocemente se tornam indetectáveis. Se o risco de infecção pelo HBV aumenta quando os níveis de anti-HBs baixam, então aos muitos indivíduos outrora vacinados e que responderam à vacina questionar-se-á susceptibilidade à infecção nos próximos anos.

Para essa importante dúvida sobre a natureza da proteção de longa duração proporcionada pela vacina da hepatite B ainda não existem respostas unânimes e tampouco quais as estratégias apropriadas e o momento adequado para o fornecimento de doses de esforço.

A experiência de Hadler⁵⁸ com a vacina americana demonstrou que de todos os homossexuais que responderam à vacina 42% apresentaram uma queda progressiva dos níveis de anti-HBs até valores abaixo de 10 SRU num período de cinco anos. Ficou demonstrado também que 76% das infecções clinicamente importantes ocorreram em indivíduos cujos níveis de anti-HBs diminuíram abaixo de 10 SRU, fato considerado importante na definição deste valor como o limite inferior para uma proteção razoável, previsível contra o HBV proporcionada pela vacina.

Tanto em homossexuais como em funcionários de saúde, a manutenção da resposta anti-HBs é semelhante, sendo que após cinco anos os indicadores sorológicos de proteção persistem em mais de 3/4 dos vacinados. Entretanto, doses de reforço, quando recomendáveis, poderiam ser adequadamente administradas após este período¹⁵⁰.

Estudos com a vacina francesa¹²⁷ aplicada em funcionários e pacientes de unidades de HD demonstraram não só a importância da resposta elevada, como também a diminuição paralela dos anticorpos anti-HBs em função do tempo, nas duas populações estudadas. Estas observações permitem prever o momento ideal para a injeção do segundo reforço de acordo com o nível de anticorpos obtido um mês após o primeiro reforço. Tem sido observado, ainda, que é altamente imunogênica e protetora, sendo que nenhuma vacinação é necessária antes de 10 anos em funcionários de HD que receberam a vacinação primária completa. Quanto aos pacientes, observa-se que 80% ainda apresentam títulos protetores de anti-HBs três anos após a vacinação.

Com a holandesa, um estudo a longo prazo em homossexuais⁷⁷ evidenciou somente 3,3% de soroconversão anti-HBc nos que responderam pobremente (abaixo de 10mUI/ml). Após três a cinco anos foi observado que a intensidade da resposta inicial do anticorpo era fortemente capaz de prever a persistência do anti-HBs detectável. Os dados sugerem que os homossexuais imunizados com essa vacina que desenvolveram títulos de anti-HBs maiores ou iguais a 10mUI/ml permanecem protegidos contra a hepatite B, independentes da persistência detectável do anti-HBs.

Através dos resultados obtidos com as três vacinas, notamos que a época da administração da dose de reforço pode ser diferente para cada tipo de vacina e acentua-se a necessidade de obtenção de mais da-

dos sobre a persistência de anticorpos, perda da memória imunológica e proteção contra a doença para cada tipo de vacina atualmente disponível. Devem ser igualmente considerados o custo da avaliação sorológica regular, das doses de reforço e sua eficácia na prevenção da doença.

Entretanto, existem duas alternativas utilizáveis para a aplicação de doses de reforço. Uma sugestão é a aplicação de doses de reforço regulares sem realização de testes sorológicos, baseada na simplicidade e praticidade, além da proteção oferecida segundo apreciação de modelos matemáticos¹²¹. A segunda estratégia é avaliar os níveis de anti-HBs através de testes regularmente realizados nos soros dos vacinados e fornecer doses de reforço para aqueles sem níveis de anti-HBs protetores⁶⁸. Contudo, esta segunda alternativa é de difícil implementação quando a população avaliada for grande e não é prática, porque necessita da medida precisa de títulos de anticorpos que nem sempre é permitida através de simples testes de anti-HBs comercialmente disponíveis.

A escolha entre as duas alternativas também é baseada no tipo de população alvo. No caso de indivíduos não portadores de insuficiência renal crônica, parece haver uma excelente proteção por um período mínimo de cinco anos.

Para os pacientes em hemodiálise, nos quais a proteção induzida pela vacina é menos completa e pode persistir somente enquanto os níveis de anticorpos estiverem acima de 10mUI/ml, a necessidade de doses de reforço, segundo o CDC, deve ser assegurada pelo teste anti-HBs em intervalos semestrais. As doses de reforço devem ser dadas quando os títulos de anti-HBs baixarem de 10mUI/ml²⁵.

A vantagem de se testar os indivíduos vacinados das unidades de HD se estende não somente para confirmar a resposta à vacina²³, já que caso desenvolvam títulos protetores de anti-HBs seriam dispensados da monitorização mensal de HBsAg, pelo menos, por um certo tempo. Além disso, apesar da excelente resposta dos funcionários de HD à vacina, sugerimos que a imunidade protetora não deva ser assumida para todos aqueles que recebem um curso completo da imunização. Além dos inúmeros fatores que interferem com a indução de anticorpos anti-HBs previamente citados para os receptores de vacina nas unidades de HD, sob risco contínuo de exposição à hepatite B ou que tenha um episódio isolado documentado de exposição, parece prudente determinar se os receptores têm anticorpo protetor ao invés de assumir que a imunidade está presente.

A falha deste procedimento poderia resultar em um irônico risco aumentado para os indivíduos que são vacinados e automaticamente considerados protegidos, mas que, na realidade, falham no desenvolvimento de anticorpos e se expõem ao HBV como nas unidades isoladas. Preferentemente deve-se destinar os cuidados de pacientes HBsAg positivos aos funcionários com anticorpos anti-HBs adquiridos por infecção natural e aos vacinados com resposta protetora assegurada pelo teste sorológico, reser-

Tabela 13.4 — Metodologia da aplicação da vacina contra a hepatite B em unidade de diálise

Metodologia para vacinação	População alvo	Pacientes antigos	Pacientes novos	Funcionários antigos	Funcionários novos
Teste pré-vacinação		HBsAg negativo (rotina) Anti-HBc negativo	HBsAg negativo (rotina)	Anti-HBc negativo ou anti-HBs negativo	Não é necessário
Esquema de vacinação		Esquema reforçado	Esquema reforçado	Esquema padrão	Esquema padrão
Teste pós-vacinação (1 mês após última dose)		Anti-HBs (RIE)	Anti HBs (RIE)	Anti-HBs (RIE)	Anti-HBs (RIE)
Resposta protetora de anti-HBs		≥ 10mUI/ml ou A/N	≥ 10mUI/ml ou A/N	≥ 10mUI/ml ou A/N	≥ 10mUI/ml ou A/N
Avaliação da persistência do anti-HBs		6/6 meses	6/6 meses	Não é necessária	Não é necessária
Dose de reforço		Anti-HBs < 10mUI/ml ou A/N	Anti-HBs < 10mUI/ml ou A/N	MSD — 5/5 anos Pasteur > 10 anos CLB ²	MSD — 5/5 anos Pasteur > 10 anos CLB ²

vando-se os vacinados sem análise da resposta vacinal para os cuidados de pacientes da unidade geral, sob menor risco de HBV.

A metodologia de aplicação de vacina em pacientes e funcionários, tipos de esquema de imunização e medidas de resposta estão sumarizados na tabela 13.4.

FATORES QUE INTERFEREM NA INDUÇÃO DA RESPOSTA ANTI-HBs À VACINA DA HEPATITE B

Parece estabelecido que existe um efeito da dose da vacina, da raça e dos antígenos de histocompatibilidade HLA do vacinado sobre a resposta à vacina da hepatite B no homem²⁵. Além disso, fatores como sexo, terapêutica imunossupressora e politransfusões também parecem ter interferência na indução da resposta vacinal¹⁰⁷. O próprio estado de uremia avançada, com as alterações imunológicas próprias, não se identificando no momento especificamente quais delas, desfavorece a produção de anticorpos vacinais tanto no que se refere à presença da resposta como à magnitude da mesma. Contudo, demonstrou-se que quando é administrada na fase precoce da insuficiência renal crônica (creatinina sérica menor do que 500µmol/l) ocorre uma melhor indução de anticorpos anti-HBs. Se for programado um transplante renal para um paciente sem imunidade para HBV que estiver ao risco de infecção, quer seja pelas transfusões sanguíneas quer seja através da unidade de HD, deverá ser administrada antes dessa intervenção cirúrgica, porque a resposta observada após a imunossupressão é pior do que com pacientes em HD¹⁵.

Também é questionável a qualidade dos anticorpos produzidos com a vacina americana MSD, que, embora presentes em alguns indivíduos em HD, foram incapazes de protegê-los contra a infecção pelo HBV¹²⁰.

Os estudos progridem na área de imunogenética e muito deverá ser esclarecido a respeito da resposta humana a este vírus através dos ensaios vacinais.

Ensaio clínico demonstraram que não havia correlação entre resposta vacinal e duração do tratamento dialítico, tipo de diálise, relação T4/T8 e proliferação de linfócitos induzidos por mitógenos. Todavia, a idade avançada, história de múltiplas transfusões e níveis reduzidos de IgM poderiam estar relacionados com uma resposta pobre à vacina¹⁰⁷.

Fato que merece menção é a boa resposta observada na população infantil em HD. Estudos com 54 pacientes (2-18 anos) em uma unidade com 13% de HBsAg positivos e indivíduos com 66,7% de prevalência para qualquer marcador, a utilização da vacina derivada de plasma demonstrou 87,5% de soroconversão com títulos elevados²¹. Esta resposta é semelhante à encontrada em adultos sem insuficiência renal obtida na nossa experiência em crianças vacinadas com a francesa, citada anteriormente¹²⁰. Ainda não está claro se esta resposta está relacionada com a dose elevada em relação ao peso corporal da criança ou a própria resposta imune da criança em HD que é capaz de responder a outras imunizações ativas, como vírus da poliomielite inativado, coqueluche, difteria e tétano⁷².

A baixa resposta encontrada nos idosos deve-se ao fato de apresentarem uma disfunção imunitária, uma vez que foram observadas células produtoras de anticorpos, porém, incapazes de produzi-las após a imunização com a vacina da hepatite B²⁶.

Curioso é ainda o fato de que a vacina americana MSD, que administrada na região glútea, induziu uma resposta de anti-HBs em apenas 26% de indivíduos sem insuficiência renal no grupo etário de 41 a 65 anos e 74% no grupo de 18 a 40 anos. Quando comparada à região deltóide, os resultados acima são significativamente menores. Investigações conduzidas pelo fabricante da vacina MSD e especialistas do CDC indicaram que o sítio de injeção da vacina

é um fator importante para a explicação da resposta aquém da esperada, sugerindo que esta é maior quando administrada no músculo deltóide do que na região glútea. A explicação mais provável é a de que as injeções dadas no glúteo freqüentemente não atingem o músculo e são depositadas na gordura. Portanto, para os pacientes em HD, que já não respondem tão bem à vacina quanto os imunocompetentes, é importante que a mesma seja aplicada no braço. As crianças pequenas, no entanto, devem ter como sítio de aplicação a região ântero-lateral da coxa¹³⁶.

Atenção especial deve ser dada às condições próprias de conservação e armazenamento das vacinas. O congelamento parcial durante o transporte pode acarretar uma diminuição da sua potência⁸³.

É interessante ainda citar alguns estudos de uso adjuvantes como timopentin e interferon em pacientes de HD hipo ou não respondedores à vacina. A administração de doses de 50mg de timopentin subcutaneamente três vezes em intervalos de uma semana e a vacina de reforço na primeira semana de tratamento resultam na indução de resposta de anti-HBs na maioria destes pacientes^{53, 141}. No caso do interferon, o uso simultâneo durante a vacinação consegue induzir uma baixa resposta em pacientes que outra não respondiam e observa-se uma resposta considerável naqueles que eram hiporrespondedores somente com a administração da vacina⁵⁴.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A vacina da hepatite B, se aplicada rotineiramente, deverá reduzir substancialmente a incidência de hepatite clínica e subclínica entre os funcionários de unidades de diálise, bem como prevenir casos secundários entre seus familiares e abolir a utilização da profilaxia pós-exposição com a imunoglobulina específica para a hepatite B.

Embora a chance de contrair a infecção pelo HBV tanto pelos pacientes como pelos funcionários de hemodiálise tenha diminuído comparada com os anos 70 em outros países, no Brasil permanece alta e a administração da vacina seria uma boa prática de controle da infecção. O custo da monitorização sorológica dos paciente e funcionários de hemodiálise é elevado e poderia ser dispensado, pelo menos temporariamente, para os indivíduos que respondem à vacina.

A administração em pacientes de hemodiálise não tem como propósito o fornecimento de imunidade em massa, mas a prevenção de cada paciente à infecção pelo HBV e evitar o aumento do reservatório da infecção dentro das unidades.

Essa prática em pacientes de hemodiálise tem resultado em maior prevalência de anticorpo protetor e dessa forma reduzido o número de pacientes susceptíveis ao risco de aquisição de hepatite B. Todavia, até que vacinas ou esquemas de vacinação mais eficazes possam ser desenvolvidos, o controle da he-

patite B dentro das unidades de HD ainda não pode ser efetuado somente através do uso da imunização ativa.

As medidas de controle de infecção aplicadas em HD, incluindo-se a monitorização de HBsAg dos susceptíveis e o isolamento dos pacientes infectados, devem ser mantidas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMOWICZ, P.H., GERFAUX, G., PLATEL, A., MULLER, L., VACHER, B., MAZERT, M.C. & PRUNET, P. — Large scale production of an hepatitis B vaccine. In Maupas, P. & Guersry, P.: *NSERM Symposium nr. 18*, Amsterdam, Elsevier/North-Holland Biochemical Press, 1981.
- ALBERT, F.W., FRISAM, A., TRAUT, G. & THAMER, G. — e Antigen in the serum of HB antigen — positive patients on maintenance dialysis and after transplantation, *Proc. Eur. Dial. Transplant Assoc.* 15:306, 1978.
- ALTER, M.J., AHTONE, J. & MAYNARD, J.E. — Hepatitis B virus transmission associated with a multiple dose vial in a hemodialysis unit, *Ann. Intern. Med.* 99:330, 1983.
- ALTER, M.J., FAVERO, M.S. & MAYNARD, J.E. — Impact of infection control strategies on the incidence of dialysis-associated hepatitis in the United States, *J. Infect. Dis.* 153:1149, 1986.
- ALTER, M.J., FAVERO, M.S., PETERSEN, N.J., DOTO, I.L., LEGER, R.T. & MAYNARD, J.E. — National surveillance of dialysis-associated hepatitis and others diseases 1976 and 1980, *Dial. & Transplant.* 12:860, 1983.
- ALTER, H.J., PURCELL, R.H., FEINSTONE, S.N., HOLLAND, P.V. & MORROW, A.G. — Non-A non-B hepatitis: a review and interim report of an ongoing prospective study. In Vyas, G.N., Cohen, S.N. & Schmid, R.: *Viral hepatitis*, Philadelphia, Franklin Institute Press, 1978, p. 359.
- ARNON, R. — Identification of antigenic determinants and their application in synthetic vaccines. In Bell, R. & Torrigiani, G.: *New approaches to vaccine development*, Basle, Schwabe, 1984, p. 44.
- ARONOFF, G.R., MAXWELL, D.R., BATTEIGER, B.E. & FINEBERG, N.S. — Hepatitis B virus vaccine: A randomized trial of a reduced dose regimen in hemodialysis patients, *Am. J. Kidney Dis.* 6:170, 1985.
- BARIN, F., ANDRÉ, M., GOUDEAU, A., COURSAGET, P. & MAUPAS, P. — Large scale purification of hepatitis B surface antigen (HBsAg), *Ann. Microbiol. (Paris)* 129B:87, 1978.
- BAUM, J., CESTERO, R.V.M. & FREEMAN, R.B. — Chemotaxis of the polymorphonuclear leukocyte and delayed hypersensitivity in uremia, *Kidney Int. Suppl.* 2:147, 1975.
- BENHAMOU, E., COUROUCÉ, A.M., JUNGERS, P., LA PLANCHE, A., DEGOS, F., BRANGIER, J. & CROSNIER, J. — Hepatitis B vaccine: randomized trial of immunogenicity in hemodialysis patients, *Clin. Nephrol.* 21:143, 1984.
- BENHAMOU, E., COUROUCÉ, A.M., LAPLANCHE, A., JUNGERS, P., TRON, J.F. & CROSNIER, J. — Long-term results of hepatitis B vaccination in patients on dialysis, *N. Engl. J. Med.* 314:1710, 1986.

13. BLUM, H.E., HAASE, A.T., HARRIS, J.D., WALKER, D. & VYAS, G.N. — A symmetric replication of hepatitis B virus DNA in human liver: demonstration of cytoplasmic minus-strand DNA by blot analysis and in situ hybridization, *Virology* 139:87, 1984.
14. BLUMBERG, B.S., ALTER, H.J. & VISNICH, S. — A "new" antigen in leukemic sera, *JAMA* 191:541, 1965.
15. BOMMER, J., DEINHARDT, F., JILG, W., DARAI, D., ANDRASSY, K. & RITZ, E. — Vaccination of uremic patients against hepatitis B, *Dtsch. Med. Wochenschr.* 108: 1823, 1983.
16. BOND, H.E. & HALL, W.T. — Separation and purification of hepatitis-associated antigen into morphologic types by zonal centrifugation, *J. Infect. Dis.* 125:263, 1972.
17. BOND, W.W., FAVERO, M.S., PETERSEN, N.J., GRAVELLE, C.R., EBERT, J.W. & MAYNARD, J.E. — Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week, *Lancet* 1:550, 1981.
18. BRÉCHOT, C., HADCHOUEL, M., SCOTTO, J., FONCK, M., POTET, F., VYAS, G.N. & TIOLLAIS, P. — State of hepatitis B virus DNA in hepatocytes of patients with hepatitis B antigen-positive and negative liver diseases, *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 78:3906, 1981.
19. BRÉCHOT, C., NALPAS, B., COUROUCÉ, A.M., DUHAMEL, G., CALLARD, P., CARNOT, F., TIOLLAIS, P. & BERTHELOT, P. — Evidence that hepatitis B virus has a role in liver-cell carcinoma in alcoholic liver disease, *N. Engl. J. Med.* 306:1384, 1982.
20. BRÉCHOT, C., POURCEL, C., LOUISE, A., RAIN, B. & TIOLLAIS, P. — Presence of integrated hepatitis B virus DNA sequences in cellular DNA of human hepatocellular carcinoma, *Nature* 286:533, 1980.
21. CALLIS, L.M., CLANXET, J., FORTUNY, G., CABALLERIA, J., CARRASCO, J.L. & LARDINOIS, R. — Hepatitis B virus infection and vaccination in children undergoing hemodialysis, *Acta Paediatr. Scand.* 74: 213, 1985.
22. CASCIANI, C.U., DE SIMONE, C., BONINI, S., GALLUCCI, M.T., MATTEUCCI, G., VALESINI, G., MELI, D. & MASALA, C. — Immunological aspects of chronic uremia, *Kidney Int. Suppl.* 8:5-49, 1978.
23. CAYSER, C., BRAMSTON, B., HAUSON, R.G., POWELL, L.W., STRACHAN, N. & COOKSLAY, W.G.E. — Effect of dose, race and HLA status on the response to hepatitis B vaccine in man. The 1987 International Symposium on viral hepatitis and liver disease, Londres, Zuckerman, 1987, p. 89A.
24. CENTERS FOR DISEASE CONTROL, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES — Atlanta, Georgia. Recommendation of the Immunization Practices Advisory committee: Recommendations for protection against viral hepatitis, *Ann. Intern. Med.* 103:391, 1985.
25. CENTERS FOR DISEASE CONTROL, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES — Update on hepatitis B prevention. Recommendations of the Immunization practices advisory committee, *Ann. Intern. Med.* 107:353, 1987.
26. COOK, J.M., GUALDE, N., HESSEL, L., MOUNIER, M., MICHEL, J.P., DENIS, F. & RATINAUD, M.D. — Alterations in the human immune response to the hepatitis B vaccine among the elderly, *Cell Immunol.* 109:89, 1987.
27. COUROUCÉ, A.M., HOLLAND, P.V., MULLER, J.Y. & SOULIER, J.P. — HBs antigen subtypes, *Bibl. Haematologica*, Basel, Karger, 1976, p. 42.
28. COUROUCÉ, A.M., LAPLANCHE, A., BENHAMOU, E., TRON, F. & JUNGERS, P. — Long term experience of hepatitis B vaccination in health adults and dialysis patients. The 1987 International Symposium on viral Hepatitis and liver disease, Londres, Zuckerman, 1987, p. 93A.
29. COUROUCÉ, A.M., PLANÇON, A. & SOULIER, J.P. — Distribution of HBsAg subtypes in the world, *Vox Sang.* 44:197, 1983.
30. COUROUCÉ-PAUTY, A.M., DROVET, J. & KLEINKNECHT, D. — Simultaneous occurrence in the same serum of hepatitis B surface antigen and antibody to hepatitis B surface antigen of different subtypes, *J. Infect. Dis.* 140:675, 1979.
31. COUROUCÉ-PAUTY, A.M., NARET, C., CIANCIONI, C., ADHÉMAR, J.P. & SOULIER, J.P. — Prevention of viral hepatitis B in hemodialysis units by means of anti-HBs immune globulins. In Touraine, J., Traeger, J., Betuel, H. & cols.: *Transplantation and clinical immunology*, Amsterdam, Excerpta Medica, 1979, p. 77.
32. CROSNIER, J., JUNGERS, P., COUROUCÉ, A.M., LAPLANCHE, A., BENHAMOU, E., DEGOS, F., LACOUR, B., PRUNET, P., CERISIER, Y. & GUESRY, P. — Randomised placebo-controlled trial of hepatitis B surface antigen vaccine in French haemodialysis units: II. Hemodialysis patients, *Lancet* 1:797, 1981.
33. CROSNIER, J., JUNGERS, P., COUROUCÉ, A.M., LAPLANCHE, A., BENHAMOU, E., DEGOS, F., LACOUR, B., PRUNET, P., CERISIER, Y. & GUESRY, P. — Randomised placebo-controlled trial of hepatitis B surface antigen vaccine in French haemodialysis units: I. Medical staff, *Lancet* 1:455, 1981.
34. CROVARI, P., CUNEO-CROVARI, P., ICARDI, G.C., BONANNI, P. & COPPOLA, R.C. — Immunization of young adults with two yeast derived hepatitis vaccines. The 1987 International Symposium on viral hepatitis and liver disease, Londres, Zuckerman, 1987, p. 99A.
35. CROWLEY, J.P., NEALEY, T.A., METZGER, J., PONO, L. & CHAZAN, J.A. — Transfusion and long-term hemodialysis, *Arch. Intern. Med.* 147:1925, 1987.
36. DANE, D.S., CAMERON, C.H. & BRIGGS, M. — Virus like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis, *Lancet* 1:695, 1970.
37. DESMYTER, J. & BRADBURN, A.F. — Hepatitis B immunoglobulin in prevention of HBs antigenaemia in haemodialysis patients, *Lancet* 2:377, 1975.
38. DESMYTER, J., DE GROOTE, G., COLAERT, J., REYNOLDERS, M., REERINK-BRONGERS, E.E., DEES, P.J., LELIE, P.N. & REESINK, H.W. — Efficacy of heat-inactivated hepatitis B vaccine in haemodialysis patients and staff. Double-blind placebo-controlled trial, *Lancet* 2:1323, 1983.
39. DIENSTAG, J.L., WERNER, B.G., McLANE, M.F., SNYDMAN, D.R., GRADY, G.F., CRAVEN, D.E., CRUMPACER, C.S., POLK, F., PLATT, R., ALLAN, J. & ESSEX, M. — Absence of antibodies to HTLV — III in health workers after hepatitis B vaccination, *JAMA* 254:1064, 1985.
40. ELLIS, R.W. — The role of pre S sequences in recombinant — derived hepatitis B vaccines. The 1987 International Symposium on viral hepatitis and liver disease, Londres, Zuckerman, 1987, p. 105A.
41. EXPERIMENTAL STUDIES ON ENVIRONMENTAL CONTAMINATION WITH INFECTED BLOOD DURING HAEMODIALYSIS — A report by a Working Par-

- ty set up by the medical research council subcommittee on hepatitis prevention in Renal and associated units, *J. Hyg. Camb.* 74:133, 1975.
42. FAVERO, M.S., BOND, W.W., PETERSEN, N.J., BERQUIST, K.R. & MAYNARD, J.E. — Detection methods for study of the stability of hepatitis B antigen on surfaces, *J. Infect. Dis.* 129:210, 1974.
 43. FIGUEIREDO, J.F.C., MOYSES NETO, M., GOMES, U. A., FERRAZ, A.S., BATISTA, M.E.P.N., GASPAR, A.M.C. & YOSHIDA, C.F.T. — Hepatitis B virus infection in hemodialysis units: clinical features, epidemiological markers and general control measures, *Braz. J. Med. Biol. Res.* 19:735, 1986.
 44. FRANCIS, D.P., FEORINO, P.M., McDOUGAL, S., WARFIELD, D., GETCHELL, J., CABRADILLA, C., TONG, M., MILLER, W.J., SCHULTZ, L.D., BAILEY, F.J., McALEER, W.J., SCOLNICK, E.M. & ELLIS, R.W. — The safety of the hepatitis B vaccine. Inactivation of the AIDS virus during routine vaccine manufacture, *JAMA* 256:869, 1986.
 45. FRANCIS, D.P., HADLER, S.C., THOMPSON, S.E., MAYNARD, J.E., OSTROW, D.G., ALTMAN, N., BRAFF, E.H., O'MALLEY, P., HAWKINS, D., JUDSON, F.N., PENLEY, K., NYLUND, T., CHRISTIE, G., MEYERS, F., MOORE, J.N., GARDNER, A., DOTO, I.L., MILLER, J.H., REYNOLDS, G.H., MURPHY, B.L., SCHABLE, C.A., CLARK, B.T., CURRAN, J.W. & REDEKER, A.G. — The prevention of hepatitis B with vaccine: report of the Centers for Disease Control multi-center efficacy trial among homosexual men, *Ann. Intern. Med.* 97:362, 1982.
 46. FREIMAN, J.A., CHALMERS, T.C., SMITH, J.R., H. & KUEBLER, R.R. — The importance of beta, the Type II error and sample size in the design and interpretation of the randomized control trial: survey of 71 "negative" trials, *N. Engl. J. Med.* 299:690, 1978.
 47. FOWLER, M.J.F., MONJARDINO, J., TSIQUAYE, K.N., ZUCKERMAN, A.J. & THOMAS, H.C. — The mechanism of replication of hepatitis B virus: evidence of asymmetric replication of the two DNA strands, *J. Med. Virol.* 13:83, 1984.
 48. GASPAR, A.M.C. & YOSHIDA, C.F.T. — Geographic distribution of HBsAg subtypes in Brazil, *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 82:253, 1987.
 49. GERETY, R. — Active Immunization/HBsAg particles vaccines in Hepatitis B. In Gerety, R.: *Hepatitis B*, Orlando, Academic Press, 1985, p. 385.
 50. GERETY, R.J. — Recombinant vaccines. The 1987 International Symposium on viral hepatitis and liver disease, Londres, Zuckerman, 1987, p. 97A.
 51. GOLDBLUM, S.E. & REED, W.P. — Host defenses and immunologic alterations associated with chronic hemodialysis, *Ann. Intern. Med.* 93:597, 1980.
 52. GRAEFF, P.A., DANKERT, J., ZEEUW, D., GIPS, C.H. & VAN DER HELM, G.K. — Immune response to two different Hepatitis B vaccines in hemodialysis patients: a 2-year follow-up, *Nephron* 40:155, 1985.
 53. GROB, P.J., BINSWANGER, U., BLUMBERG, A., GLOOR, H.J., HANY, A., HERWIG, W., ISELIN, H., ZARUBA, K. & BOLLA, K. — Thymopentin as adjuvant to hepatitis B vaccination: Results from three double-blind studies, *Surv. Immunol. Res.* 4 (Suppl. 1):107, 1985.
 54. GROB, P.J., JOLLER-JEMELKA, H.I., BINSWANGER, V., ZARUBA, K., DESCOEUDRES, C. & FERNEX, M. — Interferon as adjuvant for hepatitis B vaccination in non and low responder populations, *Eur. J. Clin. Microbiol.* 3:195, 1984.
 55. GUSCHI, N., NASTRI, A.A., NASCIMENTO, J.R.R., BARA, L., ALMEIDA, T.R., FERNANDES, V., ARAKAKI, J.C. & FERREIRA, E. — Hepatite B em unidade de hemodiálise — análise de 83 pacientes e 18 membros da equipe, XI Congresso Brasileiro de Nefrologia, Guarapari, Soc. Bras. Nefro. 1982, n° 152.
 56. GUST, I.D., BURREL, C.J., COULEPIS, A.E., ROBINSON, W.S. & ZUCKERMAN, A.J. — Taxonomic classification of human hepatitis B virus, *Intervirology* 25:14, 1986.
 57. HEERMANN, K.H., GOLDMANN, V., SCHWARTZ, W., SEYFFARTH, T., BAUMGARTEN, H. & GERLICH, W.H. — Large surface proteins of hepatitis B virus containing the pre-S sequence, *J. Virol.* 52:396, 1984.
 58. HADLER, S.C., FRANCIS, D.P., MAYNARD, J.E., THOMPSON, S.E., JUDSON, F. N., ECHENBERG, D.F., OSTROW, D.G., O'MALLEY, P.M., PENLEY, K.A., ALTMAN, N.L., BRAFF, E., SHIPMAN, G.F., COLEMAN, P.J. & MANDEL, E.J. — Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men, *N. Engl. J. Med.* 315:209, 1986.
 59. HEPATITIS AND RENAL DIALYSIS, editorial — *Br. Med. J.* 2:1199, 1965.
 60. HITZEMAN, R.A., CHEN, C.Y., HAGIE, F.E., PATZER, E.J., LIU, C.C., ESTELL, D.A., MILLER, J.V., YAFFE, A., KLEID, K.D.G., LEVINSON, A.D. & OPPERMAN, H. — Expression of hepatitis B surface antigen in yeast, *Nucleic Acids Res.* 11:2745, 1983.
 61. HOLLINGER, F.B., ADAM, E., HEIBERG, D. & MELNICK, J.L. — Response to hepatitis B vaccine in a young adult population. In Zmuness, W., Alter, H.J. & Maynard, J.E.: *Viral Hepatitis*, Philadelphia, Franklin Institute Press, 1981, p. 451.
 62. HOLLINGER, F.B., TROISI, C., HEIBERG, D., SANCHEZ, Y., DREESMAN, G.R. & MELNICK, J.L. — Response to a hepatitis B polypeptide vaccine in micelle form in a young adult population, *J. Med. Virol.* 19:229, 1986.
 63. HOLLINGER, F.B., WERCH, J. & MELNICK, J.L. — A prospective study indicating that double-antibody radioimmunoassay reduces the incidence of post-transfusion hepatitis B, *N. Engl. J. Med.* 290:1104, 1974.
 64. HOY, W.E., CESTERO, R.V.M. & FREEMAN, R.B. — Deficiency of T and B lymphocytes in uremic subjects and partial improvement with maintenance hemodialysis, *Nephron* 20:182, 1978.
 65. HURWICK, B.J., CHAIT, A., DOLLBERG, M. & DOLLBERG, L. — Malignancy in chronic renal failure, *Lancet* 2:716, 1975.
 66. INFECTION RISKS OF HAEMODIALYSIS — Some preventive aspects. A report to the Public Health Laboratory Service by the working party on haemodialysis units, *Br. Med. J.* 3:454, 1968.
 67. JACOBS, C., REACH, I. & DEGOULET, P. — Cancer in patients on hemodialysis, *N. Engl. J. Med.* 300:1279, 1979.
 68. JILG, W., SCHMIDT, M., DEINHARDT, F. & ZACHVAL, R. — Hepatitis B vaccination: how long does protection last? *Lancet* 2:458, 1984.
 69. JOHNSTON, M.F.M. & SLAVIN, R.G. — Mechanism of inhibition of adoptive transfer of tuberculin sensitivity in acute uremia, *J. Lab. Clin. Med.* 87:457, 1976.
 70. KANTOR, R.J., HADLER, S.C., SCHREEDER, M.T., BERQUIST, K.R. & FAVERO, M.S. — Outbreak of hepatitis B in a dialysis unit, complicated, by false positive HBsAg test results, *Dial. & Transplant.* 8:232, 1979.

71. KIRKPATRICK, C.H., WILSON, W.E.C. & TALMAGE, D. W. — Immunologic studies in human organ transplantation: I. Observation and characterization of suppressed cutaneous reactivity in uremia, *J. Exp. Med.* 119:727, 1964.
72. KLEINKNECHT, C., MARGOLIS, A., BONNISOL, C. cols. — Serum antibodies before and after in immunization in hemodialysis children, *Proc. Eur. Dial. Transplant. Ass.* 14:209, 1977.
73. KRUGMAN, S., GILES, J.P. & HAMMOND, J. — Hepatitis virus: Effect of heat on the infectivity and antigenicity of the MS-1 and MS-2 strains, *J. Infect. Dis.* 122:432, 1970.
74. KRUGMAN, S., OVERBY, L.R., MUSHAHWAR, I.K., LING, C.M., FRÖSNER, G.C. & DEINHARDT, F. — Viral hepatitis type B: studies on natural history and prevention re-examined, *N. Engl. J. Med.* 300:101, 1979.
75. LASMAR, E.P., GALIZZI F., J., TAVORA, E.R.F., SIMONETTI, J.P., SIMONETTI, S.R.P., MOREIRA, J.B., EL AZZI, S.P. & SCHATZMAYR, H.G. — Marcadores sorológicos da infecção por vírus da hepatite B em pacientes submetidos à hemodiálise, XIII Congresso Brasileiro de Nefrologia, Belo Horizonte, Soc. Bras. Nefrol., 1986, n: 369.
76. LAUER, J.L., VAN DRUNEN, N.A., WASHBURN, J.W. & BALFOUR Jr., H.H. — Transmission of hepatitis B virus in clinical laboratory areas, *J. Infect. Dis.* 140:513, 1979.
77. LELIE, P.N., REESINK, H.W., LEENTVAAR, A. & COUTINHO, R.A. — Long-term efficacy of a heat-inactivated hepatitis B vaccine in male homosexuals. The 1987 International Symposium on viral hepatitis and liver disease, London, Zuckerman, 1987, p. 94A.
78. LONDON, W.T., DIFIGLIA, M., SUTNICK, A.I. & BLUMBERG, B.S. — An epidemic of hepatitis in a chronic-hemodialysis unit, *N. Engl. J. Med.* 281:571, 1969.
79. LONDON, W.T., DREW, J.S., LUSTBADER, E.D., WERNER, B.G. & BLUMBERG, B.S. — Host responses to hepatitis infection in patients in a chronic hemodialysis unit, *Kidney Int.* 12:51, 1977.
80. MACHIDA, A., KISHIMOTO, S. & OHNUMA, H.A. — A hepatitis B surface antigen polypeptide (P31) with the receptor for polymerised human as well as chimpanzee albumins, *Gastroenterology* 85:268, 1983.
81. MACHIDA, A., KISHIMOTO, S., OHNUMA, BABA, K., ITO, Y., MIYAMOTO, H., FUNATSU, G., ODA, K., OSUDA, S., TOGAMI, S., NAKAMURA, T., MIYAKAWA, Y. & MAYUMI, M. — A polypeptide containing 55 amino acid residues coded by the Pre-S region of hepatitis B virus deoxyribonucleic acid bears the receptor for polymerized as well as chimpanzee albumins, *Gastroenterology* 86:910, 1984.
82. Mc ALEER, W.J., BUYNACK, E.B., MAIGETTER, R.Z., WAMPLER, D.E., MILLER, W.J. & HILLEMANN, M.R. — Human hepatitis B vaccine from recombinant yeast, *Nature* 307:178, 1974.
83. Mc LEAN, A.A. & SHAW Jr., R. — Hepatitis B vaccine (letter), *Ann. Intern. Med.* 97:451, 1982.
84. MARION, P.L., OSHIRO, L., REGNER, D.C., SWILARD, G.H. & ROBINSON, W.S. — A virus in Beechey ground squirrels which is related to hepatitis B virus of man, *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 77:2941, 1980.
85. MARQUES, R.B., EVANGELISTA Jr., J.B., MACHADO, A.L., ADRIANZEN, O.A.G., OLIVEIRA, E.G. & LIMA Jr., S.E. — Prevalência de contato com o antígeno Australiano (HBsAg) em unidade de hemodiálise (HD), X Congresso Brasileiro de Nefrologia, Fortaleza, Soc. Bras. Nefrol., 1980, p. 41.
86. MARQUES, R.B., MACHADO, A.L., EVANGELISTA Jr., J.B., ARAUJO, T.M.S., PAULA PESSOA, J.B.P. & LIMA Jr., S.E. — Epidemia de hepatite B em unidade de diálise, X Congresso Brasileiro de Nefrologia, Fortaleza, Soc. Bras. Nefrol., 1981, p. 41.
87. MASON, W.S., SEAL, G. & SUMMERS, J. — Virus of Peking ducks with structural and biological relatedness to human hepatitis B virus, *J. Virol.* 36:329, 1980.
88. MAYNARD, J.E. — Passive immunization against hepatitis B: a review of recent studies and comment on current aspects of control, *Am. J. Epidemiol.* 107:77, 1978.
89. MILLER, R.H., MARION, P.L. & ROBINSON, W.S. — Hepatitis B viral DNA-RNA hybrid molecules in particles from infected liver are converted to viral DNA molecules during an endogenous DNA polymerase reaction, *Virology* 139:64, 1984.
90. MILLER, R.H., TRAN, C.T. & ROBINSON, W.S. — Hepatitis B virus particles of plasma and liver contain DNA-RNA hybrid molecules, *Virology* 139:53, 1984.
91. MONTGOMERIE, J.Z., KALMANSON, G.M. & GUZE, L.B. — Renal failure and infection, *Medicine* 47:1, 1968.
92. MULLER, G.M., SHAPIRA, M. & ARNON, R. — Anti-influenza response achieved by immunization with synthetic conjugate, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 79:569, 1982.
93. NAJEM, G.R., LOURIA, D.B., THIND, I.S., LAVENHAR, M.A., GOCKE, D.J., BASKIN, S.E., MILLER, A.M., FRANKEL, H.A., NOTKIN, J., JACOBS, M.G. & WEINER, B. — Control of hepatitis B infection. The role of surveillance and an isolation hemodialysis center, *JAMA* 245:153, 1981.
94. NEURATH, A.R., KANT, S.B.H. & STRICK, N. — Location and chemical synthesis of a pre-S gene coded immunodominant epitope of hepatitis B virus, *Science* 224:392, 1984.
95. NEURATH, A.R., KANT, S.B.H., STRICK, N., TAYLOR, P. & STEVENS, C.E. — Hepatitis B virus contains pre-S gene encoded domains, *Nature* 315:154, 1985.
96. NEWBERRY, W.M. & SANFORD, J.P. — Defective cellular immunity in renal failure: depression of reactivity of lymphocytes to phytohemagglutinin by renal failure serum, *J. Clin. Invest.* 50:1262, 1971.
97. NORDENFELT, E., LINDHOLM, T. & DAHLQUIST, E. — A hepatitis epidemic in a dialysis unit. Occurrence and persistence of Australia-antigen among patients and staff, *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 78:692, 1970.
98. OKADA, K., KAMIYAMA, I., INOMATA, M., IWAI, M., MIYAKAWA, Y. & MAYUMI, M. — e Antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants, *N. Engl. J. Med.* 294:746, 1976.
99. OPELZ, G., GRAVER, B. & TERASAKI, P.I. — Induction of high kidney graft survival rate by multiple transfusion, *Lancet* 1:1233, 1981.
100. PAPA-EVANGELOU, G., ROUMELIOTOU-KARAYANNIS, A., TASSOPOULOS, N., RICHARDSON, S.C., STATHOPOULOU, P., PAPADOYANNAKI, N., TSANTOULIS, N., POLITI, K. & TASSIOPOULOU, A. — Evaluation of methods of pre-vaccination screening for markers of hepatitis B infection, *Eur. J. Epidemiol.* 1:100, 1985.

101. POLAKOFF, S. — The prevention of hepatitis in haemodialysis units, *Postgrad. Med. J.* 47:501, 1971.
102. PRINCE, A.M., SZMUNESS, W., MANN, M.K., VYAS, G.N., GRADY, G.F., SHAPIRO, F.L., SUKI, W.N., FREIDMAN, E.A., AURAM, M.M. & STENZEL, K.H. — Hepatitis B immune globulin: final report of a controlled multicenter trial of efficacy in prevention of dialysis-associated hepatitis, *J. Infect. Dis.* 137:131, 1978.
103. PUBLIC HEALTH LABORATORY SERVICE SURVEY — Decrease in the incidence of hepatitis in dialysis units associated with prevention programme, *Br. Med. J.* 4:751, 1974.
104. PUBLIC HEALTH LABORATORY SERVICE SURVEY — Hepatitis B in retreat from dialysis units in United Kingdom in 1973, *Br. Med. J.* 1:1579, 1976.
105. QUADRACCI, L.J., RINGDEN, O. & KRZYMANKI, M. — The effect of uremia and transplantation on lymphocyte subpopulations, *Kidney Int.* 10:179, 1976.
106. REDDY, M.M., GOH, K.O. & CESTERO, R.V.M. — T and B lymphocytes in patients with chronic renal disease on hemodialysis, *Experientia* 31:980, 1971.
107. ROGENSTEIN, F.G., PERRILLO, R.P., BODICKY, C., STERN, K. & ZELMAN, S. — Clinical and immunologic features of chronic dialysis patients who fail to respond to hepatitis B vaccine, *Vaccine* 3:27, 1985.
108. REVILLARD, J.P. — Immunologic alterations in chronic renal insufficiency, *Adv. Nephrol.* 8:365, 1979.
109. RINGERTZ, O. & MELÉN, B. — Hepatitis and the artificial kidney, *Lancet* 1:151, 1966.
110. RINGERTZ, O., NYSTRÖM, B. & STRÖN, J. — Clinical aspects on an outbreak of hepatitis among personnel on hemodialysis units, *Scand. J. Infect. Dis.* 1:51, 1969.
111. ROMÃO Jr., J.E., VIEIRA, I.O., IANHEZ, L.E., FONSECA, J.A., FONSECA, L.S.A., TAKEDA, A. & SABBAGA, E. — Estudo sorológico e epidemiológico de hepatite B em pacientes mantidos em programa de diálise crônica, X Congresso Brasileiro de Nefrologia, Fortaleza, Soc. Bras. Nefrol., 1980, p.40.
112. RUZANY, F., VIEIRA, L.M.M., SARNO, E.N., QUADRA, A.A., ROCHA, P.P.R., STURN, A., SAMPAIO, J.C. & DA CRUZ, V.P. — Virus da hepatite B em unidade de hemodiálise, X Congresso Brasileiro de Nefrologia, Fortaleza, Soc. Bras. Nefrol., 1980, p.40.
113. SANTOS, R., COTRIM, H.P., PINCHEMEL, E., LIRA, H. & COSTA, G.L. — Virus da hepatite em unidades de hemodiálise em Salvador — Bahia, XIII Congresso Brasileiro de Nefrologia, Belo Horizonte, Soc. Bras. Nefrol., 1986, n: 186.
114. SELROOS, O., PASTERNAK, A. & VIROLAINEN, M. — Skin test sensitivity and antigen-induced lymphocyte transformation in uraemia, *Clin. Exp. Immunol.* 14:365, 1973.
115. SENGAR, D.P.S., RASHID, A. & HARRIS, J.E. — In vitro cellular immunity and in vivo delayed hypersensitivity in uremic patients maintained on hemodialysis, *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 47:829, 1974.
116. SENGAR, D.P.S., RASHID, A., McLEISH, W.A., HARRIS, J.E., COUTURE, R.A. & SUTHERLAND, M. — Hepatitis B surface antigen (HBsAg) infection in a hemodialysis unit: II. Factors affecting host immune response to HBsAg, *Can. Med. Assoc. J.* 113:945, 1975.
117. SHAFRITZ, D.A. & KEW, M.C. — Identification of integrated hepatitis B virus DNA sequences in human hepatocellular carcinoma, *Hepatology*, 1:1, 1981.
118. SLAVIN, R.G. & FITCH, C.D. — Inhibition of lymphocyte transformation by guanidinosuccinic acid, a surplus metabolite in uremia, *Experientia* 27:1340, 1971.
119. SNYDMAN, D.R., BRYAN, J.A., MACON, E.J. & GREGG, M.B. — Hemodialysis-associated hepatitis: report of an epidemic with further evidence on mechanisms of transmission, *Am. J. Epidemiol.* 104:563, 1976.
120. STEVENS, C.E., ALTER, H.J., TAYLOR, P.E., ZANG, E.A., HARLEY, E.J. & SZMUNESS, W. — The dialysis vaccine trial study group: hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis. Immunogenicity and efficacy, *N. Engl. J. Med.* 311:496, 1984.
121. STRICKLER, A.C. — Hepatitis B vaccine, *N. Engl. J. Med.* 316:4, 1987.
122. SUMMERS, J., SMOLEC, J. & SNYDER, R. — A virus similar to human hepatitis B virus associated with hepatitis and hepatoma in woodchucks, *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 75:4533, 1978.
123. SURGENOR, D.M., CHALMERS, T.C., CONRAD, M.E., FRIEDWALD, W.T., GRADY, G.F., HAMILTON, M., MOSLEY, J.W., PRINCE, A.M. & STENGLE, J.M. — Clinical trials of hepatitis B immune globulin: development of policies and material for the 1972-1975 studies sponsored by the National Heart and Lung Institute, *N. Engl. J. Med.* 293:1060, 1975.
124. SZMUNESS, W., NEURATH, A.R., STEVENS, C.E. & cols. — Prevalence of hepatitis B "e" antigen and its antibody in various HBsAg carrier populations, *Am. J. Epidemiol.* 113:113, 1981.
125. SZMUNESS, W., PRINCE, A.M., GRADY, G.F., MANN, M.K., LEVINE, R.W., FRIEDMAN, E.A., JACOBS, M.J., JOSEPHSON, A., RIBOT, S., SHAPIRO, F.L., STENZEL, K.H., SUKI, W.N. & VYAS, G. — Hepatitis B infection: a point-prevalence study in 15 US hemodialysis centers, *JAMA* 227:901, 1974.
126. SZMUNESS, W., STEVENS, C.E., HARLEY, E.J., ZANG, E.A., ALTER, H.J., TAYLOR, P.E., DE VERA, A., CHEN, G.T.S. & KELLNER, A. — The dialysis vaccine trial study group: hepatitis B vaccine in medical staff of hemodialysis units. Efficacy and subtype cross-protection, *N. Engl. J. Med.* 307:1481, 1982.
127. SZMUNESS, W., STEVENS, C.E., HARLEY, E.J., ZANG, E.A., OLESZKO, W.R., WILLIAM, D.C., SADOVSKY, R., MORRISON, J.M. & KELLNER, A. — Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States, *N. Engl. J. Med.* 303:833, 1980.
128. TACQUET, A., LELIEVRE, G. & WAMBERGUE, F. — Résultats d'une enquête sur l'hepatite à virus B dans les centres d'hémodialyse français. Fréquence, aspects cliniques et évolutifs. In Soulier, J.P., Tacquet, A., Jungers, P. & Méry, J.P. — *Hépatite à Virus B et Hémodialyse*, Paris, Flammarion, 1975, p. 33.
129. TAKAHASHI, C., YOSHIDA, C.F.T., HOETTE, M., RUZANY, F. & SCHATZMAYR, H.G. — Grupo de estudo de hepatite em diálise: prevenção e controle da hepatite B em unidade de diálise, *J. Bras. Nefrol.* 7:2, 1985.
130. TAYLOR, P.E. & STEVENS, C.E. — Persistence of antibody to hepatitis B surface antigen after vaccination with hepatitis B vaccine. The 1987 International Symposium on viral hepatitis and liver disease, London, Zuckerman, 1987, p. 91A.
131. THUNG, S.N. & GERBER, M.A. — Polyalbumins receptors: their role in the attachment of hepatitis B virus to hepatocytes, *Semin. Liver Dis.* 4:61, 1984.
132. TIOLLAIS, P., POURCEL, C. & DEJEAN, A. — The hepatitis B virus, *Nature* 317:489, 1985.
133. TOURAINE, J.L., TOURAINE, F., REVILLARD, J.P., BROCHIER, J. & TRAEGER, J. — T-lymphocytes and serum

- inhibitors of cell-mediated immunity in renal insufficiency, *Nephron* 14:195, 1975.
134. TURNER, G.C. & WHITE, G.B. — SH antigen in haemodialysis associated hepatitis, *Lancet* 2:121, 1969.
 135. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES / PUBLIC HEALTH SERVICE — Hepatitis B vaccine: Evidence confirming lack of AIDS transmission, *M.M.W.R.* 33:685, 1984.
 136. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES / PUBLIC HEALTH SERVICE — Suboptimal response to hepatitis B vaccine given by injection into the buttock, *M.M.W.R.* 34:105, 1985.
 137. VALENZUELA, P., MEDINA, A., RUTTER, W.J., AMMERER, G. & HALL, B.D. — Synthesis and assembly of hepatitis B virus surface antigen particles in yeast, *Nature* 298:247, 1982.
 138. VILLAREJOS, V., VISONÁ, K., GUTIÉRREZ, A. & RODRÍGUEZ, A. — Role of saliva, urine and feces in the transmission of type B hepatitis, *N. Engl. Med. J.* 291:1375, 1974.
 139. YOSHIDA, C.F.T., TAKAHASHI, C., MERCADANTE, L.A.C., BANDEIRA, M.F.S. & GASPAR, A.M.C. — Resposta imune à vacina da hepatite B (Hevac-B, França) em unidade de diálise, *J. Bras. Nefrol.* — submetido à publicação.
 140. YOSHIDA, C.F.T., TAKAHASHI, C., MERCADANTE, L.A.C., CAMARGO, I.F. & SCHATZMAYR, H.G. — Antibody response to heat-inactivated hepatitis B vaccine (CLB-3 mg) in hemodialysis patients and occupational risk personnel: a one year follow-up, *Rev. Inst. Med. Trop. (São Paulo)* 30:9, 1988.
 141. ZARUBA, K., GROB, P.J. & BOLLA, K. — Thymopentin as adjuvant therapy to hepatitis B vaccination in formerly non or hyporesponding hemodialysis patients, *Surv. Immunol. Res.* 4 (Supp. 1): 102, 1985.
 142. ZUCKERMAN, A.J. — Developing synthetic vaccines, *Nature* 295:98, 1982.
 143. ZUCKERMAN, A.J. — The development of novel hepatitis B vaccines, *Bull. Who* 63:265, 1987.

OSTEODISTROFIA RENAL

Vanda Jorgetti
 Vulmário Mendes
 Aluizio Barbosa de Carvalho



INTRODUÇÃO

Osteodistrofia renal é uma complicação universal em pacientes com insuficiência renal crônica e compreende alterações do metabolismo cálcio \times fósforo, alterações ósseas e calcificações ectópicas.

O reconhecimento da ligação insuficiência renal-doença óssea é atribuído a Lucas que, em 1833, descreveu o primeiro caso de raquitismo renal⁷¹. Smyth, em 1934, e Albright, em 1937, descreveram a associação de hiperplasia difusa das paratireóides e osteíte fibrosa^{5,113}. A descoberta, no final dos anos 60, da participação renal na hidroxilação final da vitamina D estimulou consideravelmente os trabalhos que tentavam demonstrar seu papel fisiológico no metabolismo cálcio \times fósforo. A esses trabalhos fundamentais, somamos a grande quantidade de pesquisas clínicas e terapêuticas realizadas nesse período, com o desenvolvimento do transplante renal e do tratamento dialítico. Tais possibilidades permitiram prolongar a vida dos urêmicos, o que fez com que a osteodistrofia pudesse ser melhor compreendida, visto ser um fator não negligenciável de morbidade.

A interpretação das alterações ósseas da osteodistrofia renal necessita de uma visão prévia da fisiologia óssea normal.

FISIOLOGIA ÓSSEA

O tecido ósseo, além de sua função estrutural e mecânica, é um grande reservatório de íons, os quais podem ser liberados para a corrente sanguínea de acordo com as necessidades metabólicas. A manutenção da calcemia dentro dos níveis normais é fundamental para o metabolismo orgânico, pois o cálcio desempenha inúmeras funções básicas. Entre elas, estão a contração das células cardíacas, a adequação do tônus vascular, a transmissão de impulsos nervosos, a liberação de secreções endócrinas e exócrinas, a ativação de fatores de coagulação, além de um importante papel como cofator de reações enzimáticas.

Diante de tantas funções, podemos compreender o porquê da natureza assegurar ao organismo grandes depósitos do íon cálcio.

Em situações de privação de cálcio, o mesmo é mobilizado do osso para o plasma. A persistência do estímulo mobilizador de cálcio pode levar a uma alteração óssea de caráter estrutural.

O tecido ósseo é submetido continuamente a um processo de reabsorção e formação, que é facilitado tanto pelo seu fluxo sanguíneo elevado (aproximadamente 10% do débito cardíaco) quanto pelo seu sistema celular altamente especializado.

REMODELAÇÃO ÓSSEA

A remodelação óssea é um processo fisiológico que permite ao osso do adulto uma renovação contínua e é resultante da atividade coordenada de duas populações celulares distintas: osteoclastos e osteoblastos.

Há aproximadamente 20 anos, Harold Frost³⁷ propôs o chamado conceito de unidade multicelular básica (BMU), esquematizado na figura 14.1 e descrito a seguir. Em resposta a estímulos biomecânicos, endócrinos e outros não identificados, os osteoclastos — que são células gigantes multinucleares e originárias de células mononucleares e imaturas — removem um certo volume de osso, formando as chamadas cavidades de reabsorção. A seguir, são substituídos pelos osteoblastos, células mononucleares que derivam de células mesenquimatosas indiferenciadas, e que irão preencher as cavidades de reabsorção com uma maior ou menor quantidade de osso em relação à inicialmente removida.

As observações de Frost, que sugeriam o acoplamento celular no processo de reabsorção e formação, foram inicialmente descritas no osso cortical, em biópsias de costelas³⁶, podendo ser extrapoladas para o osso trabecular.

Tal remodelação se inicia, como já foi dito anteriormente, pela chamada fase de ativação osteoclástica, onde os osteoclastos são atraídos a uma super-

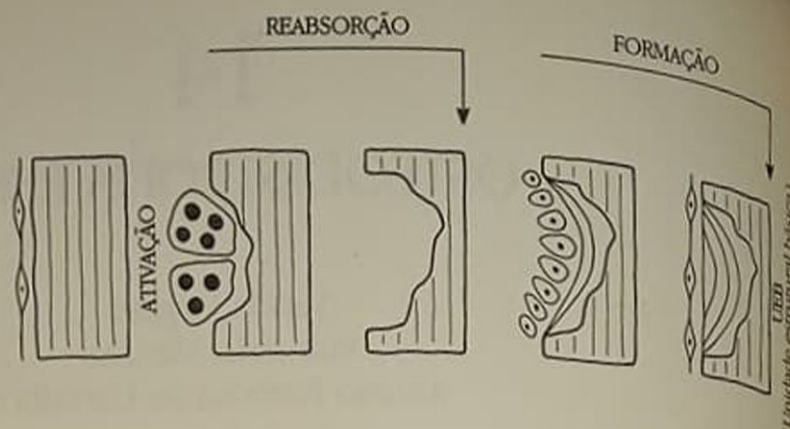


Figura 14.1 — Células ósseas e remodelação óssea fisiológica (UEB = unidade estrutural básica).

fície óssea quiescente. Vários agentes podem iniciar a ativação, entre eles o paratormônio, o calcitriol-1,25 (OH)₂-D₃ ou a interleucina I. Tais agentes atuam provavelmente por via indireta, visto que até o momento não foram identificados receptores para essas substâncias nos osteoclastos. Após concluir o processo de reabsorção, os osteoclastos deixam a cavidade e parecem ser os responsáveis pela emissão de sinais que atraem os osteoblastos para o local de reabsorção prévia. Essa atração dos osteoblastos para a cavidade é definida como acoplamento e é fundamental na manutenção da integridade da massa óssea.

Os osteoclastos são muito móveis, coram-se pela fosfatase ácida e apresentam atividade durante 7 a 10 dias, removendo tanto o componente mineral quanto o colágeno e outras proteínas da matriz. São células com membrana altamente diferenciada, que apresentam uma borda ondulada capaz de se acoplar à superfície óssea, criar um micromeio com pH extremamente baixo e promover a reabsorção⁵⁵.

Os osteoblastos são células menores, geralmente alinhados na superfície óssea em contato íntimo com a matriz, também conhecida como osteóide⁸¹. O osteóide é composto basicamente por colágeno tipo I e por outras proteínas, como a osteocalcina, osteonectina, proteoglicans, cuja função tanto no osteóide quanto no processo de mineralização não é totalmente conhecida³⁹. A mineralização do tecido osteóide somente ocorre após alguns dias, período esse necessário à sua maturação. Dessa forma, a cavidade de reabsorção será totalmente — ou pelo menos parcialmente — preenchida e mineralizada, quando, então, podemos afirmar que a remodelação está completa.

O produto final da atividade osteoblástica recebe o nome de unidade estrutural básica (BSU). Essas unidades somente podem ser estudadas através de medidas fornecidas pela histomorfometria óssea e foram comparadas por Frost aos néfrons, ou seja, representam a unidade de organização óssea.

Discutiremos sucessivamente os novos aspectos patogênicos e os novos meios diagnósticos e terapêuticos desenvolvidos nos últimos anos, concernentes ao hiperparatireoidismo secundário, osteomalácia, osteomalácia por alumínio, calcificações ectópicas e amiloidose osteoarticular.

HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO

INTRODUÇÃO

O hiperparatireoidismo secundário, conseqüente à insuficiência renal crônica, se desenvolve desde as fases mais precoces da perda da função renal⁷⁴.

Os principais fatores implicados na hipersecreção do hormônio paratireoideano são a redução do cálcio iônico e o aumento do fósforo plasmático. Além disso, outros fatores devem ser considerados, embora tenham um papel secundário. Entre eles estão os níveis séricos de alumínio e magnésio, heparina, histamina, prostaglandinas, acido metabólica, substâncias tais como β-bloqueadores, além de outros hormônios como, por exemplo, as catecolaminas⁸⁰.

A expressão clínica e laboratorial do hiperparatireoidismo secundário difere de um paciente a outro, podendo ser influenciada pelo tipo de nefropatia e também pela duração da insuficiência renal.

FISIOPATOLOGIA

Sabe-se que pequenas quedas na função renal são suficientes para estimular a produção do paratormônio. Esse fenômeno é atribuído fundamentalmente a uma diminuição do cálcio sérico.

Existem pelo menos três hipóteses para explicar os mecanismos que levam à hipocalcemia da insuficiência renal crônica²:

1. retenção de fosfatos;
2. resistência do esqueleto à ação calcêmica do paratormônio (PTH);
3. modificações produzidas pela insuficiência renal no metabolismo da vitamina D.

Retenção de fosfatos

Albright, em 1934, chamou a atenção sobre a importância da retenção de fosfatos como um dos fatores implicados na gênese do hiperparatireoidismo secundário. Porém, tal hipótese foi melhor estudada através dos trabalhos de Bricker, Slatopolsky e cols.¹¹¹. Segundo esses autores, a queda da filtração glomerular leva à retenção de fosfato e, conseqüentemente, a uma diminuição do cálcio plasmático que é o estímulo mais potente para a secreção do

paratormônio. A elevação do hormônio inibe a reabsorção tubular de fosfato desencadeando um aumento da fosfatúria responsável pela normalização dos níveis de fósforo e cálcio plasmáticos. Tal mecanismo se repete a cada diminuição da filtração glomerular. Dessa forma, a normocalcemia é mantida à custa de níveis cada vez mais elevados do paratormônio.

A teoria de Bricker, Slatopolsky e cols.¹¹¹ começou a ser contestada a partir do momento em que se observou que, nas fases iniciais da insuficiência renal, uma grande parte dos pacientes apresenta hipocalcemia e hipofosfatemia ao invés de hiperfosfatemia^{15, 119}. Sabe-se que tais pacientes, quando submetidos à sobrecarga oral de fosfato, não elevam significativamente seus níveis de fosfato sérico. Isto sugere que, nas fases iniciais da insuficiência renal crônica, o rim é capaz de regular a reabsorção tubular, sem uma dependência única do paratormônio. Trabalhos experimentais em cães paratireoidectomizados confirmam tais achados^{15, 119}. No entanto, não devemos invalidar o papel da retenção de fosfatos na gênese do hiperparatireoidismo secundário. Llach e cols.⁶⁹ demonstraram que pacientes urêmicos submetidos à dieta pobre em fósforo melhoram não somente a absorção intestinal de cálcio e a calcemia, como também diminuem os níveis de PTH. Por outro lado, uma elevação nas concentrações de fosfato ao nível das células tubulares proximais pode bloquear a ação da l-alfa-hidroxilase⁶⁸. Esta enzima é responsável pela hidroxilação final da vitamina D, dando origem ao metabólito ativo 1,25 (OH)₂-D₃. Assim, uma queda dos níveis circulantes deste metabólito promove uma diminuição da absorção intestinal de cálcio iônico e conseqüente estimulação do paratormônio.

Resistência óssea à ação calcêmica do paratormônio

Massry e cols.⁷⁹ demonstraram existir uma resistência do osso à ação calcêmica do paratormônio, observada em fases precoces e avançadas da insuficiência renal crônica, ou mesmo um a dois dias após a instalação da insuficiência renal aguda. Este fenômeno foi atribuído, pelo menos em parte, à deficiência de 1,25 (OH)₂-D₃, sugerindo que a presença dessa vitamina possa ser imprescindível à ação calcêmica do paratormônio. No entanto, a uremia pode, por si só, estar implicada nesse mecanismo.

Modificações produzidas pela insuficiência renal no metabolismo da vitamina D

O principal metabólito biologicamente ativo da vitamina D, o 1,25 (OH)₂-D₃ (calcitriol) é sintetizado no rim através de uma enzima, a l-alfa-hidroxilase, localizada nas células do túbulo proximal. A atividade dessa enzima aumenta em situações de hipocalcemia (via PTH) e hipofosfatemia. Ao contrário, a presença de hipercalemia, hiperfosfatemia, acidose

metabólica e baixos níveis de PTH diminuem a atividade enzimática da l-alfa-hidroxilase^{18,25}.

Os principais órgãos-alvos para a ação da 1,25 (OH)₂-D₃ são o intestino, o osso e, mais recentemente descrito, as glândulas paratireoidianas¹⁵. Slatopolsky e cols.¹¹² demonstraram que injeções endovenosas, de 1,25 (OH)₂-D₃ são capazes de bloquear a secreção de paratormônio pela glândula, independente dos níveis de cálcio sérico. Ainda Silver¹⁰⁹ demonstrou que a 1,25 (OH)₂-D₃ e outros metabólitos da vitamina D, como o 24,25 (OH)₂-D₃ e o 25 (OH) D₃, podem regular *in vitro* a ação do RNA-mensageiro, responsável pela síntese do hormônio pró-paratireoidiano, precursor do PTH¹⁰⁹.

Durante a evolução da insuficiência renal, os níveis de 1,25 (OH)₂-D₃ declinam progressivamente em relação quase direta com o índice de filtração glomerular (GFR), de maneira que em pacientes anéfricos e naqueles em tratamento dialítico os níveis de 1,25 (OH)₂-D₃ são praticamente indetectáveis. Assim, as conseqüências biológicas da deficiência de vitamina D na insuficiência renal são múltiplas e se manifestam por distúrbios na função de seus órgãos-alvos.

Uma explanação mais detalhada do metabolismo da vitamina D, sua ação biológica, bem como os mecanismos que controlam a sua regulação e produção na insuficiência renal serão discutidos posteriormente.

Todos os fatores citados até o momento intervêm no desencadeamento do hiperparatireoidismo, principalmente na insuficiência renal pré-dialise. Nos urêmicos dialisados, além dos fatores descritos, acrescenta-se o balanço de cálcio negativo provocado pela diálise que constitui também um estímulo para secreção do paratormônio. Tal situação ocorre quando a concentração de cálcio no banho de diálise é inferior a 3mEq/l.

Jastak, em 1968⁸⁴, demonstrou que algumas horas após nefrectomia as células paratireoidianas apresentam sinais tanto de hiperatividade quanto de hiperplasia. Ou seja, a hiperplasia paratireoidiana pode ser observada precocemente e que o aumento progressivo da glândula pode chegar a 40 vezes o seu tamanho normal²⁴.

Mendes e cols.⁸⁴ num estudo anátomo-clínico onde analisavam glândulas paratireoidianas de pacientes hemodialisados, submetidos a paratireoidectomia por hiperparatireoidismo secundário severo, demonstraram uma grande variação não somente da massa glandular como também do aspecto histológico. O aspecto mais freqüentemente encontrado foi o de hiperplasia difusa classicamente descrito. Entretanto, formações nodulares foram encontradas com certa freqüência e relacionadas principalmente ao maior tempo de duração da insuficiência renal (Tabela 14.1). Constataram também que, em termos de massa glandular, os pacientes cuja nefropatia de base era nefrite intersticial crônica apresentavam uma massa glandular maior do que os pacientes cuja lesão renal inicial era uma glomerulonefrite crônica⁸⁴.

Tabela 14.1 — Relação entre o peso das glândulas paratireoidianas e o aspecto histológico em 58 pacientes hemodialisados.

Microscopia óptica	Número de glândulas	Peso glandular médio (g)
I — Nodular	30	1301 ± 243 ^{a, b, c}
II — Difusa e nodular	62	730 ± 97 ^d
III — Difusa com formação nodular incipiente	38	492 ± 93 ^e
IV — Difusa	92	543 ± 96

a) I versus II, $p < 0,01$
 b) I versus III, $p < 0,001$
 c) I versus IV, $p < 0,001$

d) II versus III, $p < 0,05$
 e) III versus IV, $p = NS$

ASPECTOS CLÍNICOS E TRATAMENTO

Até o início dos anos 70, as formas clínicas graves de hiperparatireoidismo eram descritas com muita freqüência. Muitos pacientes apresentavam alterações radiológicas importantes (reabsorção subperiosteal, osteosclerose vertebral, osteoclastomas) associadas a calcificações de partes moles, prurido severo, hiperfosfatemia e níveis elevados de fosfatos alcalinos. Com a melhor compreensão dos mecanismos envolvidos no hiperparatireoidismo, a melhoria das técnicas dialíticas e dos meios diagnósticos, casos extremos têm sido atualmente raros.

Reverendo o registro do EDTA (European Dialysis Transplant Association) de 1979¹² e os dados de Ritz¹⁰³, verificamos diferenças na prevalência dos sinais e sintomas em dois períodos distintos (Tabela 14.2).

Pelo que se observa, houve uma melhora acentuada da incidência de calcificações metastáticas em geral e piora da dor óssea, provavelmente devida à interferência da intoxicação pelo alumínio.

Quanto aos meios diagnósticos, as dosagens de paratormônio através de radioimunoensaio têm sido largamente empregadas. As frações do hormônio mais estudadas são a carboxiterminal e aminoterminal, cujos valores na insuficiência renal são passíveis de diferentes interpretações. A fração carboxi-

Tabela 14.2 — Prevalência de sinais e sintomas em pacientes dialisados.

	1971	1982
Total	292 (100%)	67 (100%)
Algum sinal ou sintoma	138 (47,3%)	22 (32,8%)
— Dor óssea	58 (19,8%)	18 (26,9%)
— Calcificação metastática	58 (19,8%)	7 (10,4%)
— Calcificação da córnea	123 (42,0%)	1 (1,5%)
— Pseudogota	57 (19,5%)	1 (1,5%)
— Fraturas espontâneas	3 (1,0%)	3 (4,5%)

Modificado de Ritz e cols.¹⁰³

terminal tem metabolização e excreção renal e seus níveis encontram-se elevados na insuficiência renal crônica. Valores cinco vezes acima do normal são geralmente aceitos como demonstrativos de hipersecreção glandular⁶⁷. A fração aminoterminal, cujo meio por Vieira e cols.¹¹⁷, é considerada a porção mais ativa do hormônio. Sua metabolização é rápida predominantemente hepática e pequenas elevações dos seus níveis são representativas de hipersecreção glandular.

A apreciação do hiperparatireoidismo através da biópsia óssea é muito útil. O excesso de paratormônio leva a um aumento das superfícies de formação e reabsorção óssea, do número de osteoclastos e osteoblastos, além de favorecer o aparecimento de fibrose medular (Fig. 14.2). A remodelação óssea está aumentada e se expressa através de um grande número de superfícies marcadas pela tetraciclina (Fig. 14.3).



Figura 14.2 — Osteodistrofia renal — osteíte fibrosa. Trave óssea recoberta por osteóide, cavidade de reabsorção com osteoclastos e fibrose medular (azul-de-toluidina 120,6x).

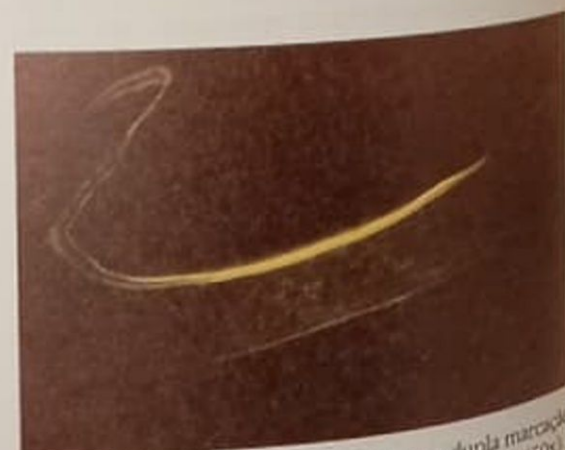


Figura 14.3 — Superfície trabecular com dupla marcação pela tetraciclina. Microscópio de luz fluorescente (50x).

A cintilografia óssea pode ser um recurso diagnóstico adicional nos casos de hiperparatireoidismo avançado. Assim, o padrão de hiper captação óssea difusa pelo difosfonato marcado permite a diferenciação com a osteomalácia⁶⁰.

A profilaxia e o tratamento do hiperparatireoidismo secundário baseiam-se na restrição do fosfato e na suplementação de cálcio e de vitamina D.

Na fase de insuficiência renal pré-dialítica, estando o paciente em restrição protéica, seus níveis de fósforo plasmático são geralmente normais. Assim, o uso de quelantes orais de fosfato são freqüentemente desnecessários.

Na fase dialítica, os níveis séricos de fosfato podem estar extremamente elevados e seu controle é muitas vezes difícil. O uso de quelantes orais de fosfato que contém alumínio em suas fórmulas é eficaz, apesar de oferecer riscos de intoxicação aluminica.

A suplementação de vitamina D tem se mostrado cada vez mais necessária desde as fases mais precoces da insuficiência renal crônica. Massry⁷⁸ e Coen²¹, estudando pacientes com filtração glomerular entre 15 e 40ml/min, tratados com doses de 1,25 (OH)₂D₃ que variavam entre 0,5 e 1g/dia, demonstraram melhora histológica do hiperparatireoidismo secundário. Esses autores não observaram deterioração da função renal com o tratamento pela vitamina D, como descrito anteriormente por Nielsen e cols.⁹²

A administração de metabólitos ativos da vitamina D deve ser precedida de um controle rigoroso dos níveis de fosfato sérico, uma vez que aqueles promovem não somente um aumento da absorção intestinal de cálcio, como também de fósforo. Isto acarreta uma elevação do produto cálcio x fósforo, aumentando o risco de calcificações metastáticas.

Ultimamente, o uso de carbonato de cálcio em doses elevadas tem sido empregado não só como suplementação oral de cálcio, mas também como substituto de quelantes de fósforo contendo alumínio³².

Quando a terapêutica clínica não é eficaz para o controle do hiperparatireoidismo secundário, a paratireoidectomia deve ser indicada. A incidência de paratireoidectomia na população de pacientes dialisados é de 5 a 10%¹⁰³.

A presença de manifestações clínicas graves (fraturas, prurido severo, calcificações metastáticas), hipercalcemia incontrolável, níveis elevados de fosfatase alcalina e do paratormônio (basal e após infusão de cálcio), são geralmente indicações precisas da paratireoidectomia. No entanto, previamente à cirurgia, deve-se afastar a presença de intoxicação aluminica. Pacientes intoxicados pelo alumínio, quando submetidos a paratireoidectomia, costumam apresentar piora da doença óssea³⁰.

A técnica cirúrgica preconizada tem sido a paratireoidectomia total seguida de implante de fragmentos da glândula na face anterior do antebraço. As vantagens dessa técnica consistem na possibilidade de reintervenção cirúrgica, caso haja recidiva, além de permitir o replante de fragmentos conservados se houver necrose do enxerto inicial.

A literatura a respeito da fisiopatologia da osteomalácia é extensa e controversa. Tais fatos devem-se, em grande parte, à evolução das técnicas de avaliação óssea. Até os anos 60, baseava-se unicamente na radiologia e histologia do osso descalcificado. A possibilidade de se analisar o osso descalcificado permitiu inicialmente o desenvolvimento da histomorfometria estática¹⁰ e, mais recentemente, após a utilização de marcadores da formação óssea — com a tetraciclina — o desenvolvimento da histomorfometria dinâmica mudou completamente as conceituações de osteomalácia⁸⁷.

FISIOPATOLOGIA

Como vimos no item hiperparatireoidismo secundário, a atividade osteoblástica é responsável pela síntese da matriz pré-óssea ou osteóide. A mineralização dessa matriz não ocorre desordenadamente no seu interior, e sim numa região que se localiza na junção entre o osso mineralizado e o osteóide e que recebe o nome de frente de mineralização. Tal região, que tem de 2 a 5 μ de espessura e que grosseiramente corresponde à primeira lamela osteóide, em contato com o osso calcificado, apresenta particularidades que permitem sua identificação, ou seja, cora-se por sais de cobalto e azul-de-toluidina, além de fixar a tetraciclina. Uma vez depositado o osteóide, existe um intervalo de tempo até que a mineralização ocorra, o que é necessário para a sua maturação. Tal intervalo recebe o nome de intervalo de tempo de mineralização (IMT) e é da ordem de 8-20 dias⁸.

Dessa forma, a espessura do osteóide (normalmente inferior a 10,5 μ) dependerá:

1. da velocidade de deposição do osteóide pelo osteoblasto;
2. da velocidade de mineralização do osteóide;
3. do intervalo que se separa a deposição e a mineralização (Fig. 14.4).

O volume de osteóide, que geralmente é de $4,1 \pm 1\%$, dependerá, por um lado, da extensão das superfícies ósseas recobertas por osteóide e, por outro lado, da sua espessura.

Na figura 14.5, que é um resumo do "modelo osteóide" proposto por F. Melsen, podemos verificar que as superfícies osteóides são, por si mesmas, um reflexo do número de unidades de remodelação óssea em fase de formação e de sua duração média de vida.

A constatação da existência de um excesso de osteóide, seja por aumento de volume, ou das superfícies osteóides, não é suficiente para afirmar o diagnóstico de osteomalácia. Define simplesmente um estado de hiperosteoidose que pode ser visto nas patologias com alto "turnover" ósseo, tais como hipertireoidismo, doença de Paget, hiperparatireoidismo primário. O diagnóstico de osteomalácia, além da hiperosteoidose, necessita também de compro-

vação de um retardo na mineralização em relação à deposição osteoblástica.

A mineralização pode ser analisada mais diretamente através da medida da velocidade de mineralização que corresponde à distância que separa as duas linhas fluorescentes, divididas pelo intervalo de tempo entre as duas administrações seqüenciais de tetraciclina recebidas pelo paciente previamente à biópsia óssea. As marcações por tetraciclina permitem também uma análise da chamada superfície osteóide com mineralização ativa — as traves ósseas que apresentam dupla marcações — ou seja, as unidades de formação óssea que estão em atividade.

Dessa forma, a definição de osteomalácia, que é histológica, é dada por:

1. aumento da espessura osteóide;
2. diminuição da velocidade de mineralização;
3. diminuição das superfícies osteóides com mineralização ativa.



Figura 14.4 — Deposição osteoblástica e mineralização.

ETIOLOGIA

As principais causas de osteomalácia estão descritas na tabela 14.3. Por não ser o objetivo dessa revisão, não teceremos comentários a respeito de todas as etiologias, nos limitando somente a analisar a contribuição da insuficiência renal no desenvolvimento da osteomalácia.

METABOLISMO DA VITAMINA D

Em 1943, os trabalhos de Liu e Chu demonstraram que a mineralização óssea em crianças e adultos urêmicos estava alterada, sendo impossível a distinção histológica com a osteopatia atribuída à deficiência em vitamina D⁷⁰.

Concluíram, então, que a uremia interferia de alguma forma com as ações da vitamina D. Esses mesmos autores notaram que doses fisiológicas de vitamina D não eram efetivas na correção de distúrbios do cálcio, sugerindo que a uremia causava uma "resistência" à ação da vitamina D. Somente com a descoberta da hidroxilação seqüencial da vitamina D no fígado e nos rins, necessária para desempenhar seu papel fisiológico, é que se compreendeu o porquê da insuficiência renal oferecer "resistência" à ação da vitamina D.

A uremia interfere no metabolismo da vitamina D, desde sua síntese cutânea. Hollis demonstrou que pacientes com insuficiência renal crônica necessitam de um maior tempo de exposição solar do que os indivíduos normais e com mesmo tipo de pigmentação, para sintetizar as mesmas quantidades de vitamina D⁵¹. Isso se deve, provavelmente, à presença de substâncias "melanina-like" na epiderme do urêmico. Tais substâncias, à semelhança da melanina, absorvem parte da radiação necessária à transformação de pró-vitamina D₃ em pré-vitamina D₃, que será transportada para o fígado por proteínas carreadoras específicas.

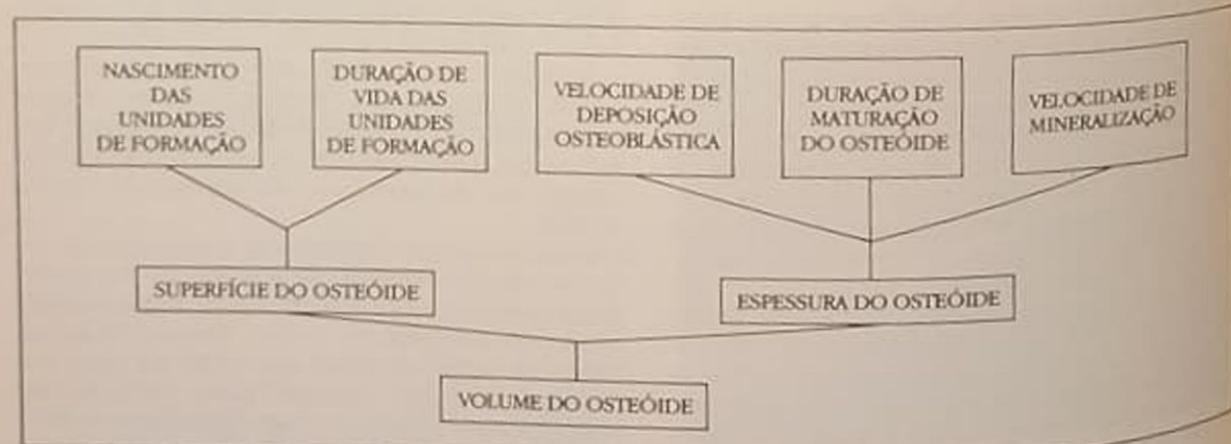


Figura 14.5 — Modelo osteóide — fatores de hiperosteoidose.

Tabela 14.3 — Classificação etiológica de osteomalácia

1. Deficiência de vitamina D a) Dieta ^{76, 95} b) Confinamento — pouca exposição à luz solar ²³ c) Pigmentação cutânea ¹¹⁴	5. Insuficiência de 1- α -hidroxilação a) Raquitismo tipo I ²⁷ b) Insuficiência renal crônica ¹⁹ c) Resistência ou deficiência de PTH ²⁹ d) Tumor ¹⁰⁶ e) Primária — ligada ao cromossomo X ⁷²
2. Má absorção da vitamina D a) Pós-gastrectomia ³¹ b) "By-pass" intestinal ⁹⁷ c) Doenças hepáticas ⁶¹ d) Doenças pancreáticas ¹⁰¹ e) Medicação: — abuso de laxativos ³⁵ — colestiramina ⁴⁵ f) Insuficiência renal ²⁰ g) Fibrose cística ⁴³	6. Resistência à ação da 1,25 (OH) ₂ D ₃ — Raquitismo tipo II ⁶⁴
3. Insuficiência de 25-hidroxilação hepática a) Prematuridade ⁴⁷ b) Hepatite neonatal ¹²⁰ c) Insuficiência hepática ²⁸	7. Depleção de fosfato a) Depleção primária ⁹⁰ b) Síndrome de Fanconi ⁹⁰ c) Acidose metabólica ⁹⁰ d) Transplante renal ⁸⁹ e) Antiácidos ¹⁴
4. Catabolismo acelerado ou aumento da excreção de vitamina D a) Síndrome nefrótica ⁴⁰ b) Medicamentos anticonvulsivantes ²⁴ c) Cirrose biliar ⁹⁹	8. Deficiência de cálcio ⁷⁷
	9. Inibidores da mineralização a) Alumínio b) Flúor ⁵⁸ c) Difosfonato ⁵⁷
	10. Malformação da matriz óssea a) Fibrogênese imperfeita ³² b) Osteomalácia axial ³³

A vitamina D₃ proveniente da síntese cutânea e a D₂ e D₃ absorvidas da alimentação chegam ao fígado, onde sofrerão uma primeira hidroxilação, através da enzima 25-hidroxilase, que se localiza na mitocôndria das células hepáticas²⁶.

O metabólito formado é o 25-hidroxicoalciferol 25 (OH)-D₃.

Nem a hidroxilação, nem os níveis de 25 (OH)-D₃ são influenciados pela insuficiência renal crônica. Eles podem ser reduzidos por exemplo em pacientes com síndrome nefrótica que apresentam proteinúria acentuada (>4g/24h), pois tais pacientes perdem proteínas transportadoras de vitamina D que têm peso molecular semelhante ao da albumina⁹⁹.

Pacientes urêmicos que utilizam anticonvulsivantes, situação freqüente em crianças com insuficiência renal, podem ter níveis de 25 (OH)-D₃ reduzidos, pois os anticonvulsivantes, tais como barbitúricos, difenil-hidantoínas, aceleram a conversão da vitamina D e da 25 (OH)-D₃ em metabólitos pouco ativos. Tais substâncias inibem também a absorção intestinal de cálcio, seja por mecanismo ligado diretamente à vitamina D ou não⁵⁰.

A segunda hidroxilação da vitamina D é realizada no rim, onde a 25 (OH)-D₃ é novamente hidroxilada e se transforma na 1,25-dihidroxicoalciferol 1,25 (OH)₂-D₃, sendo esta 10 vezes mais potente na resolução do raquitismo e na absorção intestinal de cálcio que os outros metabólitos da vitamina D²⁶.

A enzima 1- α -hidroxilase localiza-se nas mitocôndrias de células do túbulo proximal¹¹⁵. A ação da enzima é influenciada indiretamente pelo paratormônio através de sua ação no metabolismo do fósforo. Sabe-se que uma elevação nos níveis de paratormônio (por exemplo, por diminuição de cálcio iônico) aumenta a absorção tubular de cálcio e a excreção de fosfatos. A diminuição de fosfato intracelular favorece o aumento da produção de 1,25 (OH)₂-D₃, que, agindo a nível intestinal, aumenta a absorção de cálcio, elevando o cálcio iônico e bloqueando a produção de paratormônio.

Após sua síntese, a 1,25 (OH)₂-D₃ ganha a circulação, sendo transportada por proteínas carreadoras para os órgãos-alvos. A forma livre do hormônio penetra nas células e, por mecanismos não totalmente esclarecidos, é transportada para o núcleo onde interage com receptores específicos aí presentes⁴⁴. Tal interação resulta na fosforilação do receptor, que, por sua vez, se liga à cromatina, ativando a transcrição de determinados genes. No intestino delgado, a resultante final é o aumento da produção de uma proteína "calcium-binding", que vai favorecer a absorção intestinal do cálcio⁸².

A presença da 1,25 (OH)₂-D₃, através de sua ação intestinal, é imprescindível para a manutenção dos níveis ideais de cálcio e fósforo. Esse metabólito não possui papel fundamental direto na mineralização óssea, embora já se tenha demonstrado a presença de receptores específicos nos osteoblastos, células responsáveis pela formação e mineralização ósseas.

ACIDOSE

O papel da acidose no desenvolvimento da osteomalácia deve-se provavelmente a dois fatores. O primeiro, um acúmulo de íons H⁺ na frente de mineralização, pode interferir em importantes eventos celulares ligados ao trabalho de enzimas. O segundo refere-se ao momento de formação da hidroxipatita, onde existe a geração de íons H⁺, que devem ser removidos para que o processo tenha continuidade⁹¹.

RETENÇÃO DE AGENTES TÓXICOS

A insuficiência renal propicia, por si só, a retenção de elementos e compostos tais como o flúor, o magnésio, o alumínio e o pirofosfato, que poderão agir na formação e mineralizações ósseas. O alumínio, devido à sua importância, será tratado separadamente. Quanto aos outros elementos, podemos afirmar que o flúor, por exemplo, deve ser considerado principalmente em certas regiões geográficas, onde sua quantidade é extremamente elevada⁸⁶. Oreou-

poulos e cols⁹³, em um estudo controlado, não conseguiram demonstrar que o flúor administrado pelo período de um ano provocasse o aparecimento de osteomalácia. Quanto ao pirofosfato, sabe-se que o mesmo opõe-se à conversão do fosfato de cálcio amorfo em cristais de hidroxiapatita e que sua concentração no osso do urêmico é quatro vezes maior do que em indivíduos normais. Não se identificou, porém, nos urêmicos, patologias diretamente ligadas ao pirofosfato. Em relação ao magnésio, sabe-se que tal elemento é um importante inibidor de formação da hidroxiapatita⁹¹.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, RADIOLOGICAS E LABORATORIAIS

O quadro clínico mais freqüente na osteomalácia, não importa qual seja sua etiologia, é a fraqueza muscular presente em aproximadamente 50% dos casos. Esse sintoma acomete os músculos próximos, principalmente dos membros inferiores, levando a alterações da marcha. Dores ósseas estão presentes na coluna vertebral, costelas e bacia e, nas formas severas, pode-se ver freqüentemente deformidades ósseas. A alteração radiológica mais característica é a da pseudofratura (estrias de Looser-Milkman), que representa o equivalente a uma fratura de esforço, cuja reparação está comprometida por um defeito de mineralização³⁷. Ocorre principalmente em costelas, púbis, escápula e colo do fêmur. O aparecimento de pseudofraturas correlaciona-se diretamente ao excesso de tecido osteóide, sendo que o risco de fratura aumenta quando o volume osteóide relativo ultrapassa 20%.

As alterações bioquímicas dependerão do agente etiológico causador da osteomalácia.

OSTEOMALÁCIA POR ALUMÍNIO

A chamada "osteomalácia da diálise", secundária à intoxicação pelo alumínio, caracteriza-se por apresentar um quadro clínico e laboratorial distinto, porém não patognomônico. Os sintomas mais freqüentes são: dores ósseas e musculares extremamente invalidantes, artralgias, principalmente nas articulações proximais e distais, fraqueza muscular e fraturas ósseas espontâneas, principalmente nas costelas.

A osteopatia por alumínio é muito observada em nosso meio, pois 75% das biópsias ósseas analisadas em nosso serviço revelam depósitos de alumínio no osso.

Os achados bioquímicos mais encontrados são: hipercalcemia, geralmente observada quando tentamos aumentar o aporte de cálcio, ou quando utilizamos derivados da vitamina D. A fosfatase alcalina costuma estar dentro da normalidade ou discretamente elevada. Tais achados são interessantes, pois ajudam a diferenciar a osteomalácia por alumínio da carencial, que costuma cursar com calcemias baixas e fosfatase alcalina muito elevada.

O fósforo pode assumir qualquer valor e o paratormônio apresenta-se normal ou pouco aumentado, não se elevando quando se submete o paciente a estímulos hipocalcêmicos⁵.

As lesões radiológicas não são sistematicamente encontradas. Quando presentes, na forma de fraturas e/ou zonas de Looser-Milkman, auxiliam no diagnóstico.

A cintilografia óssea é um método útil, pois os pacientes com osteomalácia apresentam menor captação do traçador, quando comparados com pacientes de osteíte fibrosa⁶⁰.

VIAS DE INTOXICAÇÃO

As possibilidades de intoxicação pelo alumínio ocorrem principalmente por duas vias:

Via dialítica

Pacientes cronicamente dialisados utilizam uma média de 18.000 a 36.000 litros de água por ano. Essa água, que é a mesma destinada ao consumo geral da população, apresenta concentrações de alumínio que variam no decorrer do ano entre 20 e 1.700 µg/l, níveis esses na maioria das vezes superiores aos recomendados para a diálise, que devem ser inferiores a 15 µg/l^{53, 107}.

Se não utilizarmos tratamento de água adequado, através de deionizadores e/ou sistema de osmose reversa, o risco de contaminação pela passagem de alumínio através da membrana de diálise é enorme.

Via digestiva

A contaminação ocorre pela ingestão de líquidos e alimentos, porém o maior risco se deve de quelantes de fósforo — substâncias que contêm alumínio — utilizados para prevenir a hiperfosfatemia.

Na criança, provavelmente devido a uma maior permeabilidade da mucosa intestinal ao alumínio, esse fator é muito importante⁴.

HISTOLOGIA ÓSSEA

Os achados histológicos são muito variados, ou seja, os pacientes podem apresentar as chamadas formas puras de osteomalácia, com aumento de volume e da espessura das superfícies osteóide, e diminuição da velocidade de depósito e da superfície osteóide ativa.

As osteomalácias ligadas à intoxicação por alumínio apresentam também como características uma diminuição importante do número de osteoblastos e osteoclastos, além de uma linha de demarcação muito nítida entre o tecido mineralizado e o osteóide (Fig. 14.6). Tal quadro pode ser acompanhado de sinais de osteíte fibrosa, ou seja, aumento da superfície de reabsorção e fibrose. São as chamadas formas mistas. Mais recentemente, descreve-se a chamada forma aplásica da osteomalácia por alumínio¹⁷, que apresenta como principal característica um volume osteóide reduzido.

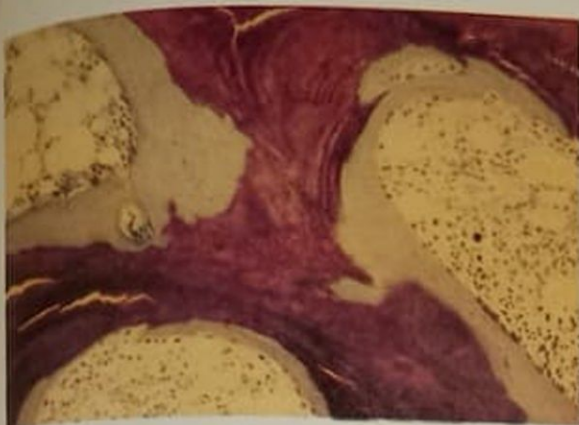


Figura 14.6 — Osteodistrofia renal — osteomalácia. Aumento do volume osteóide e da superfície osteóide, presença de células e de fibrose medular (azul-de-toluidina 120,6x).



Figura 14.7 — Trave óssea recoberta por alumínio, presença de alumínio no interior da trave (aluminon 120,6x).

A característica comum a todas as formas é a presença de alumínio, detectada por técnicas histoquímicas, na interface entre o tecido mineralizado e o osteóide (Fig. 14.7).

A intensidade e a extensão das superfícies ósseas recobertas por alumínio correlacionam-se positivamente com a espessura osteóide e com o intervalo de tempo de mineralização.

Tais relações são observadas somente nos casos de osteomalácia pura, ou seja, não existe predominância de osteíte fibrosa.

ANÁLISE ÓSSEA ULTRA-ESTRUTURAL

A microscopia iônica demonstrou que o alumínio na frente de mineralização forma estruturas hexagonais de 200 a 2.000Å ligadas ao fósforo. Os cristais de hidroxiapatita tinham aspecto normal.

Os osteoblastos apresentavam sinais de hipoatividade celular¹⁰⁰. O mesmo tipo de análise no osso de pacientes com predominância de osteíte fibrosa demonstrou que o alumínio na frente de mineralização não formava hexágonos e sim massas ligadas aos cristais de hidroxiapatita. Tal fato sugere existir no início uma incorporação rápida do alumínio. Nos pacientes com osteíte fibrosa, os osteoblastos apresentam sinais de hiperatividade. A análise das mitocôndrias demonstrou a presença de alumínio e fósforo no seu interior, o que poderia explicar o porquê da indução de um defeito na mineralização. Estudos químicos *in vitro* demonstraram que o alumínio pode diminuir o crescimento da hidroxiapatita⁹.

FATORES QUE MODIFICARIAM A AÇÃO DO ALUMÍNIO NO OSSO

Paratormônio

Pelo que foi relatado anteriormente, podemos inferir que a interação entre o paratormônio e o alumínio é completa. Por um lado, o hiperparatireoidismo severo pode, ao menos em alguns pacientes, aumentar a concentração de alumínio no osso a níveis comparáveis aos observados nos pacientes com osteomalácia, muito embora os achados histológicos sejam de osteíte fibrosa⁴⁸.

Nos ratos, o paratormônio aumenta a concentração de alumínio em vários órgãos, principalmente fígado e osso⁸³. O mesmo verifica-se em ratos com hiperparatireoidismo endógeno provocado por dieta pobre em cálcio.

Por outro lado, o alumínio inibe a secreção de paratormônios, e isso verifica-se, por exemplo, em pacientes intoxicados que, submetidos a diálise pobre em cálcio, não conseguem elevar os níveis de paratormônio, da mesma forma que pacientes com osteíte fibrosa⁵. Além disso, existe também uma relação inversa entre paratormônio e alumínio ósseo³⁰ e entre alumínio plasmático e peso glandular da paratireóide⁸⁴. Já se demonstrou também a inibição da secreção de paratormônio pelas células paratireoidianas em presença do alumínio. Todas essas observações sugerem que o paratormônio influencia a distribuição de alumínio nos tecidos, assim como modula os aspectos clínicos da síndrome de intoxicação pelo alumínio.

Mecanismo molecular da ação do alumínio

O alumínio interfere com a atividade de numerosas enzimas como, por exemplo, fosfatase ácida e alcalina, acetilcolinesterase, hexoquinase e com a síntese de hemoglobina^{66, 116}. Demonstrou-se também que o alumínio pode bloquear o RNA em neurônios e na cromatina, além de ter sido detectado no núcleo das células nervosas de pacientes com doença de Alzheimer⁹⁸. Recentemente, Lieberherr e cols. demonstraram em cultura de células (osteoblastos e

osteoclastos) que o alumínio em altas concentrações inibe a síntese de colágeno⁶⁵.

Dessa forma, acreditamos que a ação do alumínio, alterando a mineralização, não seria somente físico-química, mas sim ação direta na atividade celular óssea.

PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA INTOXICAÇÃO ALUMÍNICA

Em 1980, Ackrill e cols. demonstraram com sucesso o emprego de um agente quelante do ferro, a desferrioxamina, no tratamento de um paciente portador de encefalopatia alumínica. Até então, as únicas medidas possíveis no tratamento da intoxicação alumínica eram profiláticas. Dentre elas, destacavam-se como de importância o controle adequado de qualidade da água destinada à diálise e a suspensão do uso de quelantes orais de fosfato, por possuírem alumínio em suas composições.

A desferrioxamina é utilizada largamente desde 1960 como o único agente efetivo e específico para a prevenção e tratamento de pacientes com hemocromatose, qualquer que seja sua etiologia. Trata-se de uma sideroamina natural, obtida a partir de culturas do fungo *Streptomyces pilosus*. A substância ativa, o metanossulfato de desferrioxamina B, apresenta enorme afinidade pelo ferro trivalente e tem a capacidade de remover o ferro da ferritina e hemossiderina, mas não da hemoglobina. Ao se ligar ao ferro, forma o complexo ferrioxamina, substância hidrofílica que pode ser eliminada pelos rins. A desferrioxamina forma também complexos com outras substâncias trivalentes, incluindo o alumínio. Embora a aluminóxamina apresente uma menor estabilidade em relação à desferrioxamina, a droga possui excelente ação mobilizadora e quelante do alumínio depositado nos tecidos^{41, 49}.

Estudos pioneiros realizados em pacientes submetidos a hemodiálise crônica¹⁰² demonstraram que, após a infusão endovenosa, em 1 hora, de 40mg/kg de desferrioxamina, a concentração da droga era de 152 $\mu\text{mol/l}$, se administrada em período interdialítico; 112 $\mu\text{mol/l}$ se administrada na primeira hora e 132 $\mu\text{mol/l}$ se administrada na última hora da diálise. As concentrações respectivas de ferrioxamina era de 7,0, 7,0 e 5,9 $\mu\text{mol/l}$ e a de aluminóxamina 2,8, 2,0 e 2,4 $\mu\text{mol/l}$. Após o término da infusão, a concentração plasmática de desferrioxamina diminuía rapidamente, apresentando uma vida média de 20 minutos. A concentração plasmática de aluminóxamina continuava aumentando até 48 horas após a infusão, alcançando valores em torno de 8 $\mu\text{mol/l}$. Esses níveis diminuía até 2,2 $\mu\text{mol/l}$ após a diálise, demonstrando que o complexo aluminóxamina era dializável.

As variações de níveis séricos de alumínio após infusões de desferrioxamina foram também demonstrados em outros estudos. Análises *in vitro* detectaram uma elevação da fração ultrafiltrável do alumínio sérico após a infusão da droga^{1, 11, 52}.

Essas alterações são devidas à transferência do alumínio depositado no osso (e provavelmente em outros órgãos) para o plasma, seguida de remoção do complexo desferrioxamina — alumínio através da diálise.

Prevenção

Recentemente, alguns centros especializados têm dado maior importância às medidas preventivas em relação à intoxicação alumínica. Sabe-se que as duas principais fontes de contaminação de pacientes hemodializados são a água destinada à diálise e os quelantes orais de fosfato. As determinações dos níveis de aluminemia e das concentrações de alumínio na água são parâmetros imprescindíveis, sem os quais torna-se praticamente impossível a prevenção dessa complicação. No entanto, infelizmente, não dispomos, em nosso meio, de tal metodologia em rotina.

As medidas preventivas consistem no tratamento adequado da água, através da deionização associada à osmose reversa, e no controle de qualidade da mesma pelas determinações das concentrações de alumínio pré e pós-tratamento. Uma outra medida seria a suspensão do uso de quelantes orais de fosfato e/ou sua substituição pelo carbonato de cálcio, uma vez que ainda não dispomos de compostos igualmente efetivos isentos de alumínio. Não devemos nos esquecer de outras fontes de contaminação, talvez não menos importantes, como os utensílios de cozinha, alimentos, água e outras bebidas. Em lactentes, o uso de fórmulas lácteas e soluções parenterais contendo alumínio têm ganho destaque como fonte de contaminação⁷⁵.

Tratamento

O tratamento da água e o uso cauteloso de quelantes orais de fosfato diminuem a incidência de doença óssea e encefalopatia alumínica^{88, 110}. No entanto, quando a intoxicação alumínica já apresenta suas expressões clínicas, tais medidas são insuficientes. Assim, outros métodos mais efetivos devem ser utilizados com a finalidade de remover maiores depósitos de alumínio dos órgãos de pacientes afetados. Alguns estudos têm demonstrado a eficácia da hemodiálise em remover o alumínio plasmático; os resultados, porém, são conflitantes. Milliner e cols.⁸⁸ não demonstraram qualquer alteração nas concentrações plasmáticas de alumínio durante a hemodiálise, concluindo que tal procedimento, isoladamente, não seria eficaz no tratamento da intoxicação alumínica.

Vários ensaios clínicos têm dado à desferrioxamina um papel de destaque no tratamento da intoxicação alumínica. Na tabela 14.4 pode-se observar os resultados de alguns trabalhos iniciais onde a dose da droga e a duração do tratamento foram variadas.

A partir desses estudos, alguns investigadores têm utilizado, com sucesso, a desferrioxamina no tratamento da doença óssea alumínica. Três parâmetros têm sido considerados na avaliação da eficácia da

Tabela 14.4 — Resultados do tratamento prolongado pela desferrioxamina (DFO) na remoção do alumínio ósseo

Estudo	N	Alumínio ósseo			Dose de DFO (g/semana)	Duração do tratamento (meses)
		Antes da DFO	Depois da DFO	Diferença %		
Ackrill e cols.	3	372	116	-68	4-6	10
		360	210	-42	—	14
		163	51	-68	—	5
Brown	2	156	153	-2	6	4,5
		112	101	-10	—	6
Ihle e cols.	4	340 ± 88	125 ± 68	-63	3	6
Malluche e cols.	3	107 ± 14	53 ± 13	-50	6	8
Pierides e cols.	2	415	159	-62	4	12
		162	72	-55	—	12
Van de Vyver	1	44,9	32,9	-26	2	9

Simon e cols. — Prevenção e tratamento da intoxicação por alumínio na insuficiência renal crônica. (Adv. Nephrol. 14: 439, 1981).

droga: a sintomatologia, os níveis de alumínio sérico e o conteúdo ósseo de alumínio pré e pós-tratamento. Em nosso meio, não dispomos, rotineiramente, dos dois últimos recursos. Conseqüentemente, utilizamos a clínica e alguns parâmetros laboratoriais, como os níveis de cálcio plasmático, a fosfatase alcalina e o paratormônio.

A desferrioxamina tem sido utilizada também como meio diagnóstico através do chamado "teste da desferrioxamina". Consiste na infusão de desferrioxamina na dose de 40mg/kg, 2 horas após a hemodíalise, via bomba de infusão, a um ritmo de 1g/hora. Os níveis séricos de alumínio são determinados antes e 48 horas após a infusão. Se o incremento sobre os níveis basais do alumínio sérico for menor que 200µg/l, conclui-se pela não existência de intoxicação alumínica; se o incremento for maior que 500µg/l, deve-se ter o diagnóstico de certeza; se entre 200 e 500µg/l, outros métodos são necessários para a confirmação diagnóstica (biópsia óssea, eletroencefalograma, cintilografia óssea, etc.).

Outros investigadores têm estudado também as alterações histológicas da osteopatia alumínica^{16, 94}. Malluche e cols.⁷³ observaram uma melhora clínica após duas a quatro semanas de tratamento com a desferrioxamina, além de uma diminuição do conteúdo ósseo de alumínio e de mudanças nos padrões histológicos pré e pós-tratamento.

Na impossibilidade de determinarmos outros parâmetros, temos empregado a biópsia óssea rotineiramente, tanto como medida diagnóstica como de controle de cura.

Dose e administração

Na literatura, as doses de desferrioxamina usadas em pacientes dialisados variam de 0,25-6g/semana. A droga é infundida por via endovenosa, diluída em 500ml de glicose a 5% ou cloreto de sódio a 0,9%, durante a última hora de diálise.

Atualmente, a dose preconizada está em torno de 40mg/kg tanto para adultos como para crianças, evitando exceder o limite de 3g semanais. Deve-se administrá-la na primeira e na segunda sessões de diálise da semana e a duração do tratamento tem variado de 6 a 10 meses. Esse período tem sido suficiente para remover cerca de 50% do alumínio ósseo¹¹⁰.

A desferrioxamina pode ser administrada por via intraperitoneal e os resultados não diferem daqueles obtidos quando se usa a via endovenosa⁴⁰.

Efeitos colaterais

De maneira geral, a desferrioxamina apresenta boa tolerância, não estando associada a efeitos colaterais graves. Porém, alguns casos de reações anafiláticas já foram descritos⁶. Quando administrada rapidamente, pode causar hipotensão severa.

Outras complicações relacionadas ao uso da droga referem-se às alterações visuais e auditivas descritas nos pacientes submetidos a longos períodos de tratamento. Mais recentemente, infecções graves pela *Yersinia enterocolitica* têm sido consideradas como complicações do tratamento pela desferrioxamina.

AMILOIDOSE OSTEOARTICULAR

Com a maior sobrevivência dos pacientes em tratamento hemodialítico, novas complicações têm sido observadas, incluindo um aumento expressivo da síndrome do túnel carpiano e artralgias, especialmente das grandes articulações. Tardamente, associam-se a reabsorção óssea periarticular, edema de sinóvia e formações císticas⁷.

A relação existente entre as complicações citadas e o depósito amilóide envolvido nestas estruturas tem sido muito enfatizada nos três últimos anos. Este material amilóide é corado pelo vermelho congo

e sofre birrefringência à luz polarizada. À microscopia eletrônica, os depósitos amilóides têm-se mostrado como consistentes de microfibrilas circulares e a B2M foi identificada pela análise de seqüência aminoterminal como o principal constituinte proteico destes depósitos amilóides. Estudos imuno-histoquímicos mostraram que os depósitos amilóides reagem com anti-soro B2M, entretanto não reagem com anti-soro dirigido à proteína AA, imunoglobulinas ou pré-albumina. Também, como se mostrou recentemente, a B2M pode ser transformada em fibrilas amilóides *in vitro* na ausência de proteólise^{7, 121}.

A B2M é codificada no cromossomo 15 e faz parte de uma cadeia leve da classe I do HLA que é encontrada em células imunes e outras células somáticas. É normalmente filtrada nos glomérulos e reabsorvida no túbulo proximal, onde é catabolizada¹¹⁸. Quando a filtração glomerular e a reabsorção são reduzidas na insuficiência renal, os níveis de B2M aumentam progressivamente no plasma. Em pacientes hemodialisados, os níveis plasmáticos de B2M podem atingir 20 a 40 vezes o nível normal. Nós observamos que os níveis séricos aumentam progressivamente nos primeiros seis anos do tratamento dialítico, mantendo-se, a partir daí, praticamente estáveis⁸⁶ (Fig. 14.8). Durante as sessões de hemodiálise com membrana de cuprofane, os níveis plasmáticos aumentam, ao mesmo tempo em que diminuem quando a membrana do Poliacrilonitrilo é usada⁵⁸.

Embora os níveis plasmáticos de B2M revelem a presença de um precursor molecular dos depósitos amilóides, não existe uma relação definida entre os

níveis de B2M e a extensão ou severidade dos depósitos¹⁰⁸.

Esse novo tipo de amiloidose-B2M parece ter predileção mas não exclusividade pelas estruturas articulares e periarticulares. Shirama e cols.¹⁰⁸ e Druke (comunicação pessoal) têm observado que os depósitos podem também ocorrer na mucosa de pacientes hemodialisados, sugerindo uma distribuição generalizada. Os fatores que determinam a deposição preferencialmente sinovial são indefinidos. Entretanto, a inflamação local induzida por microcristais ou alumínio pode predispor a transformação das moléculas de B2M em fibrilas amilóides.

Clinicamente, a amiloidose-B2M leva ao aparecimento de síndromes de compressão nervosa (ex. compressão do nervo mediano na síndrome do canal carpiano) e a artropatias destrutivas de grande articulação ou pseudo-espondilite destrutiva. Os pacientes queixam-se de dor articular, particularmente nas articulações do cotovelo, joelho e coxofemoral. Em alguns pacientes, a dor pode ser imobilizante. As conseqüências dos cistos ósseos na cabeça de fêmur e na coluna vertebral podem levar a fraturas patológicas graves e colapso vertebral⁷.

O exame radiológico mostra lesões líticas e císticas no osso ou região articular e periarticular, onde os sinais clínicos e sintoma são referidos. Cistos radiotransparentes, sem reação osteosclerótica ou osteopênica envolvendo o osso ou periosteio são vistos nas adjacências I das estruturas sinoviais de pequenos ossos (ex.: metacarpos) ou grandes ossos (ex. fêmur)⁷ (Fig. 14.9).

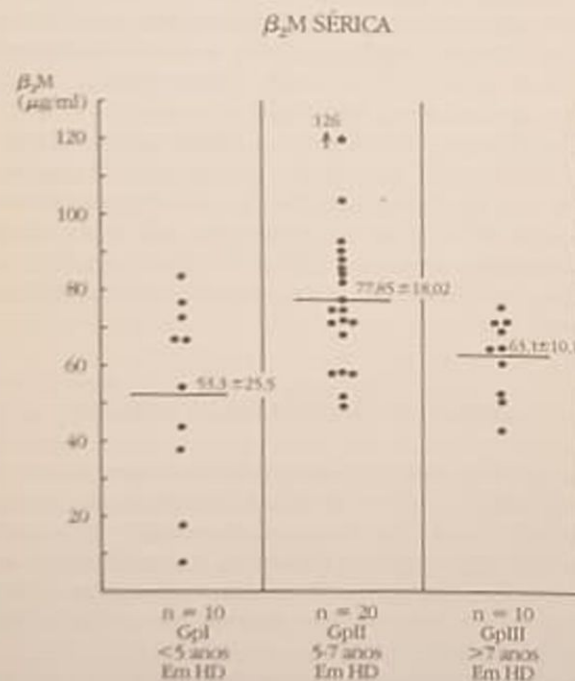


Figura 14.8 — Níveis séricos β_2 -microglobulina em três grupos de pacientes hemodialisados I versus II, $p < 0,01$, I versus III $p < 0,05$, II versus III NS.



Figura 14.9 — Raios X de mão mostrando múltiplas formações císticas nos ossos do carpo.

O exame histológico dos cistos mostra a presença de substância amilóide no interior dos mesmos. A biópsia articular de joelho, com retirada de fragmento da sinóvia, parece constituir-se num método confiável para o diagnóstico da amiloidose articular⁷. A captação com tecnécio difosfonato tem sido utilizada recentemente como o primeiro método não invasivo no diagnóstico precoce dos cistos relacionados à amiloidose osteoarticular⁴².

Até o momento não dispomos de tratamento para tal complicação.

CALCIFICAÇÕES METASTÁTICAS

A ocorrência de calcificações metastáticas na uremia é conhecida há décadas, tendo sido intensamente investigada. Todavia, pouco progresso recente tem acrescentado à compreensão dos mecanismos já conhecidos.

A calcificação de tecidos moles em pacientes cronicamente urêmicos pode ser classificada em visceral e não visceral¹⁰³. Calcificação visceral ocorre no pulmão, no coração e rins e geralmente consiste de depósitos amorfos contendo cálcio, fósforo e magnésio. Já as calcificações não viscerais ocorrem em vasos e em região periarticular, e os depósitos consistem de cristais de apatita semelhante àqueles do próprio tecido ósseo. Calcificações não viscerais são também observadas na pele e na conjuntiva. Como em pacientes não urêmicos com hipercalemia crônica, calcificações da válvula mitral e aórtica podem ser observadas em pacientes mantidos há muito tempo em hemodiálise¹⁰⁵.

Em raras ocasiões têm sido observados cristais de oxalato de cálcio, apatita e pirofosfato em articulações de pacientes hemodialisados com quadro de artrite aguda. Se depósitos similares podem acometer as articulações sem inflamação associada e contribuir na gênese da amiloidose osteoarticular, constitui objeto de grande discussão.

Embora a maioria dos depósitos de cálcio não cause sintomas clínicos, alguns tipos de calcificações metastáticas levam a graves complicações. É o caso, por exemplo, da calcificação visceral difusa (pulmonar e cardíaca) que pode levar a insuficiência respiratória, arritmias e insuficiência cardíaca congestiva²².

A patogênese da calcificação de tecidos moles em pacientes urêmicos é muito pouco conhecida. O aumento do produto Ca x P plasmático é um fator predisponente⁶². Entretanto, não se sabe porque certos pacientes com osteíte fibrosa severa e produto Ca x P aumentado não desenvolvem calcificações metastáticas ao lado de outros pacientes com a mesma gravidade de doença óssea e que desenvolvem calcificações metastáticas.

Recentemente, constatou-se que o excesso de vitamina K pode aumentar a concentração tecidual de proteínas gama carboxiladas com alta afinidade pelo cálcio, favorecendo o aparecimento de calcificações metastáticas¹⁰⁴.

Embora a prevalência de calcificações metastáticas não seja muito alta nas diversas modalidades de tratamento dialítico (10% na experiência de Ritz na Alemanha e Drueke na França), ocasionalmente certos pacientes podem apresentar deformidades grotescas e depósitos periarticulares de dimensões tumorais¹⁰⁵. Observou-se que estas calcificações acometem grandes e pequenas articulações em pacientes com importante intoxicação aluminica, níveis séricos elevados de fósforo e o osteomalácia pura. A hipercalemia da intoxicação pelo alumínio, o produto Ca x P elevado e a concomitante diminuição da mineralização óssea podem explicar, pelo menos nestes pacientes, a propensão para as calcificações metastáticas. Uma vez instalados, esses depósitos tendem sempre a aumentar, apesar do rigoroso controle dos níveis séricos de fósforo⁶².

As calcificações vasculares são de dois tipos: as calcificações da camada íntima de grandes artérias e calcificações da camada média das artérias musculares. Estes dois tipos diferem com relação à evolução pós-paratireoidectomia e/ou correção do produto Ca x P. Assim, calcificações da média das artérias periféricas podem regredir após paratireoidectomia, enquanto não se observa nenhuma modificação nas placas calcificadas das grandes artérias. A administração de metabólitos da vitamina D, mas não de carbonato de cálcio, parece capaz de acelerar as calcificações arteriais em pacientes urêmicos e experimentalmente em animais. A explicação para este mecanismo não é bem conhecida, entretanto, sabe-se que a vitamina D pode aumentar o conteúdo de cálcio tecidual e acelerar a aterogênese (isto é, formação de placas) em animais e em pacientes urêmicos e não urêmicos²². É provável que a aterocalcina, uma proteína de altíssima afinidade pelo cálcio, possa exercer um papel fundamental na gênese das calcificações vasculares da uremia⁶³.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACKRILL, P., RALSTON, A.J., DAY, J.P. & HODGE, K.C. — Successful removal of aluminum from patient with dialysis encephalopathy, *Lancet* 2:692, 1980.
2. ALBRIGHT, F., BLOOMBERG, E., CASTLEMAN, B. & CHURCHILL, E.D. apud Kanis J.A., Hamdy, N., Beneton, M. & Cundy, T. — What stimulates the parathyroid gland in chronic renal failure. In: Cecchetti, M. & Segre, G.: *Calcitropic hormones and calcium metabolism*, Excerpta Medica, Amsterdam, Elsevier, 1986, p. 197.
3. ALBRIGHT, F., DRAKE, T.G. & SULKOWITZ, H.W. — Renal osteitis fibrosa cystica: report of case with discussion of metabolic aspects, *John Hopkins Med. J.* 60:377, 1937.
4. ANDREOLI, S., BERGSTEIN, J.M. & SHERRARD, D.J. — Aluminum intoxication from aluminum-containing phosphate binders in children with azotemia not undergoing dialysis, *N. Engl. J. Med.* 310:1079, 1984.

5. ANDRESS, D., FELSENFELD, A.J. & cols. — Parathyroid hormone response to hypocalcemia in hemodialysis patients with osteomalacia, *Kidney Int.* 24:364, 1983.
6. ATHANASIOU, A., SHEEP, M.A. & NECHELES, T.F. — Anaphylactic reaction to desferrioxamine, *Lancet* 2:616, 1977.
7. BARDIN, T., KUNTZ, D., ZINGRAFF, J., VOISIN, M.C., ZELMAR, A. & LANSAMAN, J. — Synovial amyloidosis in patients undergoing long term hemodialysis, *Arthritis Rheum.* 28:1052, 1985.
8. BAYLINK, D., SAUFFER, M., WERGEDAL, I. & RICH, C. — Formation, mineralization and resorption of bone in vitamin D deficient rats, *J. Clin. Invest.* 49:1122, 1970.
9. BLUMENTHAL, N.C. & POSNER, A.S. — In vitro model of aluminum induced osteomalacia: inhibition of hydroxyapatite formation and growth, *Calcif. Tissue Int.* 36:439, 1984.
10. BORDIER, P.J. & TUN-CHOT, S. — Quantitative histology of metabolic bone disease, *Clin. Endocrinol. Metab.* 1:197, 1972.
11. BROWN, D.J., HAM, K.N., DAWBORN, J.K. & XIPEL, J.M. — Treatment of dialysis osteomalacia with desferrioxamine, *Lancet* 2:343, 1982.
12. BRUNNER, F.P., BRYNGER, H., CHANTIER, C., DONCHERWOLCKE, R.A. & cols. — Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, IX Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association, 16-50, 1979.
13. CANTLEY, L.K., RUSSEL, J., LETTIERI, D. & SHERWOOD, L.M. — 1,25-dihydroxy vitamin D₃ suppressed parathyroid hormone secretion from bovine cells in tissue culture, *Endocrinology* 117:2114, 1985.
14. CARMICHAEL, K.A., FALLON, M.D., DALINKA, M. & cols. — Osteomalacia and osteitis fibrosa in a man ingesting aluminum hydroxide antacid, *Am. J. Med.* 76:1137, 1984.
15. CAVERSAZIO, G., GLOOR, R.J., FLEISCH, H. & BONJOUR, J.P. — Parathyroid hormone independent adaptation of renal tubular phosphate transport to renal mass reduction, *Kidney Int.* 17: 856, 1980.
16. CHARHON, S.A., CHAPUY, M.C., TRAEGER, J. & MEUNIER, P.J. — Intoxication des dialysés rénaux par l'aluminium: aspects histologiques osseux, *Presse Méd.* 13:1431, 1984.
17. CHARHON, S.A., CHAVASSIEUX, P.M., CHAPUY, M.C. & cols. — Low rate of bone formation with or without histologic appearance of osteomalacia in patients with aluminum intoxication, *J. Lab. Clin. Med.* 106:123, 1985.
18. CHEN, T.C., CASTILLO, L., KORYCHKA-DAHL, M. & cols. — Role of vitamin D metabolites in phosphate transport of rat intestine, *J. Nutr.* 104:1056, 1974.
19. COBURN, J.W., HARTENBLOWER, D.L. & BIRCKMAM, A.S. — Advances in vitamin D metabolism as to chronic renal disease, *Am. J. Clin. Nutr.* 29:1283, 1976.
20. COBURN, J.W., KUROKAWA, K. & LHACH, F. — Altered divalent ion metabolism in renal disease and renal osteodystrophy. In Maxwell, M.H. & Kleeman, C.R.: *Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism*, 3rd ed., New York, Mc Graw Hill, 1980, p. 1153.
21. COEN, G., MAZZAFERRO, S., BONUCCI, E. & BALLANT, J.D. — Treatment of secondary hyperparathyroidism of pre dialysis chronic renal failure with low doses of 1,25(OH)₂D₃, humoral and histomorphometric results, *Min. Electr. Metab.* 12:375, 1986.
22. CONTIGUGLIA, S.R., ALFREY, A.C., MILLER, N.L. & cols. — Nature of soft tissue calcification in uremia, *Kidney Int.* 4:229, 1973.
23. DAVIE, M. & LAWSON, D.E.M. — Assessment of plasma 25-hydroxy vitamin D response to ultraviolet irradiation over a controlled area in young and elderly subjects, *Clin. Sci.* 58:235, 1980.
24. DAVIE, M., JUNG, R.T., EMBERSON, C., CHALMERS, T.M. & HUNTE, J.D. — Vitamin D metabolism in subjects receiving anticonvulsant drugs, *Clin. Sci.* 57:6, 1979.
25. DELUCA, H.F. & SCHNOES, H.K. — Vitamin D: recent advances, *Annu. Rev. Biochem.* 52:411, 1983.
26. DE LUCA, H.F. — The metabolism physiology and function of vitamin D, In Kumar, R.: *Vitamin D basic and clinical aspects*, Boston, Haque Martinus Nijhoff, 1984, p. 1.
27. DELVIN, E.E., GLORIEUX, F.H., MARIE, P.T. & PETTI-FOR, J.M. — Vitamin D dependency Replacement therapy with calcitriol, *J. Pediatr.* 99:26, 1981.
28. DIBBLE, J.B. & LOSOWSKY, M.S. — Osteomalacia in chronic liver disease (editorial), *Br. Med. J. (Clin. Res.)* 258:157, 1982.
29. DREZNER, M.K., NEELSON, F.A., JOWSEY, J. & LEVOVITS, H.E. — Hypoparathyroidism: a possible cause of osteomalacia, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 43:114, 1977.
30. DUNSTAN, C.R., EVANS, R.A., HILLS, E., WONG, S.Y.P. & ALFREY, A.C. — Effect of aluminum and parathyroid hormone on osteoblasts and bone mineralization in chronic renal failure, *Calcif. Tissue Int.* 36:133, 1984.
31. EDDY, R.L. — Metabolic bone disease after gastrectomy, *Am. J. Med.* 50:442, 1971.
32. FOURNIER, A., MORINIERE, P., SEBERT, J.L., DKHISSI, H., ATIK, A., LEFLON, P., RENAUD, H., GUERIS, J., GREGOIRE, I., IDRISSE, A. & GARABEDIAN, M. — Calcium carbonate, an albumin free agent for control of hyperphosphatemia, hypocalcemia, and hyperparathyroidism in uremia, *Kidney Int.* 29 (Suppl. 18) S-114, 1986.
33. FRAME, B., FROST, H.M., ORMOND, R.S. & HUNTER, R.B. — Atypical osteomalacia involving the axial skeleton, *Ann. Intern. Med.* 55:632, 1961.
34. FRAME, B., FROST, H.M., PAK, C.Y.C. & cols. — Fibrogenesis imperfecta ossium. A collagen defect causing osteomalacia, *N. Engl. J. Med.* 285:769, 1971.
35. FRAME, B., GUIANG, H.L., FROST, H.M. & REYNOLDS, W.A. — Osteomalacia induced by laxative ingestion (phenolphthalein), *Arch. Intern. Med.* 128:794, 1971.
36. FROST, H.M. — Bone remodeling and its relationship to metabolic bone diseases, Springfield, Charles C. Thomas, 1973, vol. 3.
37. FROST, H.M. — Skeletal physiology and bone remodeling. In Urist, M.R.: *Fundamental and clinical bone physiology*, Philadelphia, Lippincott, 1980, p. 208.
38. GEJYO, F., HOMMA, N., SUZUKI, Y. & ARAKAWA, M. — Serum levels of B2-microglobulin as a new form of amyloid protein in patients undergoing long term hemodialysis, *N. Engl. J. Med.* 314:585, 1986.
39. GEOFFREY, M.M., MALACHI, J.M. & BOY, F. — Osteomalacia in bone and mineral research. In Peck, W.A.: *Bone and mineral research* 4, Amsterdam, Elsevier, 1986, vol. 4, p. 335.
40. GOLDSTEIN, D.A., ODA, Y., KUROKAWA, K. & MANNING, S.G. — Blood levels of 25-hydroxy vitamin D in

- nephrotic syndrome. Studies in 26 patients, *Ann. Intern. Med.* 87:664, 1977.
41. GRAF, H., STUMMVOLL, H.K. & MEISINGER, V. — Desferrioxamine — induced changes of aluminium kinetics during haemodialysis, *Proc. Eur. Dial. Transplant Assoc.* 18:674, 1981.
 42. GRATEAU, G., ZINGRAFF, J., FAUCHET, M., MUNDLER, O., RAYMOND, P., BERTHELOT, J.M., BARDIN, T., KUNTZ, D. & DRUEKE, T. — Radionuclide exploration of dialysis amyloidosis: preliminary experience, *Am. J. Kidney Dis.* 3:231, 1988.
 43. HANLEY, J.G., MCKENNA, M.J., QUIGLEY, C., FREANEY, R., MULDOWNY, F.P. & FITZGERALD, M.Y. — Hypovitaminosis D and response to supplementation in older subjects with cystic fibrosis, *Q. J. Med.* 56:377, 1985.
 44. HAUSSLER, M.R., DONALDSON, C.A., KELLY, M.A., MANGENSDORF, J.S. & cols. — Functions and mechanisms of action of the 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor. In Norman, A.W., Schaefer, K., Grigoleit, H.G. & von Herrath, D.: *Vitamin D: chemical, biochemical and clinical update*, Berlin, Walter de Gruyter, 1985, p. 83.
 45. HEATON, K.W., LERNER, J.V. & BARNARD, D. — Osteomalacia associated with cholestyramine therapy for post-ilectomy diarrhea, *Gastroenterology* 62:642, 1972.
 46. HERCZ, G., SALUSKY, I.B., NORRIS, K.C., FINE, R.N. & COBURN, J.W. — Aluminium removal by peritoneal desferrioxamine, *Kidney Int.* 30:944, 1986.
 47. HILLMAN, L.S. & HADDAD, J.C. — Perinatal vitamin D metabolism, serial 25 hydroxyvitamin D concentrations in serum of term and premature infants, *J. Pediatr.* 86:928, 1975.
 48. HODSMAN, A.B., HOOD, S.A. & cols. — Do serum aluminium levels reflect underlying skeletal accumulation and bone histology before or after chelation by desferrioxamine?, *J. Lab. Clin. Med.* 106:674, 1985.
 49. HOFFBRAND, A.V. — Transfusion siderosis and chelation therapy. In Jacobs, A. & Worwood, M.: *"Iron in biochemistry and medicine"*, New York, Academic Press, 1980, vol. 2, 499.
 50. HOLICK, F.M. — Vitamin D and the kidney, *Kidney Int.* 32:912, 1987.
 51. HOLLIS, B.W., JACOB, A.L. & cols. — Circulating vitamin D and its photoproducts in uremia. In Norman, A.W., Schaefer, K., Herrath, D.V. & Grigoleit, H.G.: *Vitamin D chemical, biochemical and clinical endocrinology of calcium metabolism*, Berlin, Walter de Gruyter, p. 1157.
 52. IHLE, B.U., BECKER, G.J. & KINCAID-SMITH, P.S. — Clinical and biochemical features of aluminium-related bone disease, *Kidney Int.* 29(Suppl.18):S-80, 1986.
 53. IHLE, B., BUCHANAN, M. & cols. — Aluminum associated bone disease: clinico-pathologic correlation, *Am. J. Kidney Dis.* 11:255, 1982.
 54. JASTAK, J.T., MORRISON, A.B. & RAIST, I.G. — Effects of renal insufficiency on the parathyroid gland and calcium homeostasis, *Am. J. Physiol.* 215:84, 1968.
 55. JEE, W.S.S. & KIMMELL, D.B. — Bone cell origin at the endosteal surface. In Meunier, P.J.: *Bone histomorphometry*, Paris, Armour-Montagu, 1977, p. 113.
 56. JOWSEY, J., JOHNSON, W.J. & cols. — Effects of dialysate calcium and fluoride on bone disease during regular dialysis, *J. Lab. Clin. Med.* 89:204, 1972.
 57. JOWSEY, J., RIGGS, B.L., KELLY, P.J. & cols. — The treatment of osteoporosis with disodium ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate, *J. Lab. Clin. Med.* 78:574, 1971.
 58. JOWSEY, J., RIGGS, B.L., KELLY, P.J. & HOFFMAN, D.L. — Effects of combined therapy with sodium fluoride, vitamin C and calcium in osteoporosis, *Am. J. Med.* 53:43, 1972.
 59. JUNG, R.T., DAVIE, M., SIKLOS, P., CHALMERS, T.M., HUNTERS, J.D. & LAWSON, D.E.M. — Vitamin D metabolism in acute and chronic cholestasis, *Gut* 20:840, 1979.
 60. KARSENTY, G., VIGNERON, N., JORGETTI, V. & cols. — Value of the 99 mtc methylene diphosphonate bone scan in renal osteodystrophy, *Kidney Int.* 29:1058, 1986.
 61. KOOK, S.W., JONES, G., REILLY, B.J. & FRASER, D. — Pathogenesis of rickets in chronic hepatobiliary disease in children, *J. Pediatr.* 94:870, 1979.
 62. KUZELA, D.C., HUFFER, W.G., CONGER, J.D. & cols. — Soft tissue calcification in chronic dialysis patients, *Am. J. Pathol.* 86:403, 1977.
 63. LEVY, R.J., LIAN, J.B. & GALLOP, P.M. — Atherocalcin, a gammacarboxyglutamic acid containing protein from atherosclerotic plaque, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 91:41, 1979.
 64. LIBERMAN, V.A., SAMUEL, R., HALARE, A. & cols. — End-organ resistance to 1,25-dihydroxycholecalciferol, *Lancet* 1:504, 1980.
 65. LIEBERHERR, M., GROSSE, B., COURNOT-WITMER, G., MERMANN-ERLEE, M.P.M. & BALSAN, S. — Aluminium action on mouse bone cell metabolism and response to PTH and 1,25(OH)₂D₃, *Kidney Int.* 31:736, 1987.
 66. LIEBERHERR, M., GROSSE, B., COURNOT-WITMER, G., THIL, C.L. & BALSAN, S. — In vitro effects of aluminium on bone phosphatases: a possible interaction with PTH and vitamin D₃ metabolites, *Calcif Tissue Int.* 34:280, 1982.
 67. LILIENTHAL-TOAL, H., GERLACH, I., KLEHR, H.U., ISSA, S. & KEICHE, E. — Immunoreactive parathyroid hormone in early and advanced renal failure, *Nephron* 31:116, 1982.
 68. LLACH, F., BRICKMAN, A.S., BEN-ISAAC, L., COBURN, J.W. & MASSRY, S.G. — Phosphate loading as a test for primary hyperparathyroidism. Phosphate metabolism. In Avioli, L., Bordier, P., Fleisch, H., Massry, S.G. & Slatopolsky, E. *Kidney and bone*, Paris Fournier, 1975, p. 171.
 69. LLACH, F., MASSRY, S.G., SINGER, F.R., KUROKAWA, K., KAYE, J.H. & COBURN, J.W. — Skeletal resistance to endogenous parathyroid hormone in patients with early renal failure: a possible cause for secondary hyperparathyroidism, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 41:339, 1975.
 70. LIU, S.H. & CHU, H.I. — Studies of calcium and phosphorus metabolism with special reference to pathogenesis and effects of dihydrotachysterol (A.T. 10) and iron, *Medicine* 22:103, 1943.
 71. LUCAS, R.C. — Form of late rickets associated with albuminuria rickets of adolescents, *Lancet* 1:993, 1833.
 72. LYLES, K.W. & DREZNER, M.K. — Parathyroid hormone effects on serum 1,25-dihydroxyvitamin D levels in patients with X-linked hypophosphatemic rickets.

- evidence for abnormal 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase activity, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 54:638, 1982.
73. MALLUCHE, H.H., FAUGERE, M.-C., SMITH Jr., A.J. & FRIEDLER, R.M. — Aluminium intoxication of bone in renal failure—fact or fiction?, *Kidney Int.* 29, (Suppl. 18): S-70, 1986.
 74. MALLUCHE, H.H., RITZ, E., LANGE, H.P. & cols. — Bone histology in incipient and advanced renal failure, *Kidney Int.* 9:335, 1976.
 75. McGRAW, M., BISHOP, N., JAMESON, R. & cols. — Aluminium content of milk formulae and intravenous fluids used in infants (letter), *Lancet* 1:157, 1986.
 76. MCKENNA, M.J., FREANEY, R., MEADE, A. & MULDOWNEY, F.P. — Hypovitaminose D and elevated serum alkaline phosphatase in elderly Irish people, *Am. J. Clin. Nutr.* 41:101, 1985.
 77. MARIE, P.J., PETTIFORE, J.M., ROSS, F.P. & GLORIEUX, F.H. — Histological osteomalacia due to dietary deficiency in children, *N. Engl. J. Med.* 307:584, 1982.
 78. MASSRY, S.G. — Assessment of 1,25(OH)₂D₃ in the correction and prevention of renal osteodystrophy in patients with mild to moderate renal failure. In Norman, A.W., Schaefer, K., Grigoleit, H.G. & Von Herrath, D.: *Vitamin D, chemical, biochemical and clinical update*, Berlin, Walter de Gruyter, 1985, p. 935.
 79. MASSRY, S.G., COBURN, J.W., LEE, D.B.N., JOWSEY, J. & KLEEMAN, C.R. — Selectal resistance to parathyroid hormone in renal failure. Study in 105 human subjects, *Ann. Intern. Med.* 78:357, 1973.
 80. MASSRY, S.G. — Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism in early renal failure: a multifactorial system including phosphate retention, skeletal resistance to PTH, and altered vitamin D metabolism. In Massry, S.G.: *Vitamin D, basic research and its clinical application*, Berlin, Walter de Gruyter, 1979, p.1203.
 81. MATTHEWS, J.L. — Bone structure and ultrastructure. In Urist, M.R.: *Fundamental and clinical bone physiology*, Philadelphia, Lippincott, 1980, p. 4.
 82. MAYER, E., KADOWASKI, S., WILLIAMS, G. & NORMAN, A.W. — Mode of action of 1,25-dihydroxy-vitamin D. In Kumar, R. *Vitamin D, basic and clinical aspects*, Boston, Haque Martinus Nijhoff, 1984, p. 259.
 83. MAYOR, G., KEISER, J.A., MAKDANI, D. & KU, P.D. — Aluminum absorption and distribution: effect of parathyroid hormone, *Science* 197: 1187, 1977.
 84. MENDES, V., JORGETTI, V., NEMETH, J. & cols. — Hyperparathyroidisme secondaire à l'insuffisance rénale: relations anatomo-cliniques et rôle potentiel d'une surcharge aluminique, *Nephrologie* 5:65, 1984.
 85. MENDES, V., JORGETTI, V., ROMÃO Jr., J.E., ANDRIOLLO, A., KIRSCHBAUN, E., MARCONDES, M. & SABBAGA, E. — B2-microglobulina e lesões osteo-articulares em pacientes hemodialisados. Resumo de Trabalhos — I Simpósio Franco-Argentino de Nefrologia, Buenos Aires, 1987.
 86. MENDES, V., JORGETTI, V., ROMÃO Jr., J.E., KIRSCHBAUN, E., ANDRIOLLO, A., MARCONDES, M. & SABBAGA, E. — B2-microglobulina em pacientes hemodialisados. Resumo de Trabalhos do Congr. Bras. Nefrol., Belo Horizonte, 1986.
 87. MEUNIER, P., EDOUARD, C., RICHARD, D. & LAURENT, J. — Histomorphometry of osteoid tissue. The hyperosteoïdoses. In Meunier, P. *Bone histomorphometry*, Paris, Armour-Montagu, 1977, p. 249.
 88. MILLINER, D.S., HERCZ, G., MILLER, J.H., SHINABERGER, J.H., NISSENSON, A.R. & COBURN, J.W. — Clearance of aluminium by hemodialysis. Effect of desferrioxamine, *Kidney Int.* 29(Suppl. 18): 5-100, 1986.
 89. MOOREHEAD, J.F., WILLS, M.R., AHMED, K.Y. & cols. — Hypophosphatemic osteomalacia after cadaveric renal transplantation, *Lancet* 1:694, 1974.
 90. MORRIS Jr., R.C. & SEBASTIAN, A. — Disorders of the renal tubule that cause disorders of fluid, acid & electrolyte metabolism. In Maxwell, M.H. *Electrolyte metabolism*, 3rd ed., New York, McGraw-Hill, 1980, p. 883.
 91. NEUMAN, W.F. — Bone material and calcification mechanisms. In Urist, M.R.: *Fundamental and clinical bone physiology*, Philadelphia, Lippincott, 1980, p. 83.
 92. NIELSEN, H.E., ROMER, F.K. & cols. — 1-hydroxyvitamin D₃ treatment of non dialyzed patients with chronic renal failure. Effects on bone and mineral metabolism and kidney function, *Clin. Nephrol.* 13:103, 1980.
 93. OREOUPoulos, D.J., TAVES, D.R. & cols. — Fluoride and dialysis osteodystrophy. Results of a double blind study. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs* 20:201, 1974.
 94. OTT, S.M., ADDRESS, D.L., NEBEKER, H.G. & cols. — Changes in bone histology after treatment with desferrioxamine, *Kidney Int.* 29(Suppl. 18): 5-108, 1986.
 95. PARFITT, A.M., GALLAGHER, J.C., HEANEY, R.P., JOHNSTON, C.C., MEER, R. & WHEDON, G.D. — Vitamin D and bone health in the elderly, *Am. J. Clin. Nutr.* 36:1014, 1982.
 96. PARFITT, A.M. — Hypophosphatemic vitamin D refractory rickets and osteomalacia, *Orthop. Clin. North Am.* 3:653, 1972.
 97. PARFITT, A.M., MILLER, M.J., FRAME, B., VILLANUEVA, A.R., RAO, D.S., OVIVER, I. & THOMPSON, D.L. — Metabolic bone disease after intestinal bypass for treatment of obesity, *Ann. Intern. Med.* 89:193, 1978.
 98. PERL, D.P. & BRODY, A.R. — Alzheimer's disease: X-ray spectrometric evidence of aluminum accumulation in neurofibrillary tangle bearing nervous, *Science* 208:297, 1980.
 99. PIETREK, J. & KOKOT, F. — Serum 25-hydroxyvitamin D in patients with chronic renal disease, *Eur. J. Clin. Invest.* 7:283, 1977.
 100. PLACHOT, J.J., COURNOT-WITMER, G., HALPERN, S., MENDES, V. & cols. — Bone ultrastructure and X-ray microanalysis of aluminum-intoxicated hemodialyzed patients, *Kidney Int.* 25:796, 1984.
 101. PROST, A., HANNICHE, M., BORDIER, P., MIRAVET, L., de SEZE, S. & RAMBAUD, J.C. — Osteomalacia in chronic pancreatitis, *Nouv. Presse Med.* 4:1561, 1975.
 102. Report B 90/1986 Pharmacological Chemistry, Pharma Research and Development, CIBA-Geigy Limited, Basle (July 25, 1986) Ba 33 112. Desferrioxamine-methanesulfonate, Desferal Plasma concentrations of desferrioxamine and ferrioxamine in three patients with impaired renal function after an i.v. infusion of 4g of desferrioxamine-methanesulfonate.
 103. RITZ, E., DUEKE, T., MERKE, J. & LUCAS, P.A. — Genesis of bone disease in uremia. In Peck, W.A. *Bone and mineral research*, 1987, vol. 5, p. 309.
 104. ROBERT, D., JORGETTI, V., LECLERC, M., LACOUR, B., ULMANN, A., BOURDEAU, A. & DRUEKE, T. —

- Does vitamin K induce ectopic calcifications in hemodialysis patients?, *Clin. Nephrol.* 24:30C, 1985.
105. ROBERTS, W.C. & WALLER, B.F. — Effect of chronic hypercalcemia on the heart. An analysis of 18 necropsy cases, *Am. J. Med.* 71:371, 1981.
106. RYAN, E.A. & REISS, E. — Oncongenous osteomalacia, *Am. J. Med.* 70:501, 1984.
107. SHERRARD, D., OTT, S. & cols. — Uremic osteodystrophy: classification, cause and treatment. In Frame, B. & Pohl Jr., J.T.: *Clinical disorders of bone and mineral metabolism*, Excerpta Medica, Amsterdam, Elsevier, 1983, Ch. 10, p. 254.
108. SHIRAMA, T., SKINNER, M., COHEN, A.S. & cols. — Histochemical and immunohistochemical characterization of amyloid associated with chronic hemodialysis as B2-microglobulin, *Lab. Invest.* 53:705, 1985.
109. SILVER, J., RUSSELL, J. & SHERWOOD, L.M. — Regulation by vitamin D metabolites of messenger ribonucleic acid for preproparathyroid hormone in isolated bovine parathyroid cells, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82:4270, 1985.
110. SIMON, P., ALLAIN, P., ANG, K.S., CAM, G. & MAURAS, Y. — Prophylaxie et traitement de l'intoxication aluminique chez l'insuffisant rénal chronique, *Actualités Néphrologiques*, Hôpital Necker, Paris, Flammarion, 1984, p. 383.
111. SLATOPOLSKY, E., CAGLAR, S., PENNEL, J.P., TAGART, D.B., CANTERBURY, J.M., REISS, E. & BRICKER, N.S. — On the pathogenesis of hyperparathyroidism in chronic experimental renal insufficiency in the dog, *J. Clin. Invest.* 50:492, 1971.
112. SLATOPOLSKY, E., WEE, R.T.S.C., THIELAN, J. cols. — Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxycalciferol in uremic patients, *J. Clin. Invest.* 74:2136, 1984.
113. SMITH, F.S. & GOLDMAN, L. — Renal rickets with metastatic calcification and parathyroid dysfunction, *Am. J. Dis. Child.* 48:597, 1934.
114. STANBURY, S.W., MAWER, E.B., TAYLOR, C.M. & DE SILVA, P. — The skin vitamin D and the control of its 25-hydroxylation. An attempted integration, *Miner. Electrolyte Metab.* 3:51, 1980.
115. SUDA, T. & KUOKAWA, K. — Characteristics localization of 25-hydroxyvitamin D₃ 1-hydroxylase along the fetal nephron. In Holick, M.F., Gray, T.K. & Anast, C.S.: *Perinatal calcium and phosphorus metabolism*, Amsterdam, Elsevier, 1983, p. 57.
116. TRAPP, G.A. — Studies of aluminum interaction with enzymes and proteins the inhibition of ketokinases, *Neurotoxicology* 1:3, 1980.
117. VIEIRA, J.G.H., OLIVEIRA, M.A.D. & MACIEL, R.M.B. — Development of an homologous radioimmunoassay for the synthetic aminoterminal (1-34) fragment of human parathyroid hormone using egg yolk-obtained antibodies, *J. Immunoassay* 7:57, 1986.
118. VINCENT, C., POZET, N. & REVILLARD, J.P. — Serum B2-microglobulin in hemodialyzed patients, *Nephron* 21:260, 1978.
119. WONG, N.L.M., QUAMME, G.A., DIRKS, J.H. & SUTTON, R.A.L. — Phosphate handling by the remnant dog kidney in the presence and absence of the contralateral normal kidney, *Adv. Exp. Med. Biol.* 128:117, 1980.
120. YU, J.S., WALKER-SMITH, J.A. & BARNARD, E.D. — Rickets, a common complication of neonatal hepatitis, *Med. J. Aust.* 1790, 1971.
121. ZINGRAFF, J., BARDIN, T., DROZ, D., NOEL, L.H., TOUAN, M. & cols. — Synovial amyloid deposits in erosive dialysis arthropathy exhibit positive immunofluorescence reaction against B2-microglobulin (abstract). Program 18th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, New Orleans, USA, 1985.

IMUNOSSUPRESSÃO EM TRANSPLANTE RENAL

Carlos Stabile Neto
Eduardo Homsí
Gentil Alves Filho



INTRODUÇÃO

A imunossupressão em transplante renal objetiva, primordialmente, a profilaxia da rejeição. Quando a depressão da resposta imune é inadequada, pode ocorrer o episódio de rejeição do aloenxerto e, nestas condições, são necessárias mudanças rápidas e efetivas no esquema imunossupressor, no sentido de se reverter a seqüência imunológica à qual poderia inviabilizar o órgão transplantado.

O transplante renal ou de outros órgãos, realizado entre indivíduos geneticamente idênticos, prescinde de imunossupressão. Nesse caso, o resultado da sobrevida do enxerto e do receptor é função da doença de base do receptor e dos problemas técnico-cirúrgicos, os quais são quase desprezíveis quando o procedimento é realizado em centro de bom padrão.

O primeiro transplante renal bem-sucedido foi realizado em 1954, por Merrill, em Boston, entre irmãos gêmeos univitelínicos. No entanto, esta condição é extremamente rara. Na prática, o enxerto renal é realizado entre indivíduos que, mesmo quando relacionados, apresentam disparidade genética. É claro que entre familiares a distinção genética é menor do que entre indivíduos não relacionados. Devido à grande diversificação nos antígenos de histocompatibilidade, a possibilidade do encontro de indivíduos não parentes idênticos é bastante remota.

Com a experiência clínica atual, a resposta imune ao aloantígeno pode ser, em um certo sentido, qualificada e também manipulada durante o período que antecede ao transplante renal. A escolha do doador com a maior identidade HLA (antígeno leucocitário humano) possível, a utilização de receptores pré-sensibilizados ou não, a acurada caracterização dos anticorpos pré-formados do receptor contra determinado doador e a política racional da transfusão sanguínea determinarão o padrão da resposta imune que o receptor desencadeará contra o aloantígeno^{16, 21, 23}.

No período 1960-1980, as opções terapêuticas para a profilaxia da rejeição estavam limitadas basicamente a dois grupos de drogas, os glicocorticóides e os citostáticos (azatioprina e ciclofosfamida). A experiência clínica conseguida nestas duas décadas, aliada a avanços imunológicos, propiciou significativa melhora na sobrevida dos pacientes e dos enxertos renais utilizando-se esquemas imunossupressores com padronização quase universal. No entanto, mais recentemente, novas drogas eficazes se tornaram disponíveis, de tal sorte que, atualmente, há uma série de protocolos sendo testados e é impossível, no momento, estabelecer o esquema ideal para determinado par doador/receptor.

O aumento da sobrevida de enxerto e de pacientes receptores de rim de doador cadáver ou relacionado que já vinha ocorrendo anualmente com o esquema imunossupressor convencional tornou-se mais visível a partir de 1984, data coincidente com a introdução da ciclosporina no mercado americano⁴.

As drogas introduzidas rotineiramente na imunossupressão, na última década, incluem as globulinas policlonais, a ciclosporina e, mais recentemente ainda, as globulinas monoclonais. Embora ainda não exista consenso sobre o esquema terapêutico ideal com essas novas aquisições medicamentosas, de um modo geral obtém-se melhor resultado da sobrevida do enxerto renal quando se dispõe destas novas substâncias.

A principal causa de insucesso do transplante renal continua sendo a rejeição irreversível do enxerto e isso decorre do inadequado bloqueio da resposta imune. Outro óbice importante para o transplante renal é o elevado índice de infecções observado nestes pacientes, e este fator também é consequência da imunossupressão inespecífica atualmente utilizada. A imunossupressão específica é, portanto, o objetivo a longo prazo dos transplantadores. Alguns experimentos em laboratório e progressos imunológicos recentes nos colocam cada vez mais próximos

dessa possibilidade. Mas, enquanto isso não ocorre, devemos tentar otimizar o uso das drogas e agentes biológicos disponíveis, uma vez que no momento o transplante renal é o melhor procedimento terapêutico para a maioria dos renais crônicos terminais. O transplante renal proporciona, a um custo menor, sobrevida de paciente e qualidade de vida superiores⁴.

Estudos multicêntricos são essenciais para a agilização da resposta às questões que se colocam quanto ao esquema ideal dos imunossuppressores⁶.

MEDICAMENTOS IMUNOSSUPRESSORES EM USO ROTINEIRO

Neste capítulo abordaremos as principais características de cada um dos medicamentos em uso e os esquemas imunossuppressores mais utilizados.

GLICOCORTICÓIDES

A prednisona e a prednisolona são os esteróides sintéticos mais utilizados como coadjuvantes na terapia imunossupressora em transplante renal.

Farmacologia

A prednisona, uma vez absorvida, é rapidamente metabolizada no fígado através da β -hidroxidesidrogenase para a forma ativa prednisolona. Os parâmetros farmacocinéticos — como vida média destas drogas, concentração máxima, depuração metabólica e área sob a curva após a administração oral — são pouco alterados, independente do estado da função hepática, da administração concomitante com alimentos ou antiácidos. Os barbitúricos, os hidantoinatos e a rifampicina, através do estímulo de enzimas microsossomais hepáticas, aceleram o metabolismo dos glicocorticóides, reduzindo a sua vida média. Doses iguais de prednisolona administradas VO ou EV e prednisona VO produzem parâmetros farmacocinéticos comparáveis.

A maior parte dos esteróides circulantes está ligada a proteínas e, aparentemente, a pequena porção livre é que é efetivamente ativa.

Em transplante renal são pertinentes as atividades antiinflamatórias e imunossupressoras dos glicocorticóides. Numerosos trabalhos laboratoriais e mormente trabalhos clínicos confirmam estas propriedades^{3, 5}.

O efeito antiinflamatório decorre da inibição da ativação dos macrófagos, impedindo a produção da colagenase, da elastase e do fator ativador do plasminogênio, protegendo em última análise a estrutura vascular. Naturalmente, nos locais do processo inflamatório, há um gradiente quimiotático para os neutrófilos. Os glicocorticóides impedem o acúmulo local dos neutrófilos, bloqueando a marginalização dos neutrófilos, atuando ao nível da junção endotelial e diminuindo a resposta quimiotática.

O efeito imunossupressor não está completamente esclarecido. Experimentos *in vitro* e *in vivo* de-

monstram que macrófagos peritoneais não produzem IL 1 (interleucina 1) na presença de glicocorticóides. Em humanos está bem estabelecido que os glicocorticóides inibem a produção da IL 2 (interleucina 2), porém este efeito pode ser secundário à inibição da IL 1.

Após a administração de glicocorticóides, observa-se uma redistribuição periférica dos leucócitos. Os neutrófilos saem da medula para a periferia e os linfócitos, eosinófilos e basófilos deixam a periferia. A linfopenia observada nos roedores decorre da lise destas células pelo corticóide. Já no homem, a linfopenia decorre de uma redistribuição com desvio dos linfócitos para baço, medula e sistema retículo-endotelial. Sabe-se que apenas os linfócitos imaturos e os linfócitos ativados humanos podem ser lisados pela ação farmacológica dos corticosteróides. Estudando pacientes transplantados, com enxertos funcionantes por mais de 12 meses, os quais utilizavam entre 5 e 15mg diários de prednisona, pudemos documentar que esta pequena dose diária de prednisona é suficiente para produzir uma linfopenia, que esta linfopenia é máxima entre a quarta e sexta hora após a administração da droga e que é predominantemente à custa dos linfócitos auxiliares²⁰. Seria interessante avaliar-se a relevância deste achado no controle da resposta imune, uma vez que os linfócitos auxiliares são as células iniciadoras e estimuladoras da resposta imune a aloantígenos.

O efeito antiinflamatório e o mecanismo imunossupressor dos corticosteróides diferem daqueles da azatioprina e da ciclosporina. Este fato justifica parcialmente o efeito sinérgico observado quando da associação destas drogas em imunossupressão. Quando, em protocolo imunossupressor para transplante renal, se tentou a substituição da atividade antiinflamatória dos glicocorticóides por antiinflamatórios não esteróides e a atividade imunossupressora por globulinas policlonais, os resultados foram desastrosos.

Exceto para condições de reposição da função da supra-renal, a dose utilizada dos esteróides em clínica é empírica⁵. A dose atual utilizada em transplante renal baseia-se em controles clínicos onde a relação risco-benefício foi determinada a partir de protocolos retrospectivos ou prospectivos e que, pelas dificuldades peculiares a este tipo de estudo, nem sempre foram ideais⁶.

Efeitos colaterais

Os glicocorticóides apresentam efeitos colaterais que dependem da sensibilidade individual, do tempo de uso, da dose e da forma como são utilizados, da presença de diabetes, da idade e também da associação com outros imunossuppressores.

Síndrome de Cushing com manifestações variadas é freqüentemente observada com presença isolada ou associada a acne, estrias, miopatia, hipertensão arterial, diabetes melito, catarata e osteonecrose de ossos longos. Até o momento não se conseguiu de-

terminar a razão pela qual alguns indivíduos tornam-se cushingóides e outros, com doses de prednisona de manutenção similares ou mesmos maiores, não. Distúrbios psiquiátricos são freqüentemente observados, variando desde depressão e euforia até manifestações psicopáticas de caráter esquizofrênico e maníaco-depressivo. Úlcera péptica e hemorragia digestiva alta, principalmente em indivíduos predispostos, são outras complicações freqüentes. Infecções severas e infestações são as complicações mais relevantes, sobretudo no nosso meio, onde é comum a tuberculose e a strongiloidíase.

Esquemas de utilização de glicocorticóide em transplante (Tabelas 15.1 a 15.4)

Inicialmente, utilizou-se altas doses desta droga para o abortamento de rejeição estabelecida. Posteriormente, ela passou a ter uma utilização profilática. Os efeitos indesejados foram freqüentes e graves devido à excessiva dose utilizada. Imunossupressão, com doses iniciais de 20mg diárias de prednisolona, testada em Belfast, produziu sobrevida de enxerto e de pacientes melhor do que os protocolos em voga envolvendo altas doses de corticóide. Desde esta

época, passou-se a se adotar doses de 0,5 a 2mg de prednisona no período perioperatório e redução para 0,5mg/kg de peso em torno do 30º pós-operatório. Há vários trabalhos demonstrando que a utilização, desde o início do transplante, de 0,5mg/kg de peso de prednisona proporciona menor morbidade, melhor sobrevida de paciente e sobrevida de enxerto igual ou mesmo superior àqueles indivíduos tratados com doses superiores. Na nossa experiência, com 143 pacientes receptores de rim de cadáver, tratados de forma prospectiva e "randomizada" com dose semelhante de azatioprina e prednisona, 0,5 ou 2mg/kg de peso, detectamos menor número de rejeições e melhor sobrevida de enxerto no grupo com dose maior de corticóide. A morbidade foi semelhante em ambos os grupos²². Dados semelhantes foram obtidos na Austrália. Certamente, a discordância destes dados pode ser imputada ao número estatisticamente inadequado de pacientes em todos os trabalhos publicados até o momento⁶. De qualquer forma, com a possibilidade atual do uso de imunossupressores mais eficazes que a azatioprina, a dose de corticóide tende a ser reduzida e mesmo excluída do tratamento¹². É pertinente o desenvolvimento de métodos que permitam a individualização da dose dessa droga.

Tabela 15.1 — Terapêutica da rejeição celular.

		Dose diária (mg/kg)
Corticosteróides	Oral	3 (redução p/0,5 em 30 dias)
	EV	10 a 15 (3 a 5 dias)
Globulinas policlonais	ATGHAM® EV	15 a 20 (14 a 21 dias)
	RATG IM	2 (6 dias)
Globulinas monoclonais	OKT 3 EV	5mg* (14 a 21 dias)
	OKT 12	200µg/kg de peso/dia (10 dias)

*Dose total diária

Tabela 15.3 — Imunossupressão profilática com ciclosporina.

Droga	Dia	Dose (mg/kg)
Prednisona	—1	0,5
	3º a 6º mês	0,1 a 0,15
Ciclosporina	—5	12 a 15
	Pós-operatório	Redução de 1 a 2mg/kg/semana*
	Manutenção	3 a 6*

* Monitorizar níveis sanguíneos de ciclosporina, mantendo-os entre 200 e 500ng/ml.

Indicações: 1. Doador cadáver.

2. Receptor de retransplante, diabético ou pediátrico.

3. Doador vivo relacionado, haploidentico.

4. Doador vivo relacionado, HLA-AB idêntico.

Tabela 15.2 — Imunossupressão profilática "convencional" (prednisona + azatioprina).

Droga	Dia	Dose (mg/kg)
Prednisona	—1	0,5 a 2,0
	30º	0,5
	180º	0,15
Azatioprina	—3	2 a 5
	Manutenção	(ajustado p/nº GB > 5.000/mm ³)

Indicações: 1. Doador vivo relacionado, HLA-AB idêntico.
2. Doador vivo relacionado, HLA haploidentico, com ou sem transfusão sanguínea específica.
3. Doador cadáver.

Tabela 15.4 — Imunossupressão profilática com esquema triplice.

Droga	Dia	Dose (mg/kg)
Prednisona	—1	0,5
	3º a 6º mês	0,1 a 0,15
Ciclosporina	—5	4 a 12
	Pós-operatório	Redução de 1 a 2mg/kg/semana
	Manutenção	1 a 2
Azatioprina	—2	1 a 3

Indicações: 1. Doador cadáver.

2. Receptor de retransplante, diabético ou pediátrico.

3. Doador vivo relacionado, haploidentico.

4. Doador vivo relacionado, HLA-AB idêntico.

Os glicocorticóides continuam sendo as drogas mais comumente utilizadas para o tratamento da rejeição celular estabelecida (Tabela 15.1). Isto decorre da relativa boa resposta a esta terapêutica, da extensa experiência clínica e do pequeno custo do tratamento. Nesta condição são utilizadas doses elevadas da droga por via oral ou endovenosa na dose de 3 e 10 a 15mg/kg de peso corpóreo, respectivamente, por curto período de tempo. Com qualquer dos esquemas anteriores observa-se uma resposta favorável em 70% das rejeições. Rejeições que não respondam a pulsoterapia oral ou endovenosa de glicocorticóides após 5 a 10 dias de tratamento são denominadas rejeições esteróide-resistentes e apresentam prognóstico reservado para a sobrevida do enxerto, sobretudo se não se dispõe de outras alternativas terapêuticas contra as células imunocompetentes.

AZATIOPRINA

A azatioprina foi a droga responsável pela viabilização do transplante renal na década de 60. Associada aos corticosteróides, constituiu o esteio da imunossupressão em transplante renal até 1984, data em que se introduziu no mercado americano a ciclosporina. A azatioprina possui efeito profilático sobre a rejeição, não tendo ação sobre a rejeição estabelecida.

Farmacologia

Esta droga é um derivado nitroimidazólico da 6-mercaptopurina que compete na fase S da divisão celular, com a síntese de ácido nucléico, comprometendo, portanto, células em fase de proliferação. Este mecanismo de ação explica a atividade imunossupressora inespecífica da droga. Apresenta também atividade antiinflamatória importante.

É bem absorvida por via oral, atingindo concentração máxima em 1 ou 2 horas após a sua administração, sendo sua vida média de 5 horas. O seu nível sérico não se correlaciona com a atividade terapêutica, o que dificulta a avaliação farmacodinâmica. Apenas 30% da azatioprina fica ligada à proteína. A maior parte da droga é metabolizada para a forma inativa, ácido tiourico, sob a ação da enzima xantina oxidase. Isto explica a importância da redução do uso da azatioprina na vigência do uso do alopurinol, que é um importante inibidor desta enzima²³.

A depuração renal da azatioprina é desprezível. No entanto, em pacientes urêmicos, a dose deve ser reduzida, pois a uremia aumenta a toxicidade para a medula óssea.

Efeitos colaterais

A toxicidade para a medula óssea é o efeito danoso mais grave. A leucopenia e, mais raramente, a plaquetopenia são os achados práticos para o estabelecimento do diagnóstico da mielotoxicidade da droga. Nesta condição, impõe-se a redução ou, em extremos, a descontinuação da droga. Condições como

sépsis, desnutrição, hiperesplenismo e insuficiência renal predispõem à leucopenia. Anemia macrocítica e hemorragia são complicações mais raras. Os distúrbios gastrintestinais, com náusea e vômito, podem ocorrer inicialmente, porém com o uso da droga em doses divididas ou após as refeições estes sintomas tendem a desaparecer. A hepatotoxicidade configurada por aumentos das bilirrubinas séricas e da fosfatase alcalina, é outra complicação que implica reajuste da dose ou sua descontinuação.

Um a 2% dos pacientes tratados com azatioprina podem desenvolver febre relacionada a droga, alopecia e "rash" cutâneo. Além da potencialidade mutagênica da azatioprina, existe um risco aumentado de aparecimento de cânceres. Em pacientes com enxertos estáveis, porém com complicação importante da azatioprina, está indicada a sua substituição pela ciclofosfamida ou, mais recentemente, pela ciclosporina.

Esquema de utilização da azatioprina em transplante (Tabelas 15.2 e 15.4)

Várias observações clínicas e experimentais sugerem que a administração da azatioprina, prévia à exposição ao aloenxerto entre 3 e 5 dias, redunde em maior efeito profilático da rejeição. A dose habitualmente utilizada nos esquemas imunossupressores varia de 2 a 5mg/kg de peso. O ajuste final da dose é feito através da contagem diária dos glóbulos brancos. A tendência para a rápida diminuição dos leucócitos periféricos, mesmo quando em número elevado, é um indicio da toxicidade da droga.

De um modo geral, a azatioprina é utilizada em associação com a prednisona. Porém, mais recentemente, tem sido utilizada também em esquemas triplices com a ciclosporina. E mesmo quádruplos, com globulinas policlonais, sendo que nesta última condição sua dose inicial não deve ultrapassar 1mg/kg peso.

Há evidências na literatura de que doses mais elevadas de azatioprina permitem uma redução na dose do corticóide sem prejuízo para a sobrevida do enxerto renal. Doses baixas de azatioprina e prednisona estão associadas a baixas sobrevidas de enxertos.

GLOBULINAS POLICLONAIS

As globulinas policlonais utilizadas em transplante renal são obtidas através da administração de linfócitos, linfoblastos ou tímócitos humanos em diferentes espécies animais (cavalo, cabra e coelho). Estes animais desenvolvem anticorpos contra vários determinantes antigênicos presentes na superfície das células administradas. No preparo do soro, adquire-se os anticorpos indesejados, como aqueles dirigidos contra plaquetas, eritrócitos, membrana basal glomerular e proteínas séricas²³.

A eficácia do soro assim obtido pode ser avaliada indiretamente através da determinação do número de linfócitos T no sangue periférico, na vigência do

uso da globulina policlonal ou, então, através da sobrevida de aloenxerto de pele em primatas tratados apenas com aquele anti-soro. Após um período de uma a três semanas do tratamento com estas globulinas policlonais, a maior parte dos indivíduos desenvolve anticorpos contra este anti-soro, tornando-o ineficaz.

Entre as espécies animais utilizadas para a obtenção da globulina policlonal, o coelho parece produzir o anti-soro mais potente. Pequenas doses destes anticorpos (2mg/kg) em poucas aplicações promovem significativa depleção dos linfócitos periféricos e os preserva depletados por um período significativamente superior àqueles promovidos pela globulina obtidas em cavalos.

A globulina policlonal em transplante renal tem sido utilizada como coadjuvante inicial na profilaxia da rejeição e na terapia da rejeição estabelecida (Tabela 15.1). Como profilática, ela altera a história natural da rejeição. Pacientes receptores de rim de cadáver, quando recebem globulina policlonal concomitante com o transplante, têm seu episódio de rejeição retardado em relação àqueles tratados apenas com as drogas imunossupressoras convencionais. Também é mais freqüente os pacientes evoluírem sem desenvolver episódios de rejeição. No primeiro trimestre de 1985, em San Francisco, observamos apenas um episódio de rejeição durante o primeiro mês pós-transplante, em uma série de 20 receptores de rim de cadáver, tratados profilaticamente com a globulina policlonal de Minnesota (antígeno linfoblástico), e posteriormente mantidos com prednisona e ciclosporina.

O uso profilático da globulina policlonal associado à imunossupressão convencional promove uma melhora na sobrevida do enxerto em torno de 10 a 20% no primeiro ano de evolução.

Efeitos colaterais

Complicações por nós observadas com o uso de globulina policlonal preparada em coelho a partir de timócitos humanos e aplicada por via intramuscular foram: dor no local da injeção em todos os casos, febre em 40,3%, mialgia intensa em 32% e leucopenia em 4,2%. Plaquetopenia foi achada em apenas um dentre os 121 casos tratados com esta globulina. Neste subgrupo de pacientes as infecções bacterianas e por vírus não foram estatisticamente superiores aos controles tratados com pulsoterapia por prednisona oral. Globulinas antilinfocitárias administradas endovenosamente também apresentam complicações semelhantes às globulinas de coelho. Paralelamente estes anticorpos originam reação anafilática grave.

Uso das globulinas policlonais

No momento, as globulinas policlonais disponíveis no mercado e mais utilizadas em imunossupressão são obtidas a partir da sensibilização de cavalos. São

utilizadas, tanto na profilaxia como na terapêutica da rejeição, em geral por via endovenosa, na dose de 10 a 20mg/kg de peso por período de duas a três semanas.

No tratamento da rejeição celular, elas constituem alternativas para pacientes com rejeições esteróides resistentes ou para aqueles em que o uso dos glicocorticóides esteja absolutamente contra-indicado (Tabela 15.1).

O custo destes preparados, em torno de 4 a 5.000 dólares por tratamento, e a dificuldade em obtê-los no nosso meio têm contribuído para a pequena experiência nacional. Considerando-se a análise de custo-efetividade, em nossas condições é possível que seu uso seja custo-efetivo nas rejeições esteróides resistentes, porém, não dispomos deste dado.

Utilizando globulina policlonal preparada em coelho (RATG), por C. Bieber na Universidade de Stanford, para o tratamento de 65 pacientes receptores de rim de cadáver com rejeições celulares graves e freqüentemente esteróides resistentes, observamos reversão da rejeição em mais da metade dos pacientes com rejeição não responsiva a dois cursos sucessivos de pulsoterapia. Observamos também que a sobrevida do enxerto no primeiro ano pós-tratamento da rejeição com RATG melhorou significativamente em todos os grupos de rejeições complicadas, isto é, rejeições esteróides resistentes, rejeições que se repetiam a curtos intervalos de tempo no mesmo indivíduo ou a intervalos maiores.

CICLOSPORINA

A ciclosporina, isolada em 1970, teve seu efeito imunossupressor descoberto em 1972. Desde então, vários modelos animais e o já extenso uso desta droga em transplantes humanos permitiram a compreensão de parte do seu mecanismo imunológico e estabeleceram seu importante papel no resultado dos transplantes.

Ao contrário da azatioprina, esta droga praticamente não tem efeito depressor sobre a medula óssea, não interfere na fagocitose e tem seletividade para a célula T "helper".

Em vários estudos retrospectivos e prospectivos tem-se demonstrado que a ciclosporina, comparada à azatioprina, origina semelhante sobrevida de paciente no primeiro ano, porém a sobrevida do enxerto de doador cadáver é superior entre 7 e 30% no primeiro ano pós-transplante em diferentes séries.

Farmacologia e farmacocinética

A ciclosporina é um undecapeptídeo cíclico, com peso molecular de 1.203 daltons e foi isolada a partir dos fungos *Tolypocladium inflatum* Gam e *Cylindrocarpum lucidum* Booth.

Ela é disponível em soluções oleosas para uso endovenoso e oral. A absorção oral é parcial, variando de 20 a 50%.

Em relação à distribuição da droga no intravascular, ela se concentra predominantemente no interior dos eritrócitos e leucócitos. Isto faz com que a concentração sérica da droga difira da concentração no sangue total. E este fato é relevante, uma vez que a monitorização da dose desta droga se faz rotineiramente a partir da determinação da sua concentração no sangue através do radioimunoensaio.

No organismo ela é extensivamente metabolizada principalmente ao nível hepático, sendo sua eliminação e de seus metabólitos realizada através da secreção biliar. Apenas 6% de uma dose única de ciclosporina é recuperada na urina de 96 horas.

Efeitos colaterais

Reações gerais a droga — alguns pacientes desenvolvem náuseas, vômitos, desconforto abdominal, soluço, diarreia e úlcera péptica relacionados ao uso da ciclosporina oral. Estes sintomas são infreqüentes e raramente obrigam a descontinuação da droga. Reação anafilática já foi referida com o uso endovenoso da ciclosporina.

Nefrotoxicidade — este é o principal inconveniente da droga. A dose imunossupressora está muito próxima da dose nefrotóxica, sendo a variação individual o principal óbice ao manuseio deste medicamento. A insuficiência renal caracteriza-se por redução do "clearance" de creatinina, elevação desproporcional da uréia, hipertensão arterial, hipercalemia, hiperuricemia e acidose tubular tipo IV, que são reversíveis caso a droga seja reduzida ou suspensa precocemente⁸. Três tipos principais de nefrotoxicidade podem ser observados no pós-transplante: 1. nefrotoxicidade aguda, que ocorre nas primeiras semanas pós-transplante e freqüentemente vem associada a outras agressões renais — isquemia renal, obstrução do trato urinário, uso de outros medicamentos nefrotóxicos, como antibióticos e meios de contraste. Está bem estabelecido que pacientes que no pós-transplante imediato se mantêm anúricos não se beneficiam significativamente do uso de ciclosporina; 2. nefrotoxicidade subaguda, que ocorre no primeiro trimestre pós-transplante e que se caracteriza por aumento da creatinina plasmática em 25% dos valores basais. Este distúrbio é reversível com a descontinuação da droga; 3. nefrotoxicidade crônica, que ocorre após episódio agudo, subagudo ou mesmo sem antecedente prévio de toxicidade. Os achados histológicos nesta fase incluem fibrose intersticial, lesão vascular e atrofia tubular proximal. Este quadro pode ser confundido com rejeição crônica. Embora a suspensão da droga possa melhorar a função renal, alguns pacientes evoluem para insuficiência renal crônica terminal, tendo este evento sido observado inclusive em pacientes receptores de transplante cardíaco.

Hepatotoxicidade — caracterizada por elevação das transaminases e menos freqüente das bilirrubinas. Costuma estar associada ao uso de doses ele-

vadas da ciclosporina ou a níveis séricos elevados. Observa-se melhora da função hepática com a diminuição da dose.

Neurotoxicidade — manifestada inicialmente por tremores, formigamento das extremidades e dores nas panturrilhas. Têm sido reportados casos esporádicos de convulsões tipo pequeno e grande mal em pacientes sem antecedentes convulsivos.

Hipertricose — é um achado semelhante ao induzido pelos glicocorticóides.

Hipertrofia gengival — pode aparecer após alguns meses do uso da droga e parece comprometer indivíduos com higiene oral precária.

Alterações hematológicas — a ciclosporina não é mielotóxica. Esporadicamente, tem-se referido anemia hemolítica relacionada ao uso da ciclosporina.

Infecções e desenvolvimento de neoplasias — pacientes tratados com ciclosporina nas doses atuais e prednisona em baixa dose têm menor incidência de infecções do que aqueles tratados com azatioprina. Aparentemente, o uso de altas doses de ciclosporina em associação triplíce, ou mesmo quádrupla, das drogas imunossupressoras supracitadas é que estaria associado à maior freqüência de complicações deste tipo.

O custo da ciclosporina é um fator limitante do seu uso, sobretudo nos países pobres. Nas doses habituais, o tratamento durante o primeiro ano de transplante orça em 6 a 7.000 dólares. No nosso meio, demonstramos que seu uso é custo-efetivo em transplante com doador cadáver¹⁸. Situações onde haja fatores de risco importantes para o transplante, como no diabético, no retransplante e em transplante de criança, certamente o seu uso está indicado, a despeito do seu custo elevado.

Interação com outras drogas — hidantoínas, rifampicina, trimetoprim EV, sulfadimidina e isoniazida são algumas das drogas que diminuem o nível sérico da ciclosporina, provavelmente pela interferência na enzima microsossomal hepática citocromo P-450. Por outro lado, a pulsoterapia com altas doses de glicocorticóide, a eritromicina e o quetoconazol aumentam o nível sérico da ciclosporina.

É importante ressaltar também que algumas drogas como os aminoglicosídeos em geral, a anfotericina-B, o trimetoprim VO e o cotrimoxazol incrementam a nefrotoxicidade da ciclosporina.

Doses em uso da ciclosporina

A maior parte dos esquemas em uso utilizam a ciclosporina na dose inicial de 12 a 17mg/kg de peso corpóreo quando a droga é usada isolada ou em combinação com corticosteróides. Habitualmente, reduz-se semanalmente esta dose entre 1 e 2mg/kg até a dose de manutenção, que se situa entre 3 e 6mg/kg. Utiliza-se a monitorização da concentração sanguínea da droga como um parâmetro mais objetivo para adequação da dose. Doses menores têm sido utiliza-

das principalmente quando se inclui a azatioprina no esquema imunossupressor. Outros protocolos com doses iniciais bastante baixas de ciclosporina, associada às demais drogas imunossupressoras (dose de manutenção em torno de 1 a 4mg/kg de peso), têm sido utilizados por vários grupos. Entretanto, os resultados obtidos aguardam uma avaliação mais criteriosa.

Desde 1985, a ciclosporina tem sido utilizada na imunossupressão dos receptores de rim de cadáver no Serviço de Transplante Renal da Escola Paulista de Medicina. Inicialmente ela foi utilizada em associação com a prednisona, nos pacientes que apresentavam diurese no pós-operatório. Mais recentemente ela tem sido utilizada em associação com a prednisona e a azatioprina. Com as ressalvas próprias ao número de pacientes tratados e ao curto período de observação foi possível detectar uma melhora significativa na sobrevida do enxerto no primeiro grupo e uma redução importante dos episódios de rejeição e também melhora ainda mais significativa da sobrevida do enxerto dos pacientes tratados com o esquema triplice.

O desenvolvimento de nefrotoxicidade severa pela ciclosporina na evolução do transplante implica sua permuta pela azatioprina. O custo da droga também tem estimulado os vários grupos a tentarem uma permuta da ciclosporina pela azatioprina, após o primeiro trimestre ou primeiro ano pós-transplante.

Os transplantados submetidos a esta troca têm uma possibilidade de até 30% de desenvolverem episódios de rejeição. Nem sempre esta rejeição pode ser controlada, e isto pode levar à perda do rim transplantado. A maioria dos indivíduos, no entanto, apresentam aumento do fluxo plasmático renal, diminuição da creatinina plasmática e diminuição da pressão arterial²⁵. Em nosso meio, em experiência controlada desta permuta, realizada pelo grupo do dr. M. Abbud em São José do Rio Preto — São Paulo, a azatioprina foi superposta, durante um período curto à ciclosporina. A incidência de rejeições após a descontinuação total da ciclosporina tem sido pequena, não comprometendo a sobrevida do enxerto a longo prazo.

ANTICORPOS MONOCLONAIS

As globulinas policlonais, utilizadas desde 1966 em transplante renal, já haviam se mostrado úteis tanto na profilaxia como no tratamento da rejeição celular estabelecida.

Os principais inconvenientes das globulinas policlonais — como a presença de grande quantidade de anticorpos indesejáveis nos preparados, a sua baixa potência, a dificuldade na reprodutibilidade dos diferentes lotes de anticorpos, o fato de constituir uma proteína estranha e a impossibilidade de se aumentar a especificidade destes soros — podem ser contornados em parte com a técnica do hibridoma, na qual quantidades puras de determinada globulina

podem ser obtidas indefinidamente, com reprodutibilidade perfeita e dirigida contra estruturas específicas das células alorreativas.

O desenvolvimento de anticorpos monoclonais, dirigidos contra grupos específicos de células, permite uma maior especificidade no controle da resposta imune.

Entre os anticorpos monoclonais desenvolvidos com este fim, podemos destacar os: OKT 3, OKT 4, OKT 12, CBL 1, e o anticorpo anti-receptor de IL 2^{1, 2, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 17, 24}. Todos estes anticorpos, produzidos através da fusão de células mielomatosas e células secretoras de imunoglobulinas, ambas de camundongo, têm características distintas quanto a seu alvo e foram testados inicialmente em animais, principalmente em macacos. Anticorpos contra mesmo subgrupo de linfócito, porém com diferentes isotipos, originam distintos graus de imunossupressão.

Os anticorpos OKT 3 atuam predominantemente sobre os linfócitos T. Sua administração é seguida do clareamento dos linfócitos T do sangue periférico. Nesta situação, a imunidade celular fica comprometida de uma forma intensa e inespecífica.

O desenvolvimento de outros anticorpos objetiva uma ação mais específica sobre a resposta imunológica. O OKT 4, atuando predominantemente sobre os linfócitos auxiliares, preservaria os linfócitos T citotóxico-supressores, porém inibiriam o processo inicial do reconhecimento do aloenxerto e o desenvolvimento subsequente da resposta imuno-específica, linfócito auxiliador dependente. O monoclonal anti-T12 é uma IgM que reage com uma glicoproteína presente na superfície de todas as células T maduras e tem a característica de não apresentar o fenômeno da modulação e não funcionar como mitogênico¹¹. O monoclonal CBL 1 tem ação sobre as células blásticas, preservando as células maduras. Outro anticorpo que pode interferir com a proliferação da resposta imune é o anticorpo anti-receptor de interleucina II^{10, 24}. O bloqueio deste receptor inviabiliza o uso da interleucina II, elemento trófico essencial para a proliferação das células da resposta imune. A utilização experimental do anticorpo anti-receptor de IL 2 tem demonstrado sua capacidade de retardar a rejeição de aloenxertos renais em primatas e camundongos^{10, 24}.

Estes anticorpos, em menor intensidade que os policlonais e também que as drogas em uso, também carecem de especificidade. Possibilidade remota, porém interessante, seria o desenvolvimento de anticorpos monoclonais anti-antídotos contra os antígenos de transplantação.

Sem dúvida, o Orthoclone OKT 3® é o anticorpo que mais tem sido utilizado na prática clínica e isso decorre da sua eficácia superior e experiência clínica mais extensa que dos demais. Liberado no comércio americano há dois anos, ele tem sido utilizado principalmente no tratamento de rejeições celulares, principalmente naquelas esteróides e globulinas policlonais resistentes^{13, 14, 15, 17}.

O Orthoclone OKT 3® é uma globulina, isotipo IgG2a, que reage contra todas as células T do sangue periférico, as quais possuem o antígeno T3 em sua superfície. Ele causa dramático desaparecimento dos linfócitos T do sangue minutos após sua administração endovenosa. Um dos mecanismos envolvidos nesta linfopenia é a opsonização e a lise celular mediada por complemento.

No transcorrer do tratamento com este anticorpo monoclonal, células T reaparecem na circulação, porém carentes do marcador T3, alvo da globulina. Estes linfócitos T, sem a estrutura T3 que é importante no reconhecimento do aloantígeno e na citotoxicidade mediada pela célula T, explica parcialmente o efeito imunossupressor deste agente biológico.

Observa-se também que, após uma a duas semanas do seu uso, os indivíduos desenvolvem anticorpos contra a globulina estranha. Estes anticorpos desenvolvidos pelo receptor podem ser antiidiotipo ou raramente antiisotipo⁷. Nesta última condição, o anticorpo continua sendo efetivo.

Efeitos colaterais do OKT 3

As reações à administração deste anticorpo monoclonal incluem: febre na grande maioria dos pacientes, sobretudo nas doses iniciais, alterações hemodinâmicas em mais de 50% dos pacientes, calafrios também na maioria dos casos, broncoespasmo em 20% dos pacientes, reações anafilatóides raras. Edema agudo de pulmão irreversível foi observado em torno de 3% dos casos incluídos no primeiro estudo multicêntrico para tratamento de rejeição aguda em receptores de rim de cadáver¹⁵. Esta complicação fatal pode ser evitada com o tratamento dos pacientes que não estejam muito acima do seu peso seco ideal.

Esquema do uso do OKT 3

A utilização de 5mg EV diários deste anticorpo durante duas semanas se mostrou mais eficiente do que a pulsoterapia para o tratamento da rejeição celular, apresentando uma reversão de 89% versus 62%, respectivamente¹⁵.

A utilização como droga prolifática no pós-transplante imediato e durante o primeiro mês também significou sobrevida superior do enxerto ao final do primeiro ano em relação ao tratamento com prednisona e azatioprina⁹.

Talvez a indicação atualmente mais adequada desta droga, sobretudo em nosso meio, considerando-se o custo em torno de 7 a 10.000 dólares americanos por tratamento, seja para o tratamento das rejeições esteróides resistentes.

Quando todos os recursos medicamentosos atuais são disponíveis, a imunossupressão pode ser otimizada, utilizando-se a extensa experiência clínica com os vários esquemas terapêuticos, os conhecimentos imunológicos e o efeito transfusão sangüínea.

A história natural do transplante renal com doador vivo e com doador cadáver está bem estabelecida, sobretudo quando se considera o uso da imunossupressão convencional. Os resultados dos esquemas imunossupressores triplices, quádruplos e alternância no esquema duplo entre a azatioprina e ciclosporina ainda não são suficientemente definitivos para o estabelecimento da história natural. Isto decorre das inúmeras associações utilizadas, com grupos de pacientes pequenos e cujos resultados carecem de valor estatístico.

Há modelos matemáticos que, a partir de estimativas prévias, permitem calcular os fatores de risco para determinado transplante.

Um esquema de imunossupressão bastante eficiente, com o qual trabalhamos na Universidade da Califórnia, e que atualmente começa a surgir na literatura é aquele em que o receptor de rim de cadáver, ou receptor de alto risco, é inicialmente tratado com globulina policlonal profilática, associada a prednisona e azatioprina. Tão logo o transplantado normalize sua creatinina, a globulina e azatioprina são descontinuadas e substituídas pela ciclosporina.

Sabe-se que receptores de rim de cadáver anúricos tratados com ciclosporina apresentam sobrevida de enxerto precária. Com o uso deste esquema, a nefrotoxicidade da ciclosporina diminui.

O uso da globulina profilática de Minnesota retarda o início dos episódios de rejeição. Com este esquema, observa-se também uma redução significativa de rejeições ao longo prazo.

Sommer e cols.¹⁹, utilizando este esquema imunossupressor em 300 transplantados receptores de rim de cadáver, observaram incidência de necrose tubular aguda em apenas 10% dos casos. Nesta casuística, houve desenvolvimento de rejeição aguda nos primeiros seis meses pós-transplante em apenas 25% dos transplantados pela primeira vez e em 38% nos retransplantados¹⁹. Neste trabalho, os autores não detectaram influência significativa no sucesso do transplante de alguns fatores de risco bem estabelecidos como transfusão, nível de pré-sensibilização e compatibilidades HLA-AB e DR. A sobrevida de enxerto, no segundo ano de evolução, foi de 85% para os receptores do primeiro transplante e 72% para os retransplantados. Além disso, a incidência de infecções foi mínima, provavelmente relacionada ao uso de ciclosporina de manutenção na maior parte dos pacientes associada a pequena dose inicial e pouco uso de pulsoterapia com glicocorticóides. Nestas condições, a sobrevida aos dois anos dos pacientes foi de 91 e 95%, respectivamente, para os retransplantados e receptores do primeiro rim. Re-

sultados semelhantes a estes, demonstrados por Sommer e cols., vêm sendo obtidos em San Francisco, onde um número significativo de pacientes está sendo tratados de acordo com este protocolo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BOWEN, A., EDWARDS, L.C., GAILIUNAS, P. & HELDERMAN, H. — Lymphocyte function in patients treated with monoclonal anti-T3 antibody for acute cadaveric renal allograft rejection, *Transplantation* 38:489, 1984.
- COSIMI, A.B., COLVIN, R.B., JAFFERS, G.J., GIORGI, J.V., DELMONICO, F.L., FULLER, T.C. & RUSSELL, P.S. — Immunologic monitoring of monoclonal antibody therapy: comparison of five antibodies as immunosuppressants of renal allograft rejection, *Transplant. Proc.* 16:1459, 1984.
- DUPONT, E., WYBRAN, J. & TOUSSAINT, C. — Glucocorticosteroids and organ transplantation, *Transplantation* 37:331, 1984.
- EGGERS, P.W. — Effect of transplantation on the medicare end-stage renal disease program, *N. Engl. J. Med.* 318:223, 1988.
- GAMBERTOGLIO, J.G., AMEND, W.J.C. & BENET, L.Z. — Pharmacokinetics and bioavailability of prednisone and prednisolone in healthy volunteers and patients: a review, *J. Pharmacokinetic, Biopharm.* 8:1, 1980.
- GORE, S.M. & OLDHAN, J. — Randomized trials of high-versus-low-dose steroids in renal transplantation. Does the evidence favor a consensus?, *Transplantation* 41:319, 1986.
- JAFFERS, G.J., FULLER, T.C., COSIMI, A.B., RUSSELL, P.S., WINN, J.H. & COLVIN, R.B. — Monoclonal antibody therapy: anti-idiotypic and non-anti-idiotypic antibodies to OKT3 arising despite intense immunosuppression, *Transplantation* 41:572, 1986.
- KAHAN, B.D., FLETCHNER, S.M., LORBER, M.I., GOLDEN, D., CONLEY, S. & VAN BUREN, C.T. — Complication of cyclosporin-prednisone immunosuppression in 402 renal allograft recipients exclusively followed at a single center for from one to five years, *Transplantation* 43:197, 1987.
- KREIS, H., CHKOFF, H., VIGERAL, P., CHATENAUD, L., LACOMBE, M., CAMPOS, H., PRUNA, A., GOLDSTEIN, G., BACH, J.F. & CROSNIER, J. — Prophylactic treatment of allograft recipients with a monoclonal anti-T3 + cell antibody, *Transplant. Proc.* 17:2734, 1985.
- KIRKMAN, R.L., BARRETT, L.V., GAULTON, G.N., KELLEY, V.E., KOLTUN, A.W., SCHOEN, J.F., YTHIER, A. & STROM, T.B. — The effect of anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody on allograft rejection, *Transplantation* 40:719, 1985.
- KIRKMAN, R.L., ARAUJO, J.L., BUSCH, G.J., CARPENTER, C.B., MILFORD, E.L., REINHERZ, E.L., SCHLOSSMAN, S.F., STROM, T.B. & TILNEY, N.L. — Treatment of acute renal allograft rejection with monoclonal anti-T12 antibody, *Transplantation* 36:620, 1983.
- KUPIN, W., VENKAT, K.K., OH, H.K. & DIENST, S. — Complete replacement of methylprednisolone by azathioprine in cyclosporine-treated primary cadaveric renal transplant recipients, *Transplantation* 45:53, 1988.
- MONACO, A., GOLDSTEIN, G. & BARNES, L. — Use of orthoclone OKT3 monoclonal antibody to reverse acute renal rejection unresponsive to treatment with conventional immunosuppressive regimens, *Transplant. Proc.* 19 (Suppl. 1): 28, 1987.
- NORMAN, D.J., SHIELD III, C.F., BARRY, J., HENELL, K., FUNNELL, M.B. & LEMON, J. — A U.S. clinical study of orthoclone OKT3 in renal transplantation, *Transplant. Proc.* 19 (Suppl. 1): 21, 1987.
- ORTHO MULTICENTER TRANSPLANT STUDY GROUP. — A randomized clinical trial of OKT3 monoclonal antibody for acute rejection of cadaveric renal transplants, *N. Engl. J. Med.* 313:337, 1985.
- REED, E., HARDY, M., BENVENISTY, A., LATTES, C., BRENSILVER, J., MCCABE, R., REEMSTMA, K., KING, D. & SUCIU-FOCA, N. — Effect of anti-idiotypic antibodies to HLA on graft survival in renal-allograft recipients, *N. Engl. J. Med.* 316:1450, 1987.
- RUSSELL, P.S., COLVIN, R.B. & COSIMI, A.B. — Monoclonal antibodies for the diagnosis and treatment of transplant rejection, *Ann. Rev. Med.* 35:63, 1984.
- SESSO, R., STABILE, C., DRAIBE, C., AJZEN, H. & RAMOS, O.L. — Custo-efetividade do tratamento da insuficiência renal crônica terminal no Brasil, *J. Bras. Nefrol.* 9:45, 1987.
- SOMMER, B.G., HENRY, M. & FERGUSON, R.M. — Sequential antilymphoblast globulin and cyclosporin for renal transplantation, *Transplantation*, 43:85, 1987.
- STABILE, C., GUMBERT, M., GAMBERTOGLIO, J., AMEND, W., VINCENTI, F., FEDUSKA, N., SAVATIERRA, O. & GAROVOY, M. — Effect of single prednisolone dose on lymphocytes of long term successful DST patients, *Kidney Int.* 27:349, 1985.
- STABILE, C., BERNHARDT, J.P., COLOMBE, B.W., HUEBNER, K., WOOD, D., LIM, V., AMEND, W., VINCENTI, F., MELZER, J., FEDUSKA, N., SALVATIERRA, O. & GAROVOY, M.R. — Study of pre-sensitization by flow cytometry in cadaveric kidney recipients, *Proc. EDTA-ERA* 22:622, 1985.
- STABILE, C., VINCENTI, F., GAROVOY, M., DUCA, R., MELZER, J., FEDUSKA, N.J., SALVATIERRA, O. & AMEND, W.J.C. — Is a "low" dose of prednisone better than a "high" dose at the time of renal transplantation?, *Braz. J. Med. Biol. Res.* 19:355, 1986.
- STROM, T.B. — Immunosuppressive agents in renal transplantation, *Kidney Int.* 26:353, 1984.
- TIGHE, H., FRIEND, P.J., COLLIER, S.T.J., DECURTINS, M., LIM, S., COBBOLD, S.P., THIRU, S., CALNE, R.Y. & WALDMAN, H. — Delayed allograft rejection in primates treated with anti-IL2 receptor monoclonal antibody Campath-6, *Transplantation* 45:226, 1988.
- VERSLUIS, D.J., WENTING, G.J., DERKX, F.J.M., SCHALEKAMP, M.A.D.H., JEEKEL, J. & WEIMAR, W. — Who should be converted from cyclosporine to conventional immunosuppression in kidney transplantation, and why?, *Transplantation*, 44:387, 1987.

PROVAS CRUZADAS NO PRÉ-TRANSPLANTE RENAL

Maria Gerbase de Lima
Jorge Kalil



INTRODUÇÃO

A prova cruzada ("crossmatch") é realizada para a detecção de anticorpos pré-formados contra o órgão transplantado. Quando em grandes quantidades tais anticorpos determinam rejeição humoral hiperaguda com perda irreversível do enxerto^{2, 5, 28, 49, 51, 57, 58, 61}. Quando presentes em baixos títulos, têm sido correlacionados com rejeição humoral tardia, após o estímulo imunogênico, no primeiro mês pós-transplante com poucas chances de tratamento eficaz⁴⁸.

As rejeições humorais destroem o órgão por dois mecanismos: ativação do complemento por via clássica e/ou lise celular ocasionada pelas células K ("killer") que possuem receptor para a porção Fc de imunoglobulinas IgG. Neste caso, a lise celular é feita pela célula K após o reconhecimento pelo anticorpo da célula-alvo, num fenômeno conhecido como citotoxicidade celular dependente de anticorpos ("ADCC")⁵.

Idealmente, a prova cruzada deveria ser realizada com o soro do receptor reagindo com fragmento do órgão a ser transplantado que exibiria, assim, todos os antígenos possíveis de desempenhar o papel de alvo. No entanto, tal procedimento teria pelo menos três obstáculos: praticidade e tempo de realização, sensibilidade do teste e mutilação do órgão. Desta forma, escolhem-se, para a realização da prova, células de outros sistemas que apresentem os antígenos presentes no órgão transplantado.

O primeiro sistema respeitado para evitar rejeição humoral é o sistema sanguíneo ABO. Desta forma, os transplantes devem seguir as regras de compatibilidade de transfusão sanguínea, evitando-se assim as isoaglutininas naturais^{5, 20}.

Sensibilização contra antígenos HLA se dá por transfusões sanguíneas, gravidez ou transplante prévio. Os antígenos HLA classe I (HLA, A,B,C) são os alvos mais frequentes de rejeição humoral. Para a

detecção de anticorpos citotóxicos pré-formados anti-HLA classe I realiza-se a prova cruzada utilizando soro do receptor e células mononucleares periféricas ou linfócitos T purificados do doador, levando-se em conta a ubiquidade de expressão destes antígenos nas células do organismo. Negatividade nesta prova cruzada é condição indispensável para a realização de transplante renal^{5, 57, 58}. A validade desta conduta é comprovada pelo baixo número de rejeições hiperagudas desde que esta conduta tem sido seguida. Recentemente, Iwaki e Terasaki²², revendo casuística de cerca de 10.000 transplantes em relação às causas de falências precoce do enxerto, sugeriram que um número apreciável (6, 12 e 18%, respectivamente, em relação ao primeiro, segundo e terceiro enxertos) poderia ser atribuído a rejeições hiperagudas "não detectadas", devidas provavelmente a anticorpos pré-formados, não evidenciados na prova cruzada. Esta observação chama a atenção para a questão do grau ideal de sensibilidade a ser atingido na prova cruzada.

Nem toda prova cruzada contra linfócitos T positiva é contra-indicação para transplante. A reatividade com células alogênicas pode ser devida a auto-anticorpos, sem ação deletéria ao enxerto⁵⁷. Esta situação deve ser suspeitada em pacientes portadores de doenças auto-imunes, como por exemplo lúpus eritematoso sistêmico, em que o comprometimento renal pode levar ao transplante.

Apesar dos antígenos HLA classe I serem os alvos principais na rejeição humoral, não são os únicos. Desta forma, anticorpos anti-HLA classe II são pesquisados, utilizando-se linfócitos B, e a sensibilização contra antígenos do sistema endotélio-monócito (E/M) é pesquisada empregando prova cruzada com monócitos purificados do sangue periférico^{1, 7, 42}.

Neste capítulo, revisamos os principais métodos empregados atualmente em prova cruzada e a interpretação de seus resultados em vistas a um transplante renal.

TESTE DE MICROLINFOCITOTOXICIDADE

O teste de microlinfocitotoxicidade é o método classicamente utilizado na realização da prova cruzada^{52, 57, 60}. A técnica é simples, apresenta ótima reprodutibilidade e requer apenas pequeno volume de soro do receptor e pequeno número de células do doador. As células-alvo variam de acordo com o tipo de anticorpos a serem pesquisados (antilinfócitos T, antilinfócitos B, antimonócitos). As células são obtidas através de gradiente de Ficoll-Hypaque, a partir do sangue periférico ou, em caso de doador cadáver, de preferência a partir de gânglio linfático ou baço, uma vez que freqüentemente não é boa a viabilidade das células do sangue periférico destes doadores.

A reação é realizada em placas de microlinfocitotoxicidade. Soro do receptor (1 µl) é colocado em contato com suspensão de células do doador (2.000 a 2.500 células por teste), por um período de incubação mínimo de 30 minutos, após o qual é adicionado soro de coelho como fonte de complemento. Segue-se um segundo tempo de incubação de, no mínimo, 60 minutos. Comumente, todas as incubações são realizadas à temperatura ambiente. Se o soro do receptor contiver anticorpos contra células do doador, haverá ligação dos mesmos aos antígenos de membrana das células-alvo, com conseqüente fixação do complemento, culminando com a morte celular. Avalia-se o grau de citotoxicidade através de corantes vitais (azul-de-tripan ou eosina).

O teste deve ser realizado pelo menos em quadruplicata e sempre devem ser incluídos um controle positivo (soro multiespecífico ou anticorpo monoclonal monomórfico) e um controle negativo (soro de indivíduo sadio, sexo masculino, grupo sanguíneo AB, sem transfusões sanguíneas prévias). Recomenda-se também a inclusão de controle autólogo (soro do receptor com células do receptor).

Entre os elementos importantes para que a prova cruzada seja fidedigna, salientamos: sólida experiência técnica do executor; boa qualidade de suspensão celular, em relação à viabilidade e pureza; boa qualidade do soro de coelho como fonte de complemento (se for fraco pode levar a reações falso-negativas, se for citotóxico pode induzir reações falso-positivas).

Controle autólogo positivo, em presença de controle negativo adequado, significa presença de auto-anticorpos no soro do receptor, acompanhados ou não de aloanticorpos^{58, 57}. Os auto-anticorpos caracteristicamente reagem com linfócitos autólogos e com praticamente 100% de painel de linfócitos alogênicos; não reagem ou reagem fracamente com linfócitos B de leucemia linfóide crônica (estas células expressam antígenos HLA mas não o fazem ou fazem apenas fracamente o antígeno que reage com os auto-anticorpos); geralmente são da classe IgM (os anticorpos anti-HLA são geralmente de classe IgG); sua absorção com linfócitos autólogos é muito difícil, mas podem ser mais facilmente absorvidos com linhagens de células B autólogas transformadas pelo

vírus Epstein-Barr. A presença de auto-anticorpos não causa problemas ao enxerto⁵⁷.

A presença de auto-anticorpos é investigada através da comparação da reatividade do soro diante de linfócitos autólogos, alogênicos e de painel de células de leucemia linfóide crônica. A interpretação dos resultados encontra-se representada na tabela 16.1. Em pacientes que possuem tanto auto-anticorpos como anticorpos anti-HLA, o problema torna-se mais difícil. Duas condutas têm sido propostas para este caso: utilização de doador o mais compatível possível no sistema HLA ou realização de "cross-match" com soro de paciente absorvido com linhagem de células B autólogas⁵⁷.

Tabela 16.1 — Investigação da presença de anticorpos no soro.

Anticorpos presentes no soro	Linfócitos (células-alvo)		
	Autólogos	Alogênicos	LLC
Prova cruzada clássica			
Só auto-anticorpos	+	+	-
Só aloanticorpos	-	+	+
Auto e aloanticorpos	+	+	+
Prova cruzada GCM DTT			
Só auto-anticorpos	-	-	-
Só aloanticorpos	-	+	+
Auto e aloanticorpos	-	+	+

Um método mais simples que tem sido proposto para a investigação de auto-anticorpos consiste no tratamento do soro com DTT (ditiotreitól), que é um agente redutor. Esta substância inativa a reatividade devida a anticorpos de classe IgM, mantendo a reatividade devida a anticorpos da classe IgG. Uma vez que os auto-anticorpos pertencem, em geral, à classe IgM, negatização do "crossmatch" em presença de DTT significa, na grande maioria dos casos, positividade devida a auto-anticorpos⁴⁶. Tratamento com DTT pode também facilitar a interpretação dos resultados da prova cruzada quando o paciente possui tanto auto como aloanticorpos.

Resultados extremamente variados têm sido relatados na literatura em relação à freqüência de pacientes portadores de auto-anticorpos^{30, 31, 46, 57}.

AVALIAÇÃO DO GRAU DE SENSIBILIZAÇÃO ALOGÊNICA PRÉ-TRANSPLANTE

Pacientes podem desenvolver anticorpos anti-HLA em decorrência de transfusões sanguíneas, gestação ou transplante prévio. Estes anticorpos são detectados através do estudo do soro dos pacientes contra painel de linfócitos obtidos de indivíduos sadios, em que a grande maioria das especificidades HLA está representada^{18, 59}. Recomenda-se o estudo de amostras de soro colhidas a cada três meses e, em caso

do paciente receber transfusão sangüínea, também em amostra de soro colhida 10 a 20 dias após cada transfusão. O grau de reatividade do soro de diferentes pacientes diante de painel de linfócitos T ou linfócitos totais do sangue periférico varia marcadamente, desde a negatividade até a reatividade contra 100% do painel. Pode haver também variação (para mais ou para menos) na reatividade de diferentes amostras seriadas de um determinado paciente. Considera-se um paciente altamente sensibilizado quando seu soro reage contra mais de 90% das células do painel. Estes pacientes dificilmente são transplantados devido à pequena chance de encontro de doador contra o qual a prova cruzada seja negativa. Hipersensibilização é mais freqüente em caso de grande número de transfusões sangüíneas (> 20), transfusões sangüíneas em mulheres com gestações prévias e em casos de transplante prévio^{18, 27, 56}. A proporção de pacientes polissensibilizados em lista de espera de transplante renal tende a crescer com o passar do tempo, uma vez que pacientes não ou fracamente sensibilizados são transplantados mais rapidamente, os pacientes que permanecem em lista de espera continuam a ser transfundidos e os pacientes cujos rins foram rejeitados voltam para a lista de espera.

Além do problema da dificuldade de encontro de doador com prova cruzada negativa, vários estudos

têm mostrado que há correlação entre alta reatividade contra painel (> 50%) e menor sobrevivência do transplante. Resultados de grande número de transplantes, analisados por Opelz³⁹, no contexto do Collaborative Transplant Study (CTS), ilustram bem este ponto (Figs. 16.1 e 16.2). Portanto, a avaliação do grau de sensibilização contra painel permite detectar pacientes de alto risco em relação à rejeição. Outra vantagem do conhecimento do comportamento de amostras seriadas de soro contra painel é a possibilidade de se poder selecionar as amostras mais positivas para utilizá-las por ocasião da prova cruzada pré-transplante, em paralelo com a amostra de soro mais recente. Além disto, em vários casos, a análise da reatividade contra painel permite a definição de antígenos HLA contra os quais o paciente está sensibilizado³³. Nesta situação, torna-se possível evitar transplantes com rins de doadores que possuam estes antígenos. Esta conduta é seguida em vários centros de transplante, mesmo que a prova cruzada com o soro atual seja negativa.

PROVA CRUZADA CONTRA LINFÓCITOS T

Positividade de prova cruzada em que as células-alvo são linfócitos T (ou linfócitos totais do sangue periférico, 70 a 80% dos quais são linfócitos T) representa

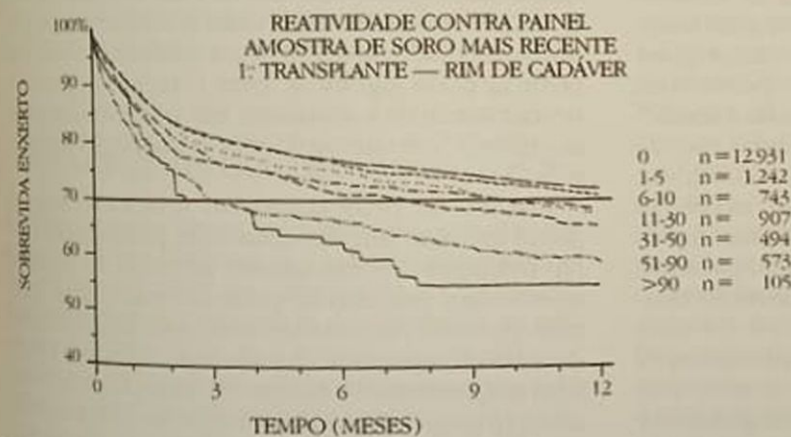


Figura 16.1 — Sobrevivência do enxerto segundo grau de reatividade do soro contra painel de células (dados do CTS, reproduzidos com permissão).

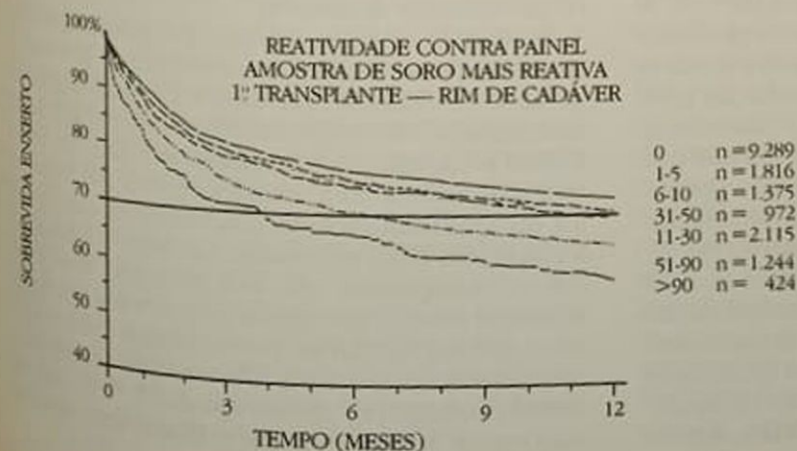


Figura 16.2 — Sobrevivência do enxerto segundo grau de reatividade do soro contra painel de células (dados do CTS, reproduzidos com permissão).

contra-indicação formal à realização do transplante, desde as primeiras observações publicadas na década de 60, em relação à sua associação com ocorrência de reação de rejeição hiperaguda^{28, 51, 61}.

Deteção de lise de mais de 10% de células T, em vigência de controle negativo sem lise, deve ser considerada com a prova cruzada positiva. Quando são empregados como células-alvo os linfócitos totais do sangue periférico, deve-se interpretar com cautela reações fracamente positivas (até 30% de lise), uma vez que podem significar apenas presença de anticorpos antilinfócitos B ou monócitos. Para dirimir a dúvida, devem ser realizadas provas cruzadas, tendo como alvos suspensões purificadas em linfócitos T, B e monócitos.

Raramente pode ocorrer rejeição hiperaguda na vigência de prova cruzada T negativa.

Rejeição hiperaguda em presença de prova cruzada T negativa pode ser devida a outros tipos de anticorpos (anticorpos antiendotélio, por exemplo¹) ou a anticorpos antilinfócitos T não detectados na amostra de soro utilizada na prova cruzada, por apresentarem títulos muito baixos. Várias medidas são importantes para se evitar prova cruzada T falso-negativa. Em primeiro lugar, a suspensão de linfócitos T ou linfócitos totais do sangue periférico não deve conter plaquetas, granulócitos ou hemácias, tanto para facilitar a leitura do teste como para impedir excesso de antígenos HLA presentes em plaquetas e polimorfonucleares que absorveriam os anticorpos, tornando a reação contra linfócitos T mais fraca. Além disto, várias modificações da técnica original de microlinfocitotoxicidade têm sido propostas com a finalidade de aumentar a sensibilidade da mesma^{2, 50, 54, 57}. As mais freqüentemente utilizadas são: a) tempos mais prolongados de incubação (60, em vez de 30 minutos, na incubação do soro com as células e 90, em vez de 60 minutos, após a adição do complemento); b) emprego de 2 a 3 μ l de soro do paciente (a técnica habitual emprega 1 μ l); c) utilização também de soro diluído, por exemplo, 1:2 e 1:3 (em certos casos pode haver fatores anticomplementares no soro que deixam de atuar quando o soro está diluído); d) utilização de soro antiimunoglobulina humana que, fixando-se aos anticorpos do paciente aderidos às células, atuam como segundo anticorpo, potencializando a reação de citotoxicidade^{24, 44}. A Antiimunoglobulina é adicionada após o primeiro tempo de incubação de células e de soro, findo o qual as células são lavadas. Após a incubação com antiimunoglobulina (geralmente por 1 minuto), é adicionado soro de coelho e a reação incubada por mais 120 minutos. Todas as incubações são realizadas à temperatura ambiente. Esta técnica detecta tanto anticorpos citotóxicos como não citotóxicos.

Pesquisa de anticorpos através de técnica de imunofluorescência empregando citofluorometria de fluxo ("FACS") constitui-se em outra técnica muito sensível para detecção de anticorpos, tanto citotóxicos como não citotóxicos¹⁷. Exige o emprego de aparelho sofisticado, o citofluorômetro de fluxo, através

do qual são analisadas reações de imunofluorescência célula a célula, em um grande número. O aparelho funciona através da individualização de células em gotículas que passam por um feixe de raio laser. A excitação dos elétrons externos do fluorocromo é captada pelo aparelho que determina assim a intensidade da fluorescência. Estudos retrospectivos mostraram que, embora haja correlação entre prova cruzada FACS positiva-linfocitotoxicidade negativa e maior incidência de falha do enxerto nos três primeiros meses pós-transplante, é muito grande o número de pacientes que nesta situação não rejeitam o enxerto⁵³.

A grande pergunta que se impõe em relação a técnicas que aumentam a sensibilidade da prova cruzada é até que ponto as mesmas representam um avanço na seleção de doadores. Não está bem determinado, infelizmente, qual o limiar de anticorpos aceitável para a realização do transplante. Não está claro, também, se anticorpos não citotóxicos, evidenciados, por exemplo, através de imunofluorescência, são deletérios, benéficos ou sua presença é indiferente em relação à sobrevida do transplante. O grau máximo de sensibilidade da prova cruzada não corresponde necessariamente ao grau ideal, uma vez que muitos doadores poderiam ser afastados sem que houvesse risco real de rejeição. A questão do grau ideal de sensibilidade da prova cruzada é particularmente importante em nosso meio, em que a maior parte dos transplantes é realizada com doador vivo aparentado. A não aceitação de um doador aparentado devido à prova cruzada sensibilizada positiva pode significar, para o receptor, perda da única chance de transplante, em vista da ainda escassa utilização de rins de doadores cadáveres em nosso meio.

Um estudo prospectivo em relação ao valor da prova cruzada sensibilizada com antiimunoglobulina, publicado recentemente, permitiu as seguintes conclusões: em caso de primeiro transplante, resultado positivo correlacionou-se com maior número de crise de rejeição acelerada mas não houve relação com a sobrevida ou função do transplante após um ano; em caso de segundo transplante ou transplantes subsequentes, houve correlação entre positividade e menor sobrevida do enxerto, além de maior número de rejeições aceleradas²⁵.

Realização de prova cruzada pré-transplante com amostras de soros tanto recentes como anteriores, geralmente denominada histórica, é prática que tem sido seguida pela maioria dos centros de transplante. Contra-indicação ao transplante em face da prova cruzada positiva com amostra recente ou histórica foi, durante muito tempo, conduta aceita com unanimidade. Em 1982, entretanto, Cardella^{3, 4} relatou casos de transplantes com boa evolução, sem ocorrência de reação hiperaguda ou acelerada, em receptores que apresentavam prova cruzada histórica positiva e recente negativa. Observações semelhantes foram relatadas por outros autores^{19, 38, 45}. Um fato importante a ressaltar é que o último soro deve ser

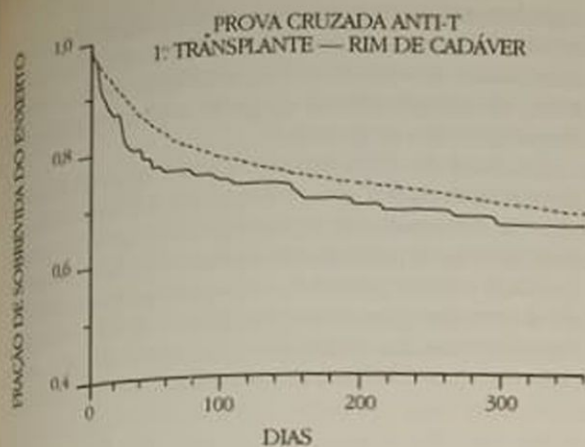


Figura 16.3 — Sobrevivência do enxerto (1º transplante, rim de cadáver), segundo resultados de prova cruzada anti-T com soro de maior reatividade (SMR) e com último soro (ULT) (dados do CTS, reproduzidos com permissão).

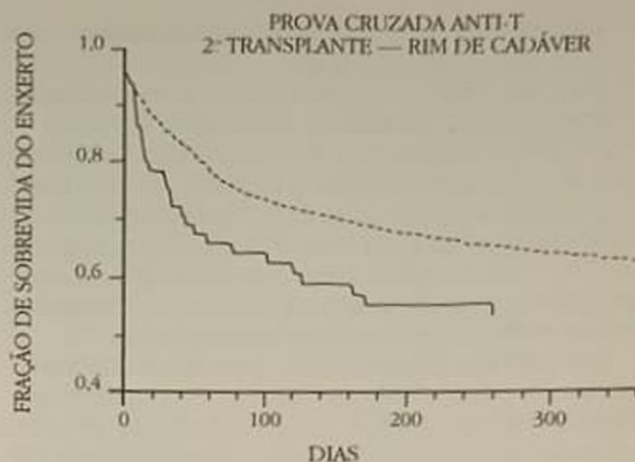


Figura 16.4 — Sobrevivência do enxerto (2º transplante, rim de cadáver) segundo resultados de prova cruzada anti-T com soro de maior reatividade (SMR) e com último soro (ULT) (dados do CTS, reproduzidos com permissão).

negativo mesmo quando testado em prova cruzada sensibilizada com antiimunoglobulina. Dados analisados por Opelz⁴¹ mostram que a situação prova cruzada histórica positiva recente negativa se associa com menor sobrevivência do segundo enxerto ou subsequentes mas não com sobrevivência de primeiro enxerto (Figs. 16.3 e 16.4).

PROVA CRUZADA CONTRA LINFÓCITOS B

Este tipo de prova cruzada é feito com preparações enriquecidas em linfócitos B. Duas técnicas são correntemente utilizadas nos laboratórios brasileiros. Elas baseiam-se na capacidade de aderência ao náilon dos linfócitos B ou na formação de rosetas por linfócitos T. Na primeira, células mononucleares do sangue periférico purificadas em gradiente de Ficoll-Hypaque são incubadas em meio com fibra (lã) de náilon. Os linfócitos T não aderem e são recuperados no sobrenadante, enquanto os linfócitos B permanecem adsorvidos à fibra, sendo recuperados após lavagem vigorosa¹². Na segunda, incubam-se células mononucleares periféricas com eritrócitos de carneiro que são depois depositadas sobre gradiente de Ficoll-Hypaque. Os linfócitos T formarão rosetas com os eritrócitos e irão ao fundo do tubo quando centrifugados, graças ao aumento de densidade. Estes linfócitos podem ser recuperados após lise das hemácias em solução hipotônica. Os linfócitos B são obtidos diretamente no anel de interface entre o meio e a solução de Ficoll-Hypaque⁴³.

As duas técnicas de separação de linfócitos B têm suas vantagens e inconvenientes, embora a tendência atual seja a utilização da técnica do náilon.

No caso de prova cruzada com doador cadáver, alguns grupos utilizam suspensão celular a partir de baço que, por apresentar maior porcentagem de linfócitos B, permite melhor rendimento na preparação, podendo inclusive ser utilizados diretamente, sem enriquecimento.

Em alguns laboratórios, no exterior, este enriquecimento é feito com anticorpos monoclonais específicos que selecionam positivamente os B ou eliminam os T^{13, 20}.

O teste empregado é o de linfocitotoxicidade, respeitando os mesmos tempos de incubação utilizados para a tipagem HLA-DR, DQ. Soro de receptor (1 μ l, puro e em diferentes diluições) é incubado com 1 μ l de suspensão de linfócitos B em placa de microlinfocitotoxicidade. Após 60 minutos, 5 μ l de soro de coelho, como fonte de complemento, são adicionados e a incubação procede por mais 90 minutos. A reação é avaliada após a adição de um corante vital e verifica-se o percentual de células mortas.

A valorização da prova cruzada contra linfócitos B tem sido motivo de discórdia na literatura internacional desde os primeiros relatos. No último congresso da Sociedade Internacional de Transplantes, Helsinki 1986, houve uma série de comunicações sobre o tema^{29, 37, 47}. Três possíveis prognósticos do transplante renal são descritos em associação com prova positiva contra linfócitos B e negativa contra linfócitos T. Alguns autores relatam rejeição hiperaguda ou perda do enxerto nos primeiros três meses^{15, 34}. Outros estudos mostram não haver correlação entre prova cruzada contra linfócito B e sucesso do órgão transplantado^{16, 55}. Ainda outros autores argumentam que anticorpos pré-formados contra linfócitos B têm ação protetora ao enxerto ("enhancement" imunológico)^{10, 21}.

Estas discrepâncias talvez se correlacionem com tipo de anticorpos anti-B detectados.

Está definido que a presença de auto-anticorpos contra linfócitos B, assim como contra linfócitos T, não é prejudicial ao enxerto, sejam eles específicos ou não, em caso de doador cadáver ou vivo. Estes anticorpos são mais atuantes normalmente a frio do que a quente, embora haja auto-anticorpos reativos a 37°C¹⁴. São freqüentemente de classe IgM, desaparecendo com o tratamento do soro com substâncias redutoras (DTT ou beta₂-mercaptoetanol).

Já o papel de anticorpos pré-formados contra antígenos de classe II do doador não está esclarecido. Alguns relatos mostram rejeição acelerada em presença de anticorpos específicos contra antígenos DR do doador, tendo sido inclusive evidenciada atividade anti-HLA-DR em anticorpos eluídos de órgãos enxertados³⁵. Estes achados são compatíveis com achados de expressão de antígenos de classe II em capilares e glomérulos^{1, 11, 34}.

No entanto, vários outros grupos não observaram desempenho pior de enxertos em que o receptor possuía anticorpos anti-HLA-DR específico do doador²³.

Prova cruzada antilinfócito B positiva e antilinfócito T negativa pode estar evidenciando anticorpos anti-HLA classe I em baixos títulos. Tal acontece porque os linfócitos B são mais ricos em antígenos de classe I e mais sensíveis à lise celular. Após a realização do enxerto, o título destes anticorpos pode subir

rapidamente e desencadear rejeição humoral incontável. Desta forma, é aconselhável certificar-se de não haver atividade anti-T de baixo título, com o teste de antiglobulina, quando uma prova cruzada anti-B positiva é detectada.

Em final de 1985 em Newsletter do CTS, Opelz³⁶ apresentou dados que evidenciam a falta de influência, na sobrevida do transplante, da prova cruzada antilinfócito B positiva em receptores com baixa reatividade contra painel e o mau prognóstico associado à mesma quando o receptor era reativo contra mais de 50% dos indivíduos do painel. A explicação para este fato não está esclarecida (Figs. 16.5 e 16.6).

PROVA CRUZADA CONTRA MONÓCITOS

Em 1977 foi descrito um sistema antigênico expresso em células endoteliais e monócitos (E/M) responsável pela rejeição de transplantes a partir do estudo de anticorpos eluídos de rins rejeitados³⁶. Estes estudos, confirmados por vários grupos, mostram a presença de rejeição humoral em pacientes sem anticorpos linfocitotóxicos mas com reatividade anti-EM.

A atividade humoral contra este sistema pode ser evidenciada através de prova cruzada contra uma população enriquecida em monócitos circulantes do doador.

Para a realização desta prova, células mononucleares periféricas são incubadas a 37°C em placa de

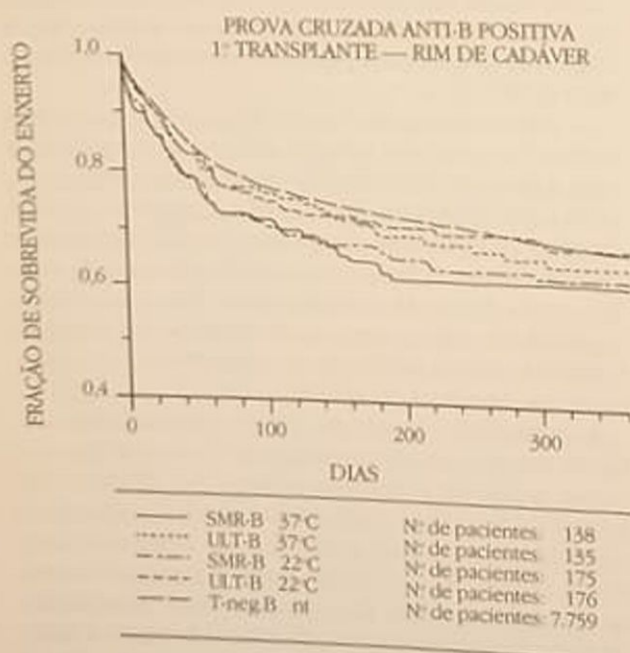


Figura 16.5 — Sobrevida do enxerto (1º transplante, rim de cadáver), segundo resultados de prova cruzada antilinfócitos B, a 37° e a 22° C, com soro de maior reatividade (SMR) e último soro (ULT), comparação com sobrevida em casos em que a prova anti-B não foi realizada (T neg. B nt) (dados do CTS, reproduzidos com permissão).

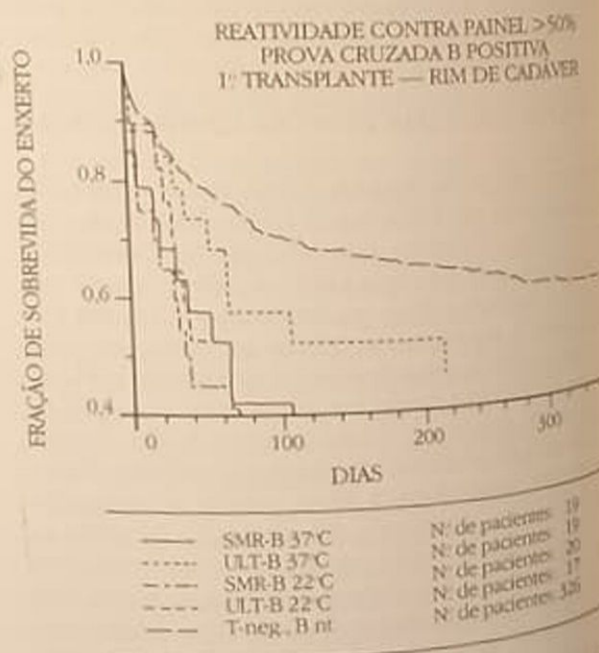


Figura 16.6 — Sobrevida do enxerto (1º transplante, rim de cadáver) em pacientes sensibilizados contra mais de 50% de painel de linfócitos, segundo resultados de prova cruzada antilinfócitos B, a 37°C e a 22°C, com soro de maior reatividade (SMR) e último soro (ULT), comparação com sobrevida em casos em que a prova cruzada anti-B não foi realizada (T neg. B nt) (dados do CTS, reproduzidos com permissão).

Petri. Os monócitos aderem à superfície de plástico ou vidro e os linfócitos permanecem no sobrenadante e são retirados. Os monócitos são em seguida recuperados pela raspagem do fundo da placa com um bastão com ponta de borracha. As células são então utilizadas na realização da prova cruzada, que é executada da mesma forma que com linfócitos B. Especial atenção deverá ser prestada quanto ao complemento, pois frequentemente os lotes utilizados são monocitotóxicos.

Cerilly e cols. mostraram que, em dois terços dos casos de rejeição envolvendo doadores vivos HLA idênticos, havia anticorpos anti-EM⁶.

Estudos subsequentes mostram que anticorpos antimonócito prévios ao transplante não são necessariamente sinais de mau prognóstico. Assim, anticorpos específicos antimonócitos que não são reativos com células endoteliais não prejudicam o enxerto, ao passo que anticorpos reativos contra endotélio e monócito são causa de rejeição humoral⁴².

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AHERN, A.T., ARTRUC, S.B., DELLA PELLE, P., COSIMI, A.B., RUSSEL, P.S., COLVIN, R.B. & FULLER, T.C. — Hyperacute rejection of HLA-AB-identical renal allografts associated with B lymphocyte and endothelial reactive antibodies. *Transplantation* 33:103, 1982.
2. BALDWIN III, W.M., PAUL, L.C., CLAAS, F.H.J. & DEHA, M.R. — Antibody-mediated events in transplantation: Challenges to past dogma and hopes for the future. In: Morris, P.J. & Tilney, N.L.: *Progress in transplantation*, Edinburgh, Churchill Livingstone, 1986.
3. CARDELLA, C.J., FALK, J.A., NICHOLSON, M.J., HARDING, M. & COOK, G.T. — Successful transplantation in patients with T cell reactivity to donor. *Lancet* 2: 1240, 1982.
4. CARDELLA, C., FALK, J., HALLORAN, P., RABINETTE, M., ARBUS, G. & BEAR, R. — Renal transplant recipients with a positive crossmatch on non current sera. *Transplant. Proc.* 17:626, 1985.
5. CARPENTER, C.B. & MILFORD, E.L. — Immunological monitoring before transplantation. In: Morris, P.J.: *Kidney transplantations principles and practice*, Londres, Academic Press, 1984.
6. GERILLY, J., BRASILE, L., GALOUZIS, T., LEMPET, N. & CLARKE, J. — The vascular endothelial cell antigen system. *Transplantation* 39:286, 1985.
7. GERILLY, J., CLARKE, J., ABRAMS, A. & BRASILE, L. — Overview: Significance of vascular endothelial cell antigen. *Transplant. Proc.* 19:4468, 1987.
8. GROSS, D.E., GREINER, R. & WHITTIER, F.C. — Importance of the autocontrol crossmatch in human renal transplantation. *Transplantation* 21:307, 1976.
9. GROSS, D.E., WHITTIER, F.C., WEAVER, P. & FOX-WORTH, J.A. — A comparison of the antiglobulin versus extended incubation time crossmatch: Results in 23 renal transplants. *Transplant. Proc.* 4:1803, 1977.
10. D'APICE, A.J.F. & TAIT, B.D. — Improved survival and function of renal transplant with positive B cell crossmatches. *Transplantation* 27:324, 1979.
11. DAAR, A.S., FUGGLE, S.V., FABRE, J.W., TING, A. & MORRIS, P.J. — The detailed distribution of MHC class II antigens in normal human organs. *Transplantation* 38:293, 1984.
12. DANILOV, J.A., AYOUB, A. & TERASAKI, P.I. — B lymphocyte isolation by thrombin-nylon wool. In: Albert, E.D., Baur, M.P. & Mayr, W.R.: *Histocompatibility testing*, Berlin, Springer-Verlag, 1980, p. 287.
13. DE KRETZER, T.A., BODMER, J.G. & BODMER, W.F. — The separation of cell population using monoclonal antibodies attached to sepharose. *Tissue Antigens*, 16:317, 1980.
14. DEIERHOI, M.H., TING, A. & MORRIS, P.J. — Reactivity of lymphocyte cytotoxic autoantibodies from renal patients with cell line K562. *Transplantation* 38:557, 1984.
15. DEJELO, C.L. & WILLIAMS, T.C. — B-cell crossmatch in renal transplantation. *Lancet* 2:241, 1977.
16. EITINGER, R.B., TERASAKI, P.I., OPELZ, G., MALCK-ZADEH, M., PENNISI, A.J., UTTENBOGAARD, C. & FINE, R.N. — Successful renal allografts across a positive crossmatch for donor B-lymphocyte alloantigens. *Lancet* 2:56, 1976.
17. GARAVOY, M.R., RHEINSCHMIDT, M.A. & BIOGOS, M. — Flow cytometry analysis (FAC) the ultimate crossmatch technique. *Transplant. Proc.* 15:1939, 1983.
18. GERBASE-DE-LIMA, M., FRUGIUELE, F.S., SETTA, J.H., PEDRO P, F. & MENDES, N.F. — Sensibilização anti-HLA em pacientes renais crônicos em lista de espera de transplante renal. 19º Congresso Brasileiro de Alergia e imunopatologia, Olinda — Livro de Resumos, 1984.
19. HODGE, E., NOVICK, A., LEWIS, R., STEINMULLER, D., STREEM, S., CUNNINGHAM, R., BRAUN, W., ZACHARY, A. & PROTVA, D. — Results of transplantation with remote positive proximate-negative T cell anti-globulin crossmatches. *Transplant. Proc.* 19:789, 1987.
20. HUME, D.M., MERRIL, J.P. & MILLER, B.F. — Experiences with renal homotransplantation in the human: report of nine cases. *J. Clin. Invest.* 34:327, 1955.
21. IWAKI, Y., TERASAKI, P.I., PARK, M.S. & BILLING, R. — Enhancement of human kidney allografts by cold B-lymphocyte cytotoxins. *Lancet* 1:1228, 1978.
22. IWAKI, Y. & TERASAKI, P.I. — Primary nonfunction in human cadaver kidney transplantation: Evidence for hidden hyperacute rejection. In: Najarian, J.S. & Simmons, R.: *Clinical transplantation*, 1987, vol. 1, p. 125.
23. JEANNET, M., BENZONANA, G. & ARNI, I. — Donor-specific B and T lymphocyte antibodies and kidney graft survival. *Transplantation* 31:160, 1981.
24. JOHNSON, A.H., ROSSEN, R.D. & BUTLER, W.T. — Detection of alloantibodies using a sensitive antiglobulin microcytotoxicity test: Identification of low levels of pre-formed antibodies in accelerated allograft rejection. *Tissue Antigens* 2:215, 1972.
25. JOHNSON, A., HALLMAN, J., ALIJANI, M.R., MELHORN, N., LIM, L.Y., JENSON, A.B. & HELFRICH, G.B. — A prospective study of the clinical relevance of the current serum antiglobulin-augmented T cell crossmatch in renal transplantation recipients. *Transplant. Proc.* 19:792, 1987.
26. KALIL, J. & FELLOUS, M. — Monoclonal antibodies to HLA-DR antigens. In: Ferrone, S. & Davis, C.: *Ia-antigens*, Boca Raton, CRS Press, 1982.
27. KEOWN, P.A. — The highly sensitized patient: etiology, impact, and management. *Transplant. Proc.* 19:74, 1987.
28. KISSMEYER-NIELSEN, F., OLSEN, S., PETERSEN, V.P. & FJELDBORG, D. — Hyperacute rejection of kidney allo-

- grafts associated with pre-existing humoral antibodies against donor cells, *Lancet* 2:662, 1966
29. LAZDA, V.A., POLLAK, R., MORES, M.F. & JONASSON, O. — Positive B cell crossmatches in highly sensitized patients — influence of antibody specificity on renal transplant outcome, *Transplant. Proc.* 19:782, 1987
30. LOBO, P.I. — Nature of autolymphocytotoxins present in renal hemodialysis patients. Their possible role in controlling alloantibody formation, *Transplantation* 32:233, 1981
31. MAJOR, P., HORSBURGH, T. & VEITCH, P.S. — Frequency of autoantibodies in chronic renal failure patients, *Transplant. Proc.* 19:777, 1987
32. MATAS, A.J., NEILSEN-CANNARELLA, S., TELLIS, V.A., KUEMMEL, P., SOBERMAN, R. & VEITH, F.J. — Successful kidney transplantation with current-sera-negative/historical-sera-positive T cell crossmatch, *Transplantation* 37:111, 1984
33. MICHEL, F., MULLER, J.Y., HALLE, L. & SALMON, C. — Serum-computed analysis for transplantation of highly immunized kidney recipients, *Transplant. Proc.* 19:803, 1987
34. MOHANAKUMAR, T., RHODES, C., MENDEZ-PICON, G., GOLDMAN, M., MONCURE, C. & LEE, H. — Renal allograft rejection associated with presensitization to HLA-DR antigens, *Transplantation* 31:93, 1981
35. MOHANAKUMAR, T., WALDREP, J.C., PHIBBS, M., MENDEZ-PICON, G., KAPLAN, A.M. & LEE, H.M. — Serological characterization of antibodies eluted from chronically rejected human renal allografts, *Transplantation* 32:61, 1981
36. MORAES, J.R. & STASTNY, P.A. — A new antigen system expressed in human endothelial cells, *J. Clin. Invest.* 60:449, 1977
37. NOREEN, H.J., VAN DER HAGEN, E., BACH, F.H., FRYD, D., ASCHER, N., SIMMONS, R.L.S. & NAJARIAN, J.S. — Renal allograft survival in patients with positive donor-specific B lymphocyte crossmatches, *Transplant. Proc.* 19:780, 1987
38. NORMAN, D.J., MARRY, J.M. & WESTZIEON, P.J. — Successful cadaver kidney transplantation in patients highly sensitized by blood transfusion. Unimportance of the most reactive serum in pre transplant crossmatch, *Transplantation* 39:253, 1985
39. OPELZ, G. — For the Collaborative Transplant Study. Effect of HLA matching, blood transfusion, and pre-sensitization in cyclosporin treated kidney transplant recipients, *Transplant. Proc.* 17:2179, 1985
40. OPELZ, G. — GTS Newsletter 2/12/1985
41. OPELZ, G. — GTS Newsletter 24/4/1986
42. PAUL, L.C., CLAAS, F.H., VAN ES, L.A., KALFF, M.W. & DEGRAEFF, J. — Accelerated rejection of a renal allograft associated with pre-transplantation antibodies directed against donor antigens on endothelium and monocytes, *N. Engl. J. Med.* 300:1258, 1979
43. PELLEGRINO, M.A., FERRONE, S. & THEOFILOPOULOS, A.N. — Isolation of human T and B lymphocytes by with 2 aminoethyl-iso-thiouonium bromide (AET) treated sheep red blood cells and with monkey red blood cells, *J. Immunol. Methods* 11:273, 1976
44. PELLEGRINO, J.R., PERSOLI, L.B., GERBASE-DELIMA, M. & MENDES, N. — Detecção de anticorpos anti-HLA por reação de microlinfocitotoxicidade potencializada pela adição de anti-gama globulina humana, *Rev. Bras. Alergia Imunopatol.* 7:21, 1984
45. ROSENTHAL, J.T., RABIN, B., TAYLOR, R.J., GLISSITH, M., CARPENTER, B. & HAKALA, R. — Positive T cell crossmatch with stored recipient sera in cadaveric renal transplantation, *Transplantation* 39:310, 1985
46. RUDY, T. & OPELZ, G. — Dithiothreitol treatment of crossmatch sera in highly immunized transplant recipients, *Transplant. Proc.* 19:800, 1987
47. RUSS, G.R., NICHOLLS, C., SHELDON, A. & HAY, J. — Positive B lymphocyte crossmatch and glomerular rejection in renal transplant recipients, *Transplant. Proc.* 19:785, 1987
48. SOLOMON, D. & STRONG, T.B. — Diagnosis and treatment of rejection in garavoy. In Gottamm, M.R., *Renal transplantation*, London, Churchill, 1986, p. 125
49. STARZL, T.E., LERNER, R.A., DIXON, F.J., GROTH, G.C., BRETTSCHEIDER, L. & TERASAKI, P.I. — Schwartzman reaction after human renal homotransplantation, *N. Engl. J. Med.* 278:642, 1968
50. TAKAHASHI, H., OKASAKI, H., TAGUMA, Y., OGUMA, S., JINBO, M., SATAKE, M., IGUCHI, A., OHASHI, Y. & ISHIZAKI, M. — Useful antiglobulin crossmatch test for DST-sensitized patients, *Transplant. Proc.* 19:794, 1987
51. TERASAKI, P.I., MARCHIORO, T.L. & STARZL, T.E. — First finding of preformed cytotoxic antibodies against donor cells. In Albert, E.D., *Histocompatibility testing*, Washington, National Academy of Sciences, 1965
52. TERASAKI, P.I. & PARK, M.S. — Microdroplet lymphocyte cytotoxicity test. In Ray Jr., J.G., *Niaid: manual of tissue typing techniques*, Bethesda, US DHEW, 1979, n° 80, p. 92
53. THISTLETHWAITE, J.R., BUCKINGHAM, M., STUART, J.K., GABER, A.O., MAYER, J.T. & STUART, F.P. — T cell immunofluorescence flow cytometry crossmatch results in cadaver donor renal transplantation, *Transplant. Proc.* 19:722, 1987
54. TING, A., HASEGAWA, T., FERRONE, S. & REISFELD, R.A. — Presensitization detected by sensitive crossmatch tests, *Transplant. Proc.* 5:813, 1973
55. TING, A. & MORRIS, P.J. — Renal transplantation and B-cell crossmatches with autoantibodies and alloantibodies, *Lancet* 2:1095, 1977
56. TING, A. — Problems of the strongly sensitized patient. In Brent, L., Elves, M.W., Fabre, J.W., Sells, R.A. & Rapaport, F.T., *Transplantation today*, 2nd ed., London, Grune & Stratton, 1982, p. 1198
57. TING, A. — HLA and renal transplantation in kidney transplantation principles and practice. In Morris, P.J., London, Academic Press., 1984, p. 160
58. TING, A. & MORRIS, P.J. — Current of crossmatching in clinical transplantation. In Morris, P.J. & Tilney, N.L., *Progress in transplantation*, Edinburgh, Churchill Livingstone, 1985
59. WARD, F.E., SHAW, J.F. & ZACHARY, A.A. — Serum characterization and donor-recipient crossmatching. In Zachary, A.A. & Brown, W.E., *The AACTH laboratory manual*, New York, American Association for Clinical Histocompatibility Testing, 1981, p. III-1.1
60. WEAVER, P. & CROSS, D. — Crossmatching for renal transplantation. In Zachary, A.A. & Brown, W.E., *The AACTH laboratory manual*, New York, American Association for Clinical Histocompatibility Testing, 1981, p. III-4.1
61. WILLIAMS, G.M., HUME, D.M., HUDSON, R.P., MORRIS, P.J., KAND, K. & MILGROM, F. — Hyperacute renal homograft rejection in man, *N. Engl. J. Med.* 279:611, 1968

MECANISMOS IMUNOPATOLÓGICOS DE LESÃO GLOMERULAR

Aparecido Bernardo Pereira



INTRODUÇÃO

Na sua grande maioria, as glomerulonefrites humanas são mediadas por mecanismos imunológicos. Esta afirmação está alicerçada na observação de que, na maioria dessas situações, imunoglobulinas e componentes do complemento podem ser encontrados depositados nas estruturas glomerulares. Em alguns modelos experimentais, e em raras situações de patologia humana, antígenos implicados podem ser encontrados nas mesmas estruturas. Em alguns tipos de glomerulonefrites há nítida participação de células relacionadas com o sistema imune, presentes também nas estruturas glomerulares, enquanto em outros o papel do ramo celular da imunidade não é imediatamente evidente⁸. Para o desenvolvimento de um conhecimento razoável dos mecanismos envolvidos na patogenia das lesões glomerulares contribuíram o advento de técnicas imuno-histoquímicas, como a da imunofluorescência, e o desenvolvimento de modelos experimentais que imitam com razoável grau de similaridade lesões glomerulares encontradas no homem. Antes de analisarmos alguns mecanismos envolvidos na patogênese dos distúrbios glomerulares encontrados nessas lesões de natureza imunológicas, seria interessante rever, resumidamente, os modelos experimentais referidos.

DOENÇA DO SORO EXPERIMENTAL

Este modelo é induzido em coelhos mais facilmente do que em outras espécies animais. Consiste basicamente na injeção de proteínas heterólogas nos animais que, após algum período de tempo, desenvolvem um quadro de lesão glomerular. A proteína heteróloga mais freqüentemente utilizada tem sido a albumina bovina¹². Uma forma aguda de nefrite pode ser conseguida em alguns coelhos alguns dias após injeção de dose única e grande dessa proteína. Nos modelos experimentais a presença e o grau de

comprometimento glomerular são geralmente avaliados pela proteinúria. Mas hematúria e leucocitúria poderão ser documentadas se houver interesse. O estudo dos rins dos animais supramencionados revela um infiltrado inflamatório glomerular, com presença de neutrófilos e células monocitárias. Com técnicas imuno-histoquímicas é possível demonstrar-se a presença da albumina bovina, de imunoglobulinas e de componentes do sistema do complemento do coelho, depositados nas estruturas glomerulares. O microscópio eletrônico revela a presença de depósitos eletrondensos na região mesangial e nos espaços subendotelial e subepitelial. Desde os trabalhos de Dixon¹² e Germuth, e respectivos colaboradores, há cerca de 30 anos, este modelo foi interpretado como sendo uma doença induzida por deposição de imunocomplexos formados entre o antígeno externo e anticorpos específicos, formados tais complexos inicialmente nos líquidos biológicos e a seguir depositados nos glomérulos. Em trabalhos iniciais sugeriu-se também que os complexos imunes poderiam formar-se nas próprias estruturas glomerulares. Em trabalhos subseqüentes dos referidos grupos chegou-se porém à convicção de que os complexos seriam formados à distância e posteriormente depositados nos glomérulos. O antígeno podia ser detectado na circulação complexado com o anticorpo, e não era demonstrável no rim do aparecimento da nefrite. Desde os trabalhos iniciais era evidente a participação do sistema do complemento, e tornou-se claro seu papel, sobretudo na atração de polimorfonucleares. Evidências de que os complexos mais patogênicos eram aqueles formados em ligeiro excesso de antígeno foram obtidas, e a noção de imunocomplexos solúveis por excesso de antígeno foi largamente divulgada e amplamente aceita. O modelo foi imediatamente, e não sem motivo, comparado à nefrite pós-estreptocócica humana, na qual o indivíduo desenvolve um quadro nefrítico agudo, semelhante ao dos coelhos com doença do soro aguda, alguns dias após uma exposição a protei-

nas heterólogas, no caso estreptocócicas. Na tentativa de caracterização de quais imunocomplexos seriam realmente os mais patogênicos, inúmeros autores tentaram reproduzir o modelo injetando imunocomplexos pré-formados, em diferentes relações molares de antígeno e anticorpo, de maior ou menor solubilidade quando produzidos *in vitro*, em tampões salinos. Salvos raros relatos, em geral essas tentativas foram infrutíferas. A nefrite da doença do soro não se reproduz com a injeção endovenosa de imunocomplexos pré-formados.

Mas o modelo da doença do soro experimental pode também ser produzido de uma forma crônica. Em lugar de uma injeção maciça de albumina bovina podemos injetar diariamente doses bem menores da mesma proteína. Neste caso não veremos qualquer manifestação de nefrite no período de poucos dias. Mas após algumas semanas mais, em torno de dois meses, poderemos observar que alguns coelhos apresentarão proteinúria. Não todos. E além disso, nem todos os animais que tiverem proteinúria apresentarão o mesmo tipo de lesão glomerular. Em alguns a glomerulonefrite será mais difusa, enquanto outros a apresentarão mais limitada, focal. Na maioria dos animais que apresentem lesão, o padrão histológico lembrará aquele das nefrites mesangiocapilares ou membranoproliferativas, com depósitos da proteína heteróloga e de anticorpos do coelho nos espaços mesangial e subendotelial. Vale a pena neste ponto considerar, portanto, que o mesmo antígeno, injetado de forma aguda, em grande dose, leva a um quadro agudo, com algum grau de exsudação, e injetado de forma lenta, diária, leva, em alguns animais, a um quadro de nefrite mesangiocapilar difusa e em outros a um quadro mais focal. Tais diferenças, no modelo crônico, parecem estar relacionadas às diferentes respostas imunes dos animais. Este padrão de resposta, variável de indivíduo para indivíduo, lembra o polimorfismo encontrado na patologia humana em doenças como o lúpus eritematoso disseminado, a endocardite bacteriana subaguda, a malária, em que indivíduos diferentes apresentam padrões histopatológicos distintos, e até o mesmo indivíduo, em diferentes fases evolutivas da doença, pode apresentar variações no padrão histopatológico. Além das doenças mencionadas acima, poderíamos lembrar outras como as nefrites que se seguem a infecções virais como a hepatite B, bacterianas como a sífilis secundária, helmínticas como a esquistossomose, ou algumas nefrites surgidas na vigência de tumores. Em todas estas situações temos em comum a exposição do organismo cronicamente a antígenos, tanto externos como autógenos.

Em função da suposição de que em todos estes modelos experimentais haveria deposição glomerular de imunocomplexos circulantes, desenvolveram-se de 1970 a 1980 inúmeros métodos para detecção dos mesmos. Paradoxalmente, em muitas das nefrites com depósitos glomerulares de imunoglobulinas e componentes do complemento, não se encontraram na circulação materiais que pudessem corres-

ponder aos complexos de antígeno e anticorpo. Por outro lado, em muitas situações em que os mesmos foram encontrados na circulação, não o foram em estruturas glomerulares ou vasculares. Diante disto, por volta de 1980, resolveu-se, para sanar o aparente paradoxo, dividir as doenças em "mediadas por imunocomplexos" e "acompanhadas por imunocomplexos circulantes". No entanto, mesmo naquelas doenças em que imunocomplexos são frequentemente detectados na circulação, como o lúpus eritematoso sistêmico, jamais, até onde é do nosso conhecimento, se demonstrou, de maneira cabal, que o material detectado na circulação seja o mesmo depositado nos glomérulos. Três fatos adicionais contribuíram para mudar um pouco a interpretação dos modelos em questão. Como não se conseguia a reprodução do modelo da doença do soro pela injeção endovenosa de imunocomplexos pré-formados, nem mesmo pela injeção dos mesmos na artéria renal, sobretudo não se conseguindo a formação de depósitos subepiteliais, tentativas foram feitas de se reproduzir o modelo pela infusão alternada de antígeno e anticorpo na artéria renal. Isto levou à deposição desses elementos em estruturas renais de forma semelhante àquela observada no modelo experimental e que não se havia podido observar com a injeção de imunocomplexos¹⁵. Em 1978 foi demonstrado, utilizando-se o modelo do rim perfundido isolado, que os depósitos subepiteliais observados na nefrite de Heymann, um modelo experimental tido até então como devido à deposição de imunocomplexos circulantes, eram na verdade formados *in situ*, fruto da reação de um anticorpo circulante com um antígeno presente no espaço subepitelial (veja a seguir). E, finalmente, demonstrou-se que a utilização de albumina cationizada na indução do modelo da doença do soro leva, poucos dias após sua injeção, a um quadro de síndrome nefrótica, facilmente reproduzível, e que curiosamente se caracteriza por depósitos predominantemente subepiteliais⁴, diferentemente de quando se utiliza albumina nativa, revelando assim que a carga elétrica do antígeno pode interferir na definição de qual estrutura glomerular o mesmo vai se depositar e, como conseqüência, definir o padrão da doença que se obtém. Desses fatos nasceu a noção que se contrapor a idéia de deposição de imunocomplexos circulantes, qual seja a de que imunocomplexos podem ser formados *in situ*, nas próprias estruturas glomerulares. Inicialmente se depositou o antígeno e a seguir haveria reação local do anticorpo com o antígeno previamente depositado, com o desencadeamento subsequente de todos os fenômenos flogísticos, mediados sobretudo pelo sistema do complemento.

NEFRITE DE HEYMANN

Este modelo experimental é desenvolvido em ratos¹³. Particularmente susceptíveis são os animais da cepa Lewis. O modelo original consiste na injeção

de um extrato de córtex renal, juntamente com adjuvante de Freund, em ratos similares àqueles dos quais se tornaram os rins para a preparação do extrato. Após algumas semanas os animais apresentam proteinúria. O quadro histopatológico é muito parecido àquele da glomerulopatia membranosa idiopática humana. Não há processo inflamatório glomerular. O quadro caracteriza-se pela presença de depósitos subepiteliais finos, granulares, de imunoglobulina (IgG) de rato e componentes do complemento. A presença de depósitos granulares descontínuos, a falta de detecção do antígeno em estruturas glomerulares normais e as evidências que por esta época pareciam se acumular, no modelo da doença do soro experimental de coelhos, de deposição glomerular de imunocomplexos circulantes levaram à suposição de que na nefrite de Heymann haveria formação de imunocomplexos de um anticorpo com o antígeno da borda "em escova" do túbulo proximal, na circulação, e posterior deposição no espaço subepitelial. Seria, pois, um modelo de doença em que o antígeno responsável seria autólogo. Há 10 anos ficou demonstrado que, na verdade, os complexos observados no espaço subepitelial neste modelo são formados localmente⁹. Trata-se na verdade de reação de um anticorpo circulante reativo com uma glicoproteína da borda "em escova" (gp 330), que também está presente nos podócitos da célula epitelial do capilar glomerular, em pequena quantidade e de forma não ou dificilmente detectável por imunofluorescência em glomérulos normais. Acredita-se que neste modelo não existe processo inflamatório devido ao fato de a ativação do complemento ocorrer já na face epitelial do capilar glomerular, inacessível às células do processo inflamatório, com os fragmentos quimiotáticos gerados durante o processo de ativação do complemento, sendo drenados para o espaço urinário, sem exercer assim seu efeito de atração de polimorfonucleares e macrófagos⁷⁻²⁶.

O modelo da nefrite de Heymann pode ser induzido também de uma forma passiva. O antígeno, rotulado como fração F x 1A — um extrato semipurificado e rico em gp 330 —, é injetado em outra espécie animal. O anti-soro destes animais injetado em ratos leva à formação de depósitos subepiteliais de imunoglobulinas do animal produtor do anti-soro, do antígeno gp 330 e de componentes do complemento do rato. Esta é a fase heteróloga da nefrite passiva de Heymann. Como o rato é agora sensibilizado com as proteínas heterólogas, faz contra elas seus próprios anticorpos. Da reação dos anticorpos de rato com as globulinas heterólogas depositadas no espaço subepitelial temos agora uma ampliação da lesão original. Esta constitui a fase autóloga da nefrite passiva de Heymann. Esta fase constitui também um exemplo de formação *in situ* de imunocomplexos, da reação de um anticorpo do animal contra um antígeno "plantado" no espaço subepitelial. A utilização de anti-soros de carneiro antiantígeno de Heymann possibilita análise interessante da participação do sistema do complemento neste modelo.

O carneiro possui duas imunoglobulinas da classe gama, rotuladas gama-1 e gama-2. A primeira fixa e ativa o complemento. A segunda não. Desta forma tem-se prestado de forma interessante à análise da participação do complemento neste tipo nefrite (ver a seguir).

NEFRITE POR ANTICORPO ANTIMEMBRANA BASAL GLOMERULAR

Conhecida também por nefrite de Masugi, é induzida pela injeção de anticorpo heterólogo antimembrana basal glomerular. O soro antimembrana basal pode ser produzido em coelhos, carneiros, cavalos, etc. O animal alvo pode ser rato ou coelho. Basicamente, é um modelo de nefrite em que o anticorpo injetado reage com a membrana basal glomerular ligando-se logo à lâmina rara interna da mesma, ativa o sistema do complemento e promove atração de polimorfonucleares e macrófagos^{5, 6}. Esta é a fase heteróloga da nefrite, que pode também apresentar uma fase autóloga, quando o animal produz seus próprios anticorpos contra aqueles que foram injetados na primeira fase. Nesta fase autóloga teremos um exemplo de formação *in situ* de imunocomplexos, mas próxima da luz capilar e não no espaço subepitelial, como era visto na nefrite de Heymann, e nesse modelo provocado por anticorpo antimembrana basal há evidente infiltrado inflamatório, nas primeiras horas, rico em polimorfonucleares e, a seguir, em macrófagos¹⁸.

CAMUNDONGOS COM NEFRITE LÚPICA

A existência de camundongos com doenças extremamente similares ao lúpus eritematoso sistêmico tem sido muito útil no estudo dos mecanismos autoimunes. Mas também tem sido importante na compreensão de alguns mecanismos de lesão glomerular. De particular interesse tem sido os seguintes camundongos: híbridos F1 de NZW x NZB, em que as fêmeas desenvolvem uma síndrome lúpica, com presença de auto-anticorpos, linfoproliferação, nefrite mesangiocapilar, com proteinúria, comprometimento da função renal, e uma mortalidade de 50% dos animais com aproximadamente 8 1/2 meses; camundongos MRL/lpr desenvolvem uma síndrome linfoproliferativa exuberante, com vasculite, nefrite e mortalidade de 50% em torno de 5 1/2 meses de vida, sendo afetados de forma semelhante machos e fêmeas; camundongos B x SB, machos e fêmeas, também desenvolvem síndrome linfoproliferativa, não tão exuberante quando os MRL/lpr, e também apresentam uma mortalidade de 50% em torno de 5 a 6 meses de idade, sempre acompanhando o quadro de manifestações de doença auto-imune²⁷.

Tais cepas isogênicas de camundongos com doença auto-imune, lúpus-símile, são extremamente úteis para o estudo dos mecanismos básicos, imunes, ge-

néticos e biomoleculares das alterações responsáveis e/ou associadas com a auto-imunidade. Mas também são úteis para o estudo evolutivo das nefropatias.

ALGUNS DADOS RECENTES DOS DIVERSOS MODELOS EXPERIMENTAIS

No modelo da nefrite nefrotóxica, provocada por injeção de anticorpo antimembrana basal glomerular, é evidente a participação de neutrófilos e do complemento nas etapas iniciais da lesão. No entanto, os mecanismos exatos pelos quais estes elementos são lesivos estão ainda sendo esclarecidos. É possível que a participação do complexo de ataque à membrana, do complemento, seja importante. Acreditava-se que neutrófilos eram lesivos às estruturas glomerulares pela liberação local de enzimas neutrofilicas liticas inespecificamente para várias estruturas glomerulares, especialmente para a membrana basal. Recentemente, tem-se demonstrado que sua propriedade de produzir e liberar localmente radicais tóxicos de oxigênio pode participar de forma importante do processo lesional. Enzimas como a elastase são de fato liberadas localmente. Esta última, por exemplo, é capaz de digerir laminina, colágeno tipo IV e fibronectina, todos componentes da membrana basal glomerular¹⁰. Radicais tóxicos de oxigênio inibem a alfa-1-antitripsina, que por sua vez, normalmente, neutraliza a elastase. No pulmão este mecanismo pode contribuir para a patogênese do enfisema. Se o mesmo contribui de alguma forma para a lesão glomerular não está ainda esclarecido. Além disso, a combinação das ações de peroxidases leucocitárias (mieloperoxidase), água oxigenada produzida localmente e haletos (com a óbvia abundância de cloretos dos líquidos biológicos) podem constituir mecanismo lesional adicional, dependente de neutrófilos²⁰.

Parte deles ou todos estes mecanismos podem estar atuando também nos modelos em que macrófagos predominam no processo inflamatório. Está bem demonstrado ser este o caso no modelo da doença por anticorpo antimembrana basal na sua fase autóloga, na doença do soro aguda ou crônica e em modelos em que antígenos são plantados no espaço subendotelial^{16,18,19}.

Na nefrite de Heymann está bem demonstrado que o anticorpo responsável reage com uma glicoproteína de 330.000 daltons (gp 330), própria da borda "em escova" dos túbulos proximais, mas também presente nos podócitos da célula epitelial. Após a reação antígeno-anticorpo, os complexos são eliminados da membrana celular, depositam-se e, na verdade, ligam-se firmemente à membrana basal glomerular: como novas moléculas de gp 330 são oferecidas pela célula, e há ampla disponibilidade do anticorpo, os depósitos tendem a aumentar, passando a ser facilmente visíveis ao microscópio eletrônico²³. Esta doença experimental tem sido aceita como mo-

delo da glomerulopatia membranosa idiopática humana. Neste último caso, porém, o antígeno, se não foi identificado.

Na nefrite de Heymann, como na glomerulonefrite membranosa, não há infiltrado inflamatório glomerular. A lesão é dependente do sistema do complemento, sobretudo da montagem do chamado complexo de ataque a membrana deste sistema, que é lesivo para a célula epitelial^{1, 2, 11}.

A deposição de antígenos catiônicos preferencialmente em algumas estruturas glomerulares tem sido debatida, havendo evidências de que antígenos altamente cationizados se depositam preferencialmente no espaço subepitelial quando comparados a congêneres mais aniônicos. Entretanto, sendo as proteínas compostos anfotéricos será sempre possível a deposição das mesmas nas estruturas aniônicas glomerulares, graças a seus grupos polares catiônicos, independentemente da carga molecular global. Além disso, anticorpos mais catiônicos também podem se depositar com mais facilidade nas mesmas estruturas. Como dito anteriormente, um modelo de nefrite com depósitos predominantemente subepiteliais pode ser obtido em poucos dias de injeção de albumina bovina cationizada⁴. Também neste modelo a montagem do complexo de ataque à membrana do sistema do complemento parece ser um mecanismo importante de lesão¹⁷.

O fator ativador de plaquetas (PAF) tem sido incriminado como envolvido na patogenia do processo inflamatório. A utilização de bloqueadores de sua ação resulta em melhora do processo lesional em modelo de glomerulonefrite induzida por anticorpo antimembrana basal³.

No lúpus eritematoso continua debatido o papel patogênico dos anticorpos anti-DNA, sobretudo porque tem-se demonstrado que os mesmos reagem com várias substâncias polianiónicas outras que não o DNA. De particular interesse na patogenia da lesão glomerular poderiam ser as demonstrações recentes de sua reatividade com fosfolípidos e sulfato de heparan^{14,24}. Em camundongos com doença similar ao lúpus reveste-se de importância a demonstração de que dietas ricas em ácido eicosapentaenóico (AEP) aumentam a sobrevivência dos animais, reduzem a proteinúria e o grau de inflamação glomerular, efeitos estes provavelmente relacionados a mudanças na síntese de prostaciclina e tromboxano a nível renal^{22, 25}.

Como conclusão podemos dizer que o processo inflamatório glomerular nas diversas nefrites, embora iniciado na maioria das vezes por uma reação antígeno-anticorpo, segue posteriormente um curso em que múltiplos mecanismos intervêm. Como em outros sistemas multifatoriais, há necessidade de se ter uma idéia a mais completa possível do todo antes que se possa intervir com lógica e sucesso no processo, sendo pouco provável, no caso presente, que o bloqueio de apenas um dos mecanismos resulte em resolução de todo o processo inflamatório.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADLER, S., BAKER, P.J., JOHNSON, R.J., OCHI, R.F., PRITZL, P. & COUSER, W.G. — Complement membrane attack complex stimulates production of reactive oxygen metabolites by cultured rat mesangial cells, *J. Clin. Invest.* 77:762, 1986.
2. ADLER, S., SALANT, D.J., DITTMER, J.E., RENNKE, H.G., MADAIO, M.P. & COUSER, W.G. — Mediation of proteinuria in membranous nephropathy due to a planted glomerular antigen, *Kidney Int.* 23:807, 1983.
3. BERTANI, T., LIVIO, M., MACCONI, D., MORIGI, M., BISOGNO, G., PATRONO, C. & REMUZZI, G. — Platelet activating factor (PAF) as a mediator of injury in nephrotic nephritis, *Kidney Int.* 31:1248, 1987.
4. BORDER, W.A., WARD, H.J., KAMIL, E.S. & COHEN, A.H. — Induction of membranous nephropathy in rabbits by administration of an exogenous cationic antigen: demonstration of a pathogenic role for electrical charge, *J. Clin. Invest.* 69:451, 1982.
5. COCHRANE, C.G. — Mediation of immunologic glomerular injury, *Transplant. Proc.* 1:949, 1969.
6. COCHRANE, C.G., UNANUE, E. & DIXON, F.J. — A role for polymorphonuclear leukocytes and complement in nephrotic nephritis, *J. Exp. Med.* 122:99, 1965.
7. COUSER, W.G., BAKER, P.J. & ADLER, S. — Complement and the direct mediation of immune glomerular injury: a new perspective, *Kidney Int.* 28:879, 1985.
8. COUSER, W.G. — Mechanisms of glomerular injury in immune-complex disease, *Kidney Int.* 28:569, 1985.
9. COUSER, W.G., STEINMULLER, D.R. & STILMANT, M.M. — Experimental glomerulonephritis in the isolated perfused rat kidney, *J. Clin. Invest.* 62:1275, 1978.
10. COUSER, W.G., VISSERS, M., KLEBANOFF, S., ALPERS, C.E. & JOHNSON, R.J. — Neutrophil (PMN) — derived elastase (E) mediates glomerular injury in vivo, *Kidney Int.* 33:312A, 1988.
11. CYBULSKY, A.V., RENNKE, H.G., FEINTZEIG, I.D. & SALANT, D.J. — Complement induced glomerular epithelial cell injury. Role of the membrane attack complex in rat membranous nephropathy, *J. Clin. Invest.* 77:1096, 1986.
12. DIXON, F.J., FELDMAN, J.D. & VAZQUEZ, J.J. — Experimental glomerulonephritis. The pathogenesis of a laboratory model resembling the spectrum of human glomerulonephritis, *J. Exp. Med.* 113:899, 1961.
13. EDINGTON, T.S., GLASSOCK, R.J. & DIXON, F.J. — Autologous immune complex pathogenesis of experimental allergic glomerulonephritis, *Science* 155:1432, 1967.
14. FAABER, P., RIJKE, T.P.M., van de PUTTE, L.B.A., CAPEL, P.J.A. & BERDEN, J.H.M. — Cross-reactivity of human and murine anti-DNA antibodies with heparan sulfate. The major glycosaminoglycan in glomerular basement membrane, *J. Clin. Invest.* 77:1824, 1986.
15. FLEUREN, G., GROND, J. & HOEDEMAEKER, P.J. — In situ formation of subepithelial glomerular immune complex in passive serum sickness, *Kidney Int.* 17:631, 1980.
16. GOLBUS, S.M. & WILSON, C.B. — Experimental glomerulonephritis induced by in situ formation of immune complexes in the glomerular capillary wall, *Kidney Int.* 16:148, 1979.
17. GROGEL, G.C., ADLER, S., RENNKE, H.G. & COUSER, W.G. — Role of the terminal complement pathway in experimental membranous nephropathy in the rabbit, *J. Clin. Invest.* 72:1948, 1983.
18. HOLDSWORTH, S.R., NEALE, T.J. & WILSON, C. — Abrogation of macrophage dependent injury in experimental glomerulonephritis in the rabbit. Use of anti-macrophage serum, *J. Clin. Invest.* 68:686, 1981.
19. HOLDSWORTH, S.R., NEALE, T.J. & WILSON, C. — The participation of macrophages and monocytes in experimental immune complex glomerulonephritis, *Clin. Immunol. Immunopathol.* 15:510, 1980.
20. JOHNSON, R.J., COUSER, W.G., CHI, E.Y., ADLER, S. & KLEBANOFF, S.J. — New mechanism for glomerular injury. Myeloperoxidase-hydrogen peroxide-halide system, *J. Clin. Invest.* 79:1379, 1987.
21. KELLEY, V.E., FERRETTI, A., IZUI, S. & STROM, T.B. — A fish oil diet rich in eicosapentaenoic acid reduces cyclooxygenase metabolites and suppresses lupus in MRL-lpr mice, *J. Immunol.* 134:1914.
22. KELLEY, V.E., SNEVE, S. & MUSINSKI, S. — Increased renal thromboxane production in murine lupus nephritis, *J. Clin. Invest.* 77:252, 1986.
23. KERJASCHKI, D., MIETTINEN, A. & FARQUHAR, M.G. — Initial events in the formation of immune deposits in passive Heymann nephritis (gp 330 — anti — gp 330 form in subepithelial coated pits and rapidly become attached to the glomerular basement membrane), *J. Exp. Med.* 166:109, 1987.
24. LAFER, E.M., RAUCH, J., ANDRZEJEWSKI, C., MUDD, D., FURIE, B., SCHWARZ, R.S. & STOLLAR, B.D. — Polyspecific monoclonal lupus autoantibodies reactive with both polynucleotides and phospholipids, *J. Exp. Med.* 153:897, 1981.
25. PRICKETT, J.D., ROBINSON, D.R. & STEINBERG, A.D. — Dietary enrichment with the polyunsaturated fatty acid eicosapentaenoic acid prevents proteinuria and prolongs survival in NZB x NZW F1 mice, *J. Clin. Invest.* 68:556, 1981.
26. SALANT, D.J., BELOK, S., MADAIO, M.P. & COUSER, W.G. — A new role for complement in experimental membranous nephropathy in rats, *J. Clin. Invest.* 66:1339, 1980.
27. THEOFILOPOULOS, A.N., MCCONAHEE, P.J., IZUI, S., EISENBERG, R.A., PEREIRA, A.B. & CREIGHTON, W.D. — A comparative immunologic analysis of several murine strains with autoimmune manifestations, *Clin. Immunol. Immunopathol.* 15:258, 1980.

MECANISMOS NÃO-IMUNOLÓGICOS DE LESÃO GLOMERULAR

Roberto Zatz

INTRODUÇÃO

Uma proporção considerável das afecções glomerulares decorre da agressão imunológica à parede glomerular, pela deposição de complexos imunes circulantes ou, mais raramente, pela formação de anticorpos diretamente dirigidos contra os componentes do glomérulo. Embora esses mecanismos de natureza imunológica expliquem uma proporção considerável das afecções glomerulares (ver Capítulo 17), um grande número de processos mórbidos que envolvem o glomérulo e terminam por levar à insuficiência renal jamais exibem qualquer evidência de mediação imunológica.

Diversos mecanismos de natureza não-imunológica, sobre os quais muito se tem aprendido nos últimos anos, podem explicar a evolução desfavorável desses casos. A designação "não-imunológicos" não significa necessariamente que um ou mais desses mecanismos não estejam envolvidos nos processos "puramente" imunológicos de agressão glomerular, sendo concebível que glomerulopatias imunológicas e não-imunológicas compartilhem de um ou mais processos dentro de um seqüência que culmina na destruição do glomérulo. Os mecanismos que passamos a descrever são usualmente invocados para explicar a patogênese da mais comum das glomerulopatias "não-imunológicas", a esclerose focal, e por isso a ela nos referiremos constantemente ao longo deste texto.

São inúmeras as glomerulopatias em cuja patogênese parecem atuar mecanismos de natureza não-imunológica. Exemplo já clássico é representado por muitos pacientes de transplante renal, os quais evoluem para nova insuficiência renal terminal, com quadro histológico de esclerose glomerular focal, mesmo após haver sido totalmente controlado o processo de rejeição. É também o caso do *Diabetes mellitus*, na sua forma juvenil; da oligomeganefronia, uma rara afecção hereditária em que o número de néfrons já ao nascer é diminuto, e que evolui para esclerose glomerular e insuficiência renal; da agene-

sia renal unilateral, também associada a doença glomerular progressiva; e vários outros. Diversos mecanismos, cuja natureza só agora começa a ser compreendida de modo mais profundo, e que são descritos detalhadamente neste capítulo, parecem estar envolvidos na gênese dessas afecções do glomérulo.

ALTERAÇÕES DA HEMODINÂMICA GLOMERULAR

Vários dos exemplos citados sugerem por si só uma possível explicação para esse processo de destruição renal: de fato, essas afecções têm em comum a redução considerável do número total de néfrons. Seria essa relação fortuita ou teria a redução do número de néfrons algum efeito deletério sobre a estrutura glomerular? Evidências experimentais têm sido obtidas desde os anos 20 no sentido de que esta última hipótese pode estar correta. Ratos submetidos à retirada cirúrgica de parcela considerável de sua massa renal (50 a 80%) desenvolvem após algum tempo um quadro de esclerose glomerular severa, semelhante à observada em humanos³³⁻³⁷. Parece haver uma relação recíproca entre a porcentagem de néfrons remanescentes e a velocidade de progressão da lesão glomerular. Assim, enquanto em ratos submetidos a uninefrectomia são necessários de 6 a 12 meses para que apareçam lesões de esclerose glomerular em número considerável, algumas semanas bastam quando a ablação atinge 80% ou mais do parênquima renal¹⁸. De alguma forma, a retirada de massa renal parece afetar negativamente os néfrons remanescentes. Mas como? Sabe-se de há muito que, após a retirada de um dos rins, o órgão remanescente sofre um processo de hipertrofia associado a uma hiperfiltração, de tal modo que o ritmo de filtração glomerular chega a se aproximar do observado antes da nefrectomia. Esse processo, conhecido como "hipertrofia compensatória" ou "vicariante", tem sido tradicionalmente considerado como de natureza salutar, sendo em verdade necessário à manutenção da higidez do indivíduo após uma perda de

massa renal. Há que se considerar, no entanto, que, uma vez reduzido o número de néfrons, o ritmo de filtração por néfron deve forçosamente se elevar consideravelmente para que o ritmo de filtração global se mantenha próximo ao normal. Essa hiperfiltração por néfron poderia de alguma forma estar relacionada ao processo de esclerose glomerular que se desenvolve nessas condições. Experimentos realizados em anos recentes em diversos centros de pesquisa indicaram uma série de mecanismos através dos quais a hiperfiltração poderia provocar o aparecimento de lesões glomerulares. Em 1981, Brenner e cols.¹⁸ demonstraram que, em ratos com ablação de 5/6 do parênquima renal, ocorria considerável aumento em relação ao normal do fluxo plasmático glomerular e da pressão hidrúlica glomerular. Quando essas alterações da hemodinâmica glomerular eram prevenidas restringindo-se o teor proteico da dieta, também o aparecimento de lesões glomerulares era bloqueado. Mais recentemente, experimentos realizados no mesmo modelo experimental e pelo mesmo grupo⁴ demonstraram que, quando a hipertensão glomerular era seletivamente bloqueada através do uso de um inibidor de enzima conversora de angiotensina I, o enalapril, o desenvolvimento de esclerose glomerular era detido, ainda que persistissem a hiperfiltração e a hiperperusão glomerulares. Esses achados foram confirmados por outros investigadores, que demonstraram que a administração de enalapril conferia aos glomérulos idêntica proteção em um modelo de ablação renal menos severo, a nefrectomia unilateral⁶. Parece assim que fatores hemodinâmicos glomerulares, em especial a presença de hipertensão glomerular, desempenham papel de relevo na gênese da esclerose glomerular que acompanha a redução da massa renal.

Poderiam esses mesmos mecanismos ser responsabilizados pelo desenvolvimento de esclerose glomerular e insuficiência renal também em outros modelos de doença renal? Alguns estudos recentes, utilizando vários modelos experimentais, dão apoio a essa hipótese. Um desses modelos, o chamado modelo DOCA-sal, consiste na indução de hipertensão arterial em ratos por sobrecarga de sódio na dieta, associada a injeções periódicas de mineralocorticóides. Dworkin e cols.¹⁹ demonstraram que esses animais desenvolviam hipertensão glomerular e, posteriormente, esclerose glomerular. Quando a pressão glomerular era normalizada através da restrição proteica na dieta, a lesão glomerular não mais se manifestava. Outro modelo experimental acompanhado de glomeruloesclerose é a nefropatia provocada pela injeção do aminonucleosídeo da puromicina. Essa substância induz a um aumento acentuado da permeabilidade glomerular a macromoléculas, levando ao estabelecimento de uma proteinúria maciça e edema. Essas alterações desaparecem cerca de um mês após a injeção da droga. A longo prazo (1 ano ou mais) os animais desenvolvem lesões escleróticas glomerulares semelhantes àquelas observadas após ablação de 5/6 da massa renal. Anderson e cols.³ de-

monstraram que a regressão dos sinais da doença nesse modelo não é completa; um mês após a injeção da puromicina, e apesar do desaparecimento bastante elevada. Quando os ratos eram tratados com enalapril, um inibidor da enzima conversora de angiotensina I, a pressão glomerular mostrava-se em níveis normais um mês após a injeção de puromicina. Um ano e meio após, os ratos não tratados com enalapril exibiam um grau acentuado de esclerose glomerular, enquanto os tratados apresentavam glomérulos de aspecto normal.

Um dos modelos experimentais que mais inerece tem despertado por suas implicações em relação à doença humana é o *Diabetes mellitus*. Da mesma forma que em seres humanos, o *Diabetes Mellitus* experimental se faz acompanhar de esclerose glomerular acentuada⁷. Experimentos realizados em ratos diabéticos por Hostetter e cols.¹⁹ mostraram uma elevação acentuada do ritmo de filtração glomerular, do fluxo plasmático renal e da pressão hidrúlica intraglomerular cerca de dois-quatro meses após a indução do diabetes. Mais recentemente, experimentos realizados por Zatz e cols.^{40,41} confirmaram essas observações e ofereceram forte evidência de que essas alterações da hemodinâmica glomerular desempenham papel de relevo na gênese da esclerose glomerular que acompanha esse modelo. No primeiro desses estudos⁴¹, ratos diabéticos receberam dietas contendo proporções variáveis de proteínas: 6% (restrição severa), 12% (restrição moderada) e 50% (excesso). Essa manobra permitiu que a hemodinâmica glomerular fosse variada de modo contínuo, sendo que o ritmo de filtração, o fluxo plasmático e a pressão hidrúlica glomerulares estavam abaixo do normal com 6%, aproximadamente normais com 12% e acima do normal com 50% de proteínas na dieta. Após um ano de diabetes, apenas o grupo que recebeu dieta contendo 50% de proteínas apresentou grau acentuado de esclerose glomerular, enquanto nos demais a incidência dessas lesões foi semelhante ao normal. Esses resultados indicam que também no *Diabetes mellitus* experimental a presença de alterações da hemodinâmica glomerular desempenha papel fundamental. Em estudo relacionado⁴⁰, os mesmos investigadores trataram ratos diabéticos com enalapril, obtendo a normalização da pressão glomerular (mas não do fluxo ou do ritmo de filtração) quatro a seis semanas após a indução do diabetes. Após 14 meses de diabetes, os ratos tratados com enalapril, ao contrário dos não tratados, exibiram glomérulos inteiramente preservados do ponto de vista estrutural, indicando que, dentre as alterações da hemodinâmica glomerular apresentadas por ratos diabéticos, a hipertensão intraglomerular é a mais importante.

Apesar das evidências experimentais, descritas anteriormente, no sentido de que alterações da hemodinâmica glomerular, particularmente a hipertensão intracapilar, desempenham papel chave na gênese da esclerose glomerular, esse ponto de vista está

longe de uma aceitação unânime por parte dos investigadores. Existem mesmo numerosas evidências experimentais em contrário. Por exemplo, Michels e cols. estudaram o tecido renal de ratos adultos e cols. estudaram o tecido renal de ratos adultos um ano após indução de diabetes³⁰. Apesar de não haverem esses investigadores encontrado hipertensão glomerular nos ratos diabéticos, estes apresentaram esclerose glomerular acentuada. Lesões escleróticas glomerulares na ausência de hipertensão glomerular foram também descritas, pelo mesmo grupo, numa cepa especial de ratos obesos (Zucker)³¹. Dworkin e cols.¹⁰ relataram recentemente o achado de que, em ratos com hipertensão do tipo DOCA-sal, o tratamento com nifedipina, um medicamento anti-hipertensivo que bloqueia a passagem do íon cálcio para o interior das células, não normaliza a pressão hidráulica intraglomerular. Apesar disso, esses investigadores demonstraram que o tratamento com nifedipina previne o aparecimento de esclerose glomerular nesse modelo, indicando que o íon cálcio deve exercer papel de relevo no desenvolvimento do processo de esclerose glomerular nesse modelo. Ichikawa e cols.²⁰ compararam dois modelos de insuficiência renal em ratos: no primeiro, a remoção do rim direito era associada à retirada de dois terços de rim esquerdo — um modelo de ablação renal semelhante ao utilizado nos estudos já descritos. No segundo, o ureter direito — após remoção de dois terços do rim esquerdo — era implantado na cavidade peritoneal. Neste último modelo, não ocorre hipertrofia renal, apesar de que a hipertensão glomerular foi comparável à observada em ratos com ablação pura e simples do rim direito. No entanto, o grau de esclerose glomerular observado em ratos com essa derivação ureteral unilateral foi muito inferior ao observado no grupo em que se removeu o rim direito, sugerindo que a hipertrofia ou algum fenômeno a ela associado seria o fator desencadeante do processo de esclerose glomerular.

Tendo em vista o que foi discutido, depreende-se que o peso da evidência atual favorece o ponto de vista de que a hipertensão glomerular constitui requisito básico para o desenvolvimento de esclerose glomerular. O corolário dessa interpretação é evidente: pode-se prevenir a esclerose glomerular por meio de manobras que impeçam ou atenuem a hipertensão glomerular. Deve-se ter cautela, no entanto, na aplicação dessa teoria, uma vez que não existe consenso nos meios científicos especializados quanto à sua exatidão. Mais importante, é provável que uma série de outros fatores, associados ou não à hipertensão glomerular, estejam envolvidos na gênese do processo de esclerose glomerular.

SOBRECARGA MESANGIAL

A expansão da região mesangial antecede de muito o estabelecimento de lesões escleróticas glomerulares em várias situações patológicas, como o *Diabetes mellitus* humano²⁵ e experimental¹¹, o rim do idoso¹⁷, a ablação de parênquima renal^{4, 15, 37} e ou-

tras. A observação desse fenômeno levou vários investigadores a propor a hipótese de que alterações da função mesangial desencadeiam o processo de esclerose glomerular. De acordo com essa hipótese, o espessamento do mesângio seria uma resposta daquela estrutura a um processo de agressão, constituindo-se em manifestação inicial do processo de esclerose glomerular. Um dos possíveis fatores de agressão ao mesângio, e que poderiam levar a um comprometimento de sua função, é a sobrecarga de macromoléculas. Os proponentes dessa teoria argumentam que, com o aumento da permeabilidade capilar observada em muitas das afecções glomerulares, o mesângio é submetido a um verdadeiro bombardeio de macromoléculas. Com o tempo, a capacidade do mesângio de dar conta dessa sobrecarga é esgotada, e as macromoléculas passam a acumular-se na região mesangial, levando à progressiva esclerose dessa região e do glomérulo como um todo.

Há numerosas evidências experimentais em apoio à teoria da sobrecarga mesangial. Depósitos de IgM foram descritos em ratos em envelhecimento, já com sinais histológicos de esclerose glomerular⁸. Em ratos diabéticos, deposição de IgG e frações do complemento foram demonstradas na área mesangial meses antes de se detectarem nesses animais lesões escleróticas glomerulares²⁶.

Em estudo relacionado, os mesmos autores demonstraram que, nas áreas do mesângio já expandidas pelo processo de esclerose diabética, o ritmo de captação de carbono coloidal, que é uma medida da função mesangial, estava acentuadamente diminuído²⁹. Esse achado foi interpretado como indicativo de que um primeiro passo na seqüência de eventos que levam à esclerose glomerular diabética seria a incapacidade de determinadas áreas do mesângio no sentido de promover a rápida depuração de macromoléculas filtradas, permitindo seu acúmulo, com agravamento da lesão mesangial, e instalação de um verdadeiro círculo vicioso.

A evolução de certos modelos de proteinúria crônica parece também fornecer respaldo à teoria da sobrecarga mesangial. A administração de injeções repetidas de aminonucleosídeo de puromicina ou de adriamicina em ratos provoca o aparecimento de proteinúria maciça e persistente. Após algum tempo, aparecem lesões de esclerose glomerular, semelhantes às descritas em outros modelos^{5, 14}. Segundo a interpretação de diversos investigadores, a filtração excessiva e persistente de proteínas, as quais tenderiam a acumular-se na região mesangial, seria a responsável pelo desenvolvimento das lesões escleróticas observadas. Acontece, no entanto, que na maior parte das situações em que ocorre aumento da permeabilidade glomerular observa-se também uma elevação da pressão hidráulica glomerular. Cabe assim o argumento de que seria a hipertensão glomerular, e não a filtração excessiva de macromoléculas, o fator responsável pelo início do processo de esclerose glomerular nesses modelos. Há pelo menos uma situação em que o incremento da passa-

gem transglomerular de proteínas está associado ao desenvolvimento de esclerose glomerular de modo aparentemente dissociado de elevações da pressão hidrúlica glomerular: trata-se da glomerulopatia associada à presença da circulação de fragmentos de imunoglobulinas monoclonais, tais como a proteína de Bence Jones observada em pacientes com mieloma múltiplo. Essas proteínas cruzam com facilidade a barreira glomerular, em função tanto do tamanho reduzido de sua molécula quanto de seu caráter relativamente catiônico. O aparecimento de lesões escleróticas glomerulares em associação com a presença dessas proteínas na circulação constitui, pois, evidência em favor da teoria da sobrecarga mesangial¹².

ACÚMULO LIPÍDICO

Nos últimos anos, vem-se intensificando entre os investigadores a noção de que, assim como nas paredes arteriais, também no capilar glomerular a elevação do nível de colesterol circulante pode exercer efeitos deletérios, levando à esclerose das estruturas vasculares. Esse ponto de vista encontra respaldo em uma série de observações experimentais. Em um estudo realizado em ratos com nefropatia por injeção de puromicina, Grond e cols.¹⁶ demonstraram que, nos depósitos que se formavam nos glomérulos, era considerável a quantidade de lípidos, em especial o colesterol. Mais recentemente, Diamond e Karnovsky⁹, utilizando-se de uma dieta hipercolesterolêmica, obtiveram um agravamento das lesões glomerulares encontradas na nefropatia por puromicina. Kasiske e cols.²² estudaram o desenvolvimento de lesões escleróticas glomerulares em um modelo experimental de obesidade, o rato Zucker. Esses animais apresentam, além da obesidade, acentuada hiperlipidemia, estando particularmente elevada a taxa de colesterol plasmático. Mediante tratamento com drogas hipolipemiantes, esses investigadores lograram diminuir tanto o nível dos lípidos séricos como a porcentagem de glomérulos atingidos por lesões escleróticas, indicando que a hiperlipidemia deve exercer influência na patogênese da esclerose glomerular observada nesse modelo. Al-Shebeb e cols.² administraram dieta hipercolesterolêmica a cobaias e estudaram o aparecimento de lesões glomerulares dois meses depois. Constataram um agravamento acentuado da expansão mesangial nesses animais, em comparação com o observado nos que recebiam dieta-padrão, com baixo teor de colesterol.

Nem todos os estudos realizados confirmam, no entanto, a importância do colesterol na patogênese da esclerose glomerular. Fujihara e cols.¹³ estudaram uma cepa de ratos analbuminêmicos, cuja concentração plasmática de colesterol e triglicérides é elevada de modo acentuado e persistente em relação ao controle normal. Aos 18 meses de idade, uma fase em que ratos-controle normais apresentam proteinúria acentuada e um grau significativo de esclerose glomerular, os ratos analbuminêmicos apresen-

tavam níveis de proteinúria próximos à linha de base e praticamente nenhuma esclerose glomerular. Um achado interessante, descrito no mesmo estudo, foi o de que, quando submetidos a retirada de 5/6 de sua massa renal, esses ratos apresentavam lesões glomerulares muito mais severas do que os ratos-controle normais. O tratamento com enalapril prevenia essas alterações sem alterar o nível plasmático de colesterol. Esses resultados sugerem que, na patogênese da esclerose glomerular, fatores hemodinâmicos talvez predominem sobre a hiperlipidemia nesse modelo.

AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA

Desde a década de 40, a idéia de que as glomerulopatias crônicas possam envolver um processo de coagulação intraglomerular tem merecido periodicamente a atenção dos investigadores. Vários estudos têm sugerido que a administração de anticoagulantes a indivíduos portadores de variadas formas de glomerulopatia clínica²⁴ e experimental²⁶ limita a progressão dessas lesões. Por outro lado, pelo menos um estudo demonstrou que a indução experimental de coagulação intravascular pode levar à produção de lesões glomerulares³⁹. Mais recentemente, Purkerson e cols.³⁴ administraram um inibidor da síntese de tromboxane a ratas que haviam sofrido retirada de 7/8 de sua massa renal. Vinte e seis dias após esse procedimento, as ratas não tratadas apresentavam lesões escleróticas características em quase metade dos glomérulos examinados, enquanto nos animais tratados essa frequência foi de 12%. A agregação plaquetária estava acentuadamente inibida nas ratas tratadas com inibidor de tromboxane. Esses achados parecem indicar que a agregação plaquetária e a formação de microtrombos constituem etapas importantes na patogênese da esclerose glomerular focal, ao menos no modelo de ablação renal severa.

PROLIFERAÇÃO CELULAR

Em anos recentes, a existência de uma série de substâncias que estimulam a atividade reprodutora celular tem sido demonstrada. Essas substâncias, também denominadas de fatores de crescimento celular, promovem a proliferação de células derivadas do mesênquima, tais como fibroblastos, células endoteliais e células musculares lisas da parede arterial^{25, 27, 36}. Essas substâncias são produzidas por vários tipos de células do organismo, sendo que o principal dos fatores conhecidos origina-se nas plaquetas. Uma vez que as células mesangiais e endoteliais são de origem mesenquimatosa, não é difícil imaginar que a presença de fatores de proliferação celular poderia levar à multiplicação dessas células, possivelmente com produção acelerada de matriz mesangial e expansão dessa área. Note-se que, uma vez que o principal desses fatores é produzido pelas pla-

quetas, a agregação das mesmas, em resposta a uma lesão do endotélio, poderia levar não apenas à formação de microtrombos, como também à proliferação de células mesangiais e endoteliais, culminando com a instalação de um processo de esclerose glomerular. Essa poderia ser a explicação do êxito obtido por Purkerson e cols.³⁴ na prevenção da esclerose glomerular após ablação renal utilizando um inibidor da agregação plaquetária. Outra consequência possível da atuação desses fatores seria a invasão do glomérulo por parte de monócitos e neutrófilos, já que o fator plaquetário de proliferação funciona também como um potente quimiotático em relação àquelas células. Como em outros processos inflamatórios, monócitos e neutrófilos poderiam liberar mediadores tais como os superóxidos, agravando ainda mais a agressão às estruturas glomerulares.

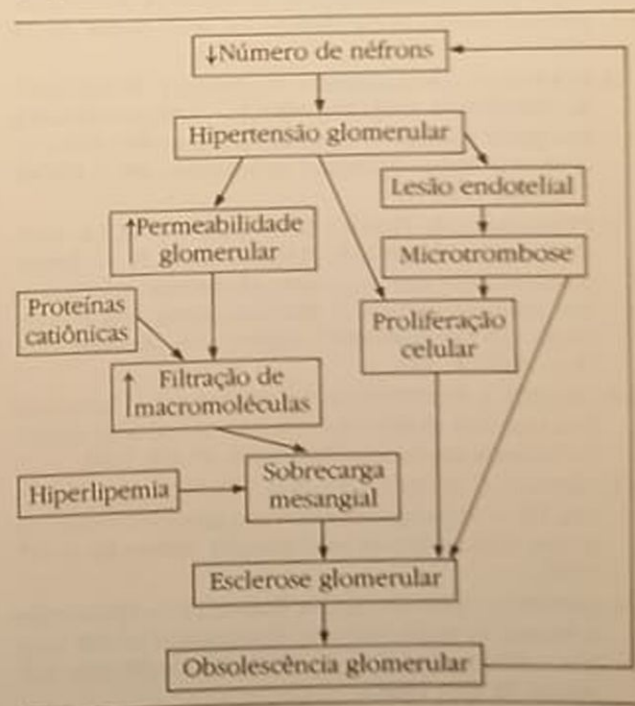
Alguns estudos desenvolvidos recentemente ressaltam a importância potencial desses fatores de proliferação, embora evidências diretas de sua atuação na fisiopatogenia das doenças glomerulares não estejam ainda disponíveis. Abboud e cols.¹ demonstraram a produção, por parte de células mesangiais de rato *in vitro*, de um fator de proliferação celular bastante semelhante àquele obtido de plaquetas. A existência de tal fator auto-estimulador poderia explicar a proliferação desordenada de células mesangiais frequentemente observada em doenças glomerulares. É possível ainda que fatores de crescimento, derivados de plaquetas ou não, estimulem também a proliferação de células endoteliais³⁸, contribuindo assim para o agravamento do processo de lesão glomerular. Em outro estudo focalizando células renais, Jakobsson e cols.²¹ demonstraram que, após a ingestão continuada de uma dieta rica em proteínas, os rins de ratos jovens incorporavam timidina marcada a um ritmo consideravelmente mais intenso do que o observado após ingestão de dieta normoprotéica. Esse aumento, que indicava uma exacerbação da atividade mitótica no rim, distribuía-se pela maioria das células renais, tubulares ou glomerulares, sendo que a atividade mitótica destas últimas permanecia elevada após oito dias em dieta hiperprotéica. Esse achado poderia ajudar a entender os mecanismos de lesão glomerular após a ingestão crônica de dieta hiperprotéica. Estudando fragmentos de córnea bovina, Folkman e cols.¹² demonstraram a existência de um fator estimulador do crescimento de fibroblastos, possivelmente secretado por células endoteliais e armazenado na membrana basal da córnea. Um detalhe interessante é que esse fator mitogênico se liga à heparina e às substâncias relacionadas, podendo inclusive ser removido da membrana basal pela adição desses compostos. Essa capacidade de ligar-se à heparina é característica de outros fatores de crescimento já descritos²⁵, e poderia ajudar a explicar os recentes achados de Purkerson e cols.³⁵, que descreveram o efeito benéfico da administração crônica de heparina a ratos com ablação renal. Essa proteção, constataram aqueles investigadores, devia-

se não às propriedades anticoagulantes da heparina, e sim à sua atividade antiproliferativa.

É importante ressaltar que as hipóteses mencionadas não são mutuamente exclusivas. É provável mesmo que todos os fatores discutidos ajam de modo integrado no sentido de provocar lesões glomerulares. É possível por exemplo que a hipertensão glomerular provoque o aparecimento de lesões no endotélio capilar, com conseqüente agregação plaquetária, microtrombose e liberação de fatores de proliferação celular. A deposição de lipídeos no mesângio poderia ocorrer em concomitância com a de macromoléculas protéicas, e assim por diante. Nesse contexto, e considerando-se as evidências disponíveis, a hipertensão glomerular é o fator que mais parece se prestar a um papel unificador: 1. a hipertensão glomerular foi descrita na maior parte dos modelos experimentais caracterizados por esclerose glomerular; 2. a hipertensão glomerular poderia presumivelmente ativar vários dos demais fatores descritos, tais como a sobrecarga mesangial (por aumento da permeabilidade glomerular a macromoléculas) ou a proliferação celular (por distensão da parede glomerular); 3. a existência de uma hipertensão glomerular poderia explicar o caráter progressivo do processo de esclerose glomerular: quanto mais glomérulos forem destruídos, maior será a sobrecarga hemodinâmica imposta às unidades remanescentes.

Os mecanismos atualmente propostos de agressão não-imunológica ao glomérulo, bem como suas inter-relações, estão esquematizados no esquema 18.1.

Esquema 18.1 — Representação esquemática dos mecanismos não-imunológicos de lesão glomerular atualmente propostos.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABOUD, H.E., POPTIC, E. & DI CORLETO, P. — Production of a platelet-derived growth factor like protein by rat mesangial cells in culture, *J. Clin. Invest.* 80:675, 1987.
2. AL-SHEBEB, T., FROHLICH, J. & MAGIL, A.B. — Glomerular disease in hypercholesterolemic guinea pigs: a pathogenetic study, *Kidney Int.* 33:498, 1988.
3. ANDERSON, S., DIAMOND, J.R., KARNOVSKY, M.J. & BRENNER, B.M. — Hemodynamic mechanism of glomerular sclerosis after recovery from acute nephrotic syndrome, Proceedings, Xth International Congress of Nephrology, Londres, 1987, p. 494.
4. ANDERSON, S., MEYER, T.W., RENNKE, H.G. & BRENNER, B.M. — Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass, *J. Clin. Invest.* 76:612, 1985.
5. BERTANI, T., ROCCHI, G., SACCHI, G., MECCA, G. & REMUZZI, G. — Adriamycin-induced glomerulosclerosis in the rat, *Am. J. Kidney Dis.* 7:12, 1986.
6. BEUKERS, J.J.B., VAN DER WAL, A., HOEDEMAEKER, P.J. & WEENING, J.J. — Converting enzyme inhibition and progressive glomerulosclerosis in the rat, *Kidney Int.* 32:794, 1987.
7. BEVERIDGE, J.M.R. & JOHNSON, S.E. — Studies in diabetic rats: the production of cardiovascular and renal disease in diabetic rats, *Br. J. Exp. Pathol.* 31:285, 1950.
8. COUSE, W.G. & STILMANT, M.M. — Mesangial lesions and focal glomerular sclerosis in the aging rat, *Lab. Invest.* 33:491, 1975.
9. DIAMOND, J.R. & KARNOVSKY, M.J. — Exacerbation of chronic aminonucleoside nephrosis by dietary cholesterol supplementation, *Kidney Int.* 32:671, 1987.
10. DWORKIN, L.D., HOSTETTER, T.H., RENNKE, H.G. & BRENNER, B.M. — Hemodynamic basis for glomerular injury in rats with desoxycorticosterone-salt hypertension, *J. Clin. Invest.* 73:1448, 1984.
11. FOGLIA, V.G., MARCINI, R.E. & CARDEZA, A.F. — Glomerular lesions in the diabetic rat, *Arch. Pathol.* 50:75, 1950.
12. FOLKMAN, J., KLAGSBRUN, M., SASSE, J., WADZINSKI, M., INGBER, D. & VLODAVSKY, J. — A heparin-binding anionic protein — basic fibroblast growth factor — is stored within basement membrane, *Am. J. Pathol.* 130:393, 1988.
13. FUJIHARA, C.K., PRADO, E.B.A., PRADO, M.J.B.A., SANTOS, M.M., SANFELICE, N.F.T. & ZATZ, R. — Serum abnormalities can potentiate glomerular sclerosis in the remnant kidney of albuminemic rats, Proceedings, Xth International Congress of Nephrology, Londres, 1987, p. 525.
14. GROND, J., KOUDESTAAL, J. & ELEMA, J.P. — Mesangial function and glomerular sclerosis in rats with aminonucleoside nephrosis, *Kidney Int.* 27:405, 1985.
15. GROND, J., SCHILTHUIS, M.S., KOUDESTAAL, J. & ELEMA, J.P. — Mesangial function and glomerular sclerosis in rats after unilateral nephrectomy, *Kidney Int.* 9:407, 1976.
16. GROND, J., WEENING, J.J. & ELEMA, J.P. — Glomerular sclerosis in nephrotic rats: Comparison of the long-term effects of adriamycin and aminonucleoside, *Lab. Invest.* 51:277, 1984.
17. GUTTMAN, P.H. & KOHN, H.I. — Progressive intercapillary glomerulosclerosis in the mouse, rat and Chinese hamster, associated with aging and x-ray exposure, *Am. J. Pathol.* 37:293, 1960.
18. HOSTETTER, T.H., OLSON, J.L., RENNKE, H.G., VENKATACHAM, M.A. & BRENNER, B.M. — Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation, *Am. J. Physiol.* 241:F85, 1981.
19. HOSTETTER, T.H., TROY, J.L. & BRENNER, B.M. — Glomerular hemodynamics in experimental diabetes mellitus, *Kidney Int.* 19:410, 1981.
20. ICHIKAWA, I., YOSHIDA, Y. & FOGO, A. — Glomerular hyperfiltration, hyperperfusion or hypertension does not mediate the hypertrophy of glomeruli which predisposes to sclerosis, Abstracts, American Society of Nephrology 20:230A, 1987.
21. JAKOBSSON, B., BOHMAN, S.O., SUNDELIN, B. & ARIAS, A. — Mitotic response to high protein intake in different renal cell types in weanling rats, *Kidney Int.* 33:662, 1988.
22. KASISKE, B.L., O'DONNELL, M.P., CLEARY, M.P. & KEANE, W.F. — Treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injury in obese Zucker rats, *Kidney Int.* 33:667, 1988.
23. KIMMELSTEIL, P. — Diabetic Nephropathy. In Becker, E.L., *Structural basis of renal disease*, New York: Harper and Row, 1968.
24. KINCAID-SMITH, P. — The treatment of chronic mesangiocapillary (membranoproliferative) glomerulonephritis with impaired renal function, *Med. J. Aust.* 2:587, 1972.
25. KLAGSBRUN, M. & SHING, Y. — Heparin affinity of anionic and cationic capillary endothelial cell growth factors: analysis of hypothalamus-derived growth factors and fibroblast growth factors, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82:805, 1985.
26. KLEINERMAN, J. — Effects of heparin on experimental nephritis in rabbits, *Lab. Invest.* 3:495, 1954.
27. MACIAG, T., MEHLMAN, T., FRIESEL, R. & SCREIBER, A.B. — Heparin binds endothelial cell growth factor: the principal endothelial cell mitogen in bovine brain, *Science* 225:932, 1984.
28. MAUER, S.M., MICHAEL, A.F., FISH, A.J. & BROWN, D.M. — Spontaneous immunoglobulin and complement deposition in glomeruli of diabetic rats, *Lab. Invest.* 27:488, 1972.
29. MAUER, S.M., STEFFES, M.W., CHERN, M. & BROWN, D.M. — Mesangial uptake and processing of macromolecules in rats with diabetes mellitus, *Lab. Invest.* 41:401, 1979.
30. MICHELS, L.D., O'DONNELL, M.P. & KEANE, W.F. — Glomerular hemodynamic and structural correlations in long-term experimental diabetic rats, *J. Lab. Clin. Med.* 103:840, 1984.
31. O'DONNELL, M.P., KASISKE, B.L., CLEARY, M.P. & KEANE, W.F. — Effects of genetic obesity on renal structure and function in the Zucker rat. II - Micropuncture studies, *J. Lab. Clin. Med.* 106:605, 1985.
32. PALANT, C.E., BONITATI, J., BARTHOLOMEU, W.R., BRENTJENS, J.R., WALSH, J.J. & BENTZEL, C.J. — Nodular glomerulosclerosis associated with multiple myeloma. Role of light chain isoelectric point, *Am. J. Med.* 80:98, 1986.
33. PURKERSON, M.L., HOFFSTEN, P.E. & KLAHR, S. — Pathogenesis of the glomerulopathy associated with renal infarction in rats, *Kidney Int.* 9:407, 1976.

34. PURKERSON, M.L., JOIST, J.H., YATES, J., VALDES, A., MORRISON, A. & KLAHR, S. — Inhibition of thromboxane synthesis ameliorates the progressive kidney disease of rats with subtotal renal ablation, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82:193, 1985.
35. PURKERSON, M.L., TOLLEFSEN, D.M. & KLAHR, S. — Non-anticoagulant heparin prevents progression of renal disease in rats with a remnant kidney, Proceedings, Xth International Congress of Nephrology, Londres, 1987, p. 26.
36. ROSS, R., GLOMSET, J., KARYIA, B. & HARKER, L. — A platelet-dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 71:1207, 1974.
37. SHIMAMURA, T. & MORRISON, A.B. — A progressive glomerulosclerosis occurring in partial five-sixths nephrectomized rats, *Am. J. Pathol.* 79:95, 1975.
38. STRIKER, G.E., SODELAND, C., BOWEN-POPE, D.F., GOWN, A.M., SHMER, G., JOHNSON, A., LUCHTEL, D., ROSS, R. & STRIKER, L.J. — Isolation, characterization and propagation in vitro of human glomerular endothelial cells, *J. Exp. Med.* 160:322, 1984.
39. VASSALI, P., SIMON, G. & ROUILLER, C. — Electron microscopic study of glomerular lesions resulting from intravascular fibrin formation, *Am. J. Pathol.* 43:578, 1963.
40. ZATZ, R., DUNN, B.R., MEYER, T.W., ANDERSON, S., RENNKE, H.G. & BRENNER, B.M. — Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension, *J. Clin. Invest.* 77:1925, 1986.
41. ZATZ, R., MEYER, T.W., RENNKE, H.G. & BRENNER, B.M. — Predominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82:5963, 1985.

GLOMERULONEFRITE RAPIDAMENTE PROGRESSIVA IDIOPÁTICA — CLASSIFICAÇÃO, PATOLOGIA E ASPECTOS ETIOPATOGÊNICOS

Ricardo Sesso
Natalino Salgado Filho

INTRODUÇÃO

A glomerulonefrite rapidamente progressiva idiopática (GNRP) é responsável por apenas 1 a 3% das biópsias renais na maioria dos centros^{5, 65}. Apesar de pouco freqüente entre as doenças glomerulares, é uma das síndromes que mais chama a atenção do nefrologista clínico. Sua evolução fulminante e os recentes avanços terapêuticos que podem alterar seu curso obrigam um diagnóstico correto e urgente e pronto tratamento. Apesar do progresso na classificação das glomerulopatias e na definição dos mecanismos patogênicos, o tema GNRP continua controverso em relação a terminologia, classificação, mecanismos das doenças de base e terapêutica apropriada dos vários subgrupos clínicos ou imunopatológicos de pacientes. Existem atualmente numerosas evidências para se acreditar que a distinção entre esses subgrupos pode ser importante por razões terapêuticas e prognósticas. Esse artigo vai revisar a GNRP com ênfase nos recentes desenvolvimentos na classificação, patogênese e etiopatogenia desta entidade.

CLASSIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As principais doenças associadas com extensa formação de crescentes e rápida perda da função renal estão listadas no quadro 19.1. Acreditando que esta entidade possa ser melhor entendida numa perspectiva patogênica, a classificação proposta para a GNRP é dividida em doenças associadas com formação glomerular de imunocomplexos, deposição de anticorpo antimembrana basal glomerular (MBG) e sem (significante) depósitos imunes (doença SDI).

Quadro 19.1 — Classificação imunopatogênica da GNRP idiopática.

Tipo de GNRP	Frequência %
A) GNRP associada com depósitos imunes granulares	40
1. Pós-infecciosas	
Glomerulonefrite pós-estreptocócica	
Abscessos viscerais	
Endocardite bacteriana	
Nefrite do "shunt"	
2. Não infecciosas	
Lúpus eritematoso sistêmico	
Síndrome de Henoch-Schönlein	
Crioglobulinemia mista	
Granulomatose de Wegener	
Poliarterite e outras vasculites	
Tumores sólidos	
3. Doenças renais primárias	
Nefropatia IgG-IgA	
Glomerulonefrite membrano-proliferativa	
Nefrite idiopática por imunocomplexos	
B) GNRP mediada por anticorpo antimembrana basal	20
1. Síndrome de Goodpasture	
2. Nefrite idiopática anti-MBG	
3. Nefropatia membranosa com crescentes	
C) GNRP sem depósitos imunes glomerulares (doença SDI)	40

Os pacientes com GNRP associada a depósitos granulares de imunocomplexos representam o maior grupo isolado (40%). Entretanto, mais de 75% destes pacientes têm alguma desordem clínica bem definida como glomerulonefrite pós-infecciosa, doença vascular do colágeno como o lúpus eritematoso sistêmico, ou uma forma severa de outra doença glomerular primária por imunocomplexo como a nefropatia por IgA. Apenas 25% (nove pacientes entre 40) tem GNRP associada com depósitos imunogranulares como uma doença renal primária. Assim, na experiência de Couser¹⁶, a deposição de imunocomplexos como causa de GNRP, na ausência de alguma doença sistêmica ou infecciosa, é relativamente incomum, apesar de ter sido mais freqüente em outras séries^{25, 40, 42, 65}. Entre os 20% dos pacientes com GNRP devido à deposição de anticorpo anti-MBG, os pacientes sem hemorragia pulmonar representam apenas 10-30% do total, os restantes têm síndrome de Goodpasture^{5, 27, 42, 65}. Assim, os pacientes com doença idiopática anti-MBG também constituem menos de 10% do total do grupo com GNRP.

Se os pacientes com depósitos de imunocomplexos devido à doença infecciosa ou sistêmica e à síndrome de Goodpasture são excluídos, o maior grupo de pacientes com GNRP idiopática primária, cerca de 70%, são aqueles com a forma SDI. Doença idiopática por imunocomplexo e doença anti-MBG sem hemorragia pulmonar são responsáveis por cerca de 18 e 12%, respectivamente, dos pacientes restantes. A prevalência da doença SDI varia amplamente nas séries publicadas de 0¹⁴ a 18²⁶, 33⁴⁹, 50⁶⁵ e acima de 50%⁵⁶, provavelmente refletindo o desejo do autor em reconhecer essa entidade ou a tendência do patologista em atribuir significado aos depósitos ocasionais vistos na imunofluorescência¹⁴. Se a doença anti-MBG, não Goodpasture, for também excluída, a variedade de SDI é responsável por quase 80% de todos os pacientes com GNRP idiopática. A consideração da doença anti-MBG tipo não Goodpasture separadamente da GNRP idiopática parece justificável desde que aquela representa uma doença com mecanismo claramente definido em identificável por estudos imunopatológicos ou sorológicos^{27, 66}. Além disso, há evidências de que pacientes com doença anti-MBG possam responder à terapia diferentemente de outros pacientes com GNRP, o que justifica considerar tais pacientes como um grupo separado⁸. Se o termo GNRP idiopática for aplicado apenas àqueles pacientes que têm glomerulonefrite crescêntica como uma doença renal primária, sem anticorpo anti-MBG, e sem depósito imunoglomerular significativo (80%) ou depósitos granulares na imunofluorescência na ausência de uma doença sistêmica definida (20%), fica discriminada uma entidade clínica e patológica relativamente homogênea e bem definida.

Deve-se notar que esta classificação difere daquela proposta por Beirne e cols.⁵, que inclui pacientes com síndrome de Goodpasture (grupo I) e doença anti-MBG sem hemorragia pulmonar (grupo II),

bem como pacientes com imunofluorescência granular ou negativa (grupo III) em sua definição de "glomerulonefrite crescêntica idiopática". Também difere um pouco da usada por Glasscock²⁷, que inclui doença anti-MBG sem envolvimento pulmonar entre os pacientes com "glomerulonefrite crescêntica difusa primária (idiopática) (tipo I), ao lado de doença por imunocomplexo (tipo II) e "patogênese desconhecida" (tipo III). Assim, a definição que seguimos é a proposta por Couser¹⁶ e incluiria apenas o grupo II de Beirne e os tipos II e III da Glasscock.

PATOLOGIA

A característica histológica da GNRP é a extensa formação de crescentes glomerulares^{27, 49}. Há uma correlação grosseira entre a extensão da formação dos crescentes e a severidade e prognóstico da doença^{27, 42, 49, 65}. O número de crescentes requeridos para se fazer o diagnóstico de GNRP varia de 30^{5, 27} a 50^{40, 65}, 60⁵⁵ e acima de 70% crescentes¹⁰. Os crescentes podem ser circunferenciais ou segmentares, celulares, fibrocelulares ou fibróticos³¹. O número de crescentes identificados numa biópsia irá depender de quando a biópsia foi feita, o que se definiu por crescentes, e quão extensamente a amostra é examinada para se identificar crescentes. Assim, não parece útil se requerer uma porcentagem específica de crescentes para se fazer o diagnóstico. A maioria dos pacientes com GNRP idiopática tem acima de 30% de crescentes celulares, alguns segmentares, mas alguns pacientes com inicialmente poucos crescentes apresentaram subsequente curso clínico severo^{5, 57}. Vários outros aspectos histológicos devem ser comentados. Uma proeminente proliferação endocapilar sugere doença pós-infecciosa ou multisistêmica⁵ e um prognóstico melhor^{31, 42, 65}. Infiltrado intersticial de células mononucleares é comum e pode assumir distribuição periglomerular^{38, 50} e se correlacionar com a evolução⁵⁸. Alterações vasculares extraglomerulares estão geralmente ausentes^{57, 65}. A presença de vasculite e lesões glomerulares necrotizantes devem sugerir doença sistêmica³⁰, embora lesões vasculares inflamatórias ocasionais sejam vistas em pacientes com aparente doença renal primária^{38, 57, 65}.

Os achados da imunofluorescência são críticos para a classificação de GNRP idiopática. Polímeros de fibrinogênio estão presentes entre as células dos crescentes e no espaço de Bowman em todos os casos²⁷, mas fator VIII está ausente, sugerindo um mecanismo independente de trombina para a deposição de fibrina³³. Depósitos lineares de IgG, acompanhamentos em cerca de 50% dos casos por C₃, sugerem doença anti-MBG, a qual pode ser usualmente confirmada por estudos sorológicos⁶⁶. Quase sempre os achados da imunofluorescência podem ser úteis na identificação da glomerulonefrite crescêntica devido a outra doença renal primária como a nefropatia por IgA-IgG^{27, 30, 43} ou doença anti-MBG complicando a nefropatia membranosa^{5, 41}. Em

casos ocasionais (20%), GNRP idiopática está associada a imunodépósitos granulares de IgG e C₃, usualmente no mesângio e ao longo da região subendotelial da parede capilar²⁷. Em muitos outros casos de GNRP idiopática (80%), a imunofluorescência glomerular é não específica ou inteiramente negativa para depósitos de imunoglobulinas (doença SDI)^{5, 42, 55, 57}.

A controvérsia em relação à interpretação dos achados da imunofluorescência e da microscopia eletrônica na GNRP idiopática é em grande parte semântica em relação ao que é considerado como imunodépósito significativo^{14, 57}. Embora não seja uma experiência generalizada, a maioria dos autores concorda que muitos pacientes com GNRP idiopática têm imunofluorescência inteiramente negativa^{14, 42, 55, 57}. A presença de depósitos granulares de IgG na imunofluorescência e na microscopia eletrônica é aceita como evidência de doença por imunocomplexos^{14, 57}. É objeto de disputa o significado de depósitos focais leves de IgM e/ou C₃^{14, 57}. Tais pacientes não têm geralmente imunocomplexos circulantes⁵⁷. Como depósitos similares são frequentemente vistos em rins normais³⁶, são ainda comuns em glomérulos lesados por vários processos não relacionados à formação de imunocomplexos⁶³ e não são característicos de glomerulonefrite proliferativa induzida experimentalmente por imunocomplexos, parece provável que tais depósitos sejam inespecíficos e sem significância patogênica na mediação de doença glomerular severa^{16, 57}. Classificou-se portanto tais pacientes no grupo SDI, embora os achados da imunofluorescência e da microscopia eletrônica não sejam realmente "negativos". O limite a partir do qual se decide classificar esses pacientes como doença SDI ou doença por imunocomplexos provavelmente não é crítico desde que tais pacientes com GNRP idiopática têm aspectos clínicos, patológicos e resposta à terapêutica muito semelhantes^{5, 42, 57}.

Os achados na microscopia eletrônica raramente são úteis na GNRP idiopática. Depósitos imunes sugerem doença sistêmica e podem ser úteis se lembrarem os "humps" vistos na glomerulonefrite pós-estreptocócica ou se tiverem os depósitos organizados característicos da crioglobulinemia²³. Quando os depósitos são vistos na GNRP idiopática, eles estão geralmente no mesângio ou na área subendotelial²⁷. Anticorpos anti-MBG não são vistos. Descontinuidades na membrana basal são comuns²⁷. Outras alterações na microscopia eletrônica que refletem dano glomerular severo são de pouco valor a propósito de diagnóstico ou classificação.

PATOGÊNESE

Lesão da parede capilar glomerular (PCG) é um evento inicial importante na formação de crescentes glomerulares. Uma agressão inflamatória mediada imunologicamente é responsável pelo dano da PCG na maioria das formas de glomerulonefrites crescên-

ticadas, entretanto evolução similar pode seguir-se à desrupção da PCG por qualquer causa e serem provavelmente responsáveis pelos crescentes ocasionais vistos em outras doenças glomerulares não inflamatórias³⁰.

IMUNIDADE HUMORAL

A função patogênica de anticorpos anti-MBG na GNRP humana foi inequivocamente estabelecida há 20 anos quando Lerner e cols. induziram depósitos lineares na MBG e nefrite em primatas por transferência passiva de anticorpos eluídos de rins de pacientes com síndrome de Goodpasture⁵⁷. O efeito lesivo de imunocomplexos também foi estabelecido em modelos animais^{15, 17} e é provavelmente responsável por lesões glomerulares proliferativas, exsudativas e crescênticas na glomerulonefrite pós-infecciosa, na nefrite lúpica, etc.

Nenhum dos modelos "humorais" estabelecidos explica adequadamente a patogênese da lesão glomerular em 40% ou mais dos pacientes com glomerulonefrite crescêntica nos quais os depósitos estão ausentes. Anormalidades morfológicas, incluindo necrose focal do tufo glomerular e interrupções na continuidade da MBG⁵⁷, sugerem que a lesão da PCG também é uma condição prévia para formação de crescentes na forma de glomerulonefrite "sem depósito", ou idiopática ou secundária a vasculite³³. Alguns autores sugeriram que os casos de glomerulonefrite crescêntica "sem depósito" sejam exemplos de deposição transitória de imunocomplexos¹⁴. Uma visão alternativa é que a imunidade mediada por células possa ter uma função na ausência de resposta humoral.

MECANISMOS IMUNES MEDIADOS POR CÉLULAS

Células mononucleares podem ser demonstradas em tufos glomerulares hiperplásicos e em crescentes de glomérulos acometidos; macrófagos podem ser recuperados em tais glomérulos obtidos de pacientes e de animais experimentais com glomerulonefrite crescêntica. Linfócitos também podem ser achados em glomérulos com crescentes²¹. Evidências da participação de células T na glomerulonefrite proliferativa derivam de estudos sobre a fase autóloga da nefrite experimental anti-MBG⁹. Produção de fator inibidor da migração de macrófagos se correlaciona com a presença de células T e macrófagos nos glomérulos⁹. É possível que células T sensibilizadas no glomérulo possam direcionar o influxo de fagócitos mononucleares. Embora haja evidência circunstancial de que mecanismos imunes mediados por células participam da glomerulonefrite crescêntica "sem depósitos", uma importante questão permanece. Uma vez que as células T sensibilizadas podem interagir com antígenos apenas se estes forem apresentados por células auxiliares carregando o

apropriado fenótipo classe II de histocompatibilidade, quais são as células que apresentariam os antígenos relevantes? Possíveis candidatos são macrófagos infiltrados ou células endoteliais ativadas⁶¹. Na maioria dos casos de glomerulonefrite crescência, o estímulo desencadeante da resposta imune, se humoral, celular ou ambos, permanece desconhecido⁵¹.

MEDIAÇÃO DA LESÃO DA PAREDE CAPILAR GLOMERULAR

Função do complemento e neutrófilos

Quimiotaxia e imunoaderência de neutrófilos mediados por complemento são importantes na glomerulonefrite aguda exsudativa, onde a hiperplasticidade é limitada ao tufo glomerular. Essa hiperplasticidade é observada na fase heteróloga da nefrite experimental anti-MBG^{15, 17} e em certas formas de glomerulonefrite aguda experimental por imunocomplexo⁶⁰. Relatos indicam que o complexo de ataque à membrana nos glomérulos de pacientes com anti-MBG⁴⁸, lúpus⁷ e nefrite pós-estreptocócica⁴⁵ possa ter função patogênica. Embora os neutrófilos também possam estar implicados na nefrite autóloga anti-MBG, a maior parte das evidências clínicas e experimentais indica que os macrófagos desempenham uma função central na lesão da PCG que leva à glomerulonefrite crescência, independentemente de ser a resposta imune inicialmente predominantemente celular ou humoral.

Função dos macrófagos

Um número elevado de células mononucleares sanguíneas com características de monócitos ou macrófagos foi identificado em tufo glomerulares hiperplásticos de pacientes com glomerulonefrite proliferativa² e em animais com nefrite anti-MBG¹³ e doença do soro³⁴. Holdsworth e cols. demonstraram que depleção específica de macrófagos impedia o acúmulo deles nos glomérulos e o desenvolvimento da proteinúria no modelo passivo de nefrite anti-MBG³².

Os mecanismos pelos quais os macrófagos lesam a PCG não está definido, mas pode ser similar ao dos neutrófilos. Neutrófilos podem reagir com peróxido de hidrogênio e estarem implicados com proteinúria devido à halogenação de estruturas glomerulares³⁵. Macrófagos também são fonte abundante de metabólitos de oxigênio tóxicos²² e podem elaborar proteinases neutras capazes de digerir componentes da matriz da MBG *in vitro*¹⁸ e produzir uma variedade de mediadores inflamatórios potentes com propriedades vasoativas e quimiotáticas tais como tromboxane A₂ e leucotrienos⁴⁶. Qualquer que seja o mecanismo, a lesão da PCG dependente de leucócitos leva à ruptura do endotélio e à quebra da continuidade da MBG.

É relevante ressaltar que macrófagos ativados podem produzir uma fosfolipoproteína que ative a cascata extrínseca da coagulação⁶² e também a protrombinase. Embora não se saiba qual estímulo induza à atividade pró-coagulante dos macrófagos (APM) nas glomerulonefrites, estudos *in vitro* mostram que imunoglobulinas, imunocomplexos, endotoxinas e componentes do complemento podem preencher essa função, especialmente em cooperação com células T helper²⁹.

Papel das células endoteliais ativadas

Macrófagos ativados também produzem interleucina 1 (IL-1) e outras citocinas¹⁹ que estimulam migração e adesão de leucócitos e ativam células endoteliais para expressar: um fator tecidual com APM-semelhante, propriedades de adesão de leucócitos⁵², etc. Entretanto, células endoteliais humanas cultivadas também podem ser ativadas por outros estímulos independente de macrófagos, tais como endotoxinas⁵² e imunocomplexos⁵⁹. Um fator tecidual já foi detectado em endotélio e macrófagos de glomérulos de pacientes com glomerulonefrite²⁸. Certas células endoteliais também produzem um fator ativador de plaquetas⁴⁷, o que provê um estímulo adicional para agregação de leucócitos. Assim, na glomerulonefrite, mecanismos imunes podem diretamente estimular células endoteliais e expressar atividade macrofágica-pró-coagulante e propriedades de adesão leucocitária ou isto pode ocorrer de forma seqüencial através de IL-1 derivada de macrófagos.

Papel das células mesangiais

Proliferação endocapilar, que corresponde à hiperplasticidade do tufo glomerular, é devida em parte à hipertrofia mesangial e possivelmente à hiperplasia e ocorre em várias formas de glomerulonefrite crescência, especialmente naquelas associadas com depósitos imunes mesangiais como na nefrite do lúpus e da púrpura de Henoch-Schönlein. Em cultura, células mesangiais de ratos podem ser ativadas por vários estímulos, incluindo IL-1 de macrófagos, complemento, endotoxina e fator ativador de plaquetas^{1,39}. Estas células respondem através de proliferação e/ou liberação de potentes mediadores inflamatórios como prostaglandinas, agentes reativos com oxigênio e IL-1 mesangial^{1,24}. Estas células também podem produzir fator ativador de plaquetas e proteases capazes de digerir a membrana basal glomerular. Tais mediadores têm vários efeitos potenciais. Além dos efeitos hemodinâmicos e lesivos aos tecidos dos prostanóides, fator ativador de plaquetas e dos radicais tóxicos ao oxigênio produzidos pelas células mesangiais, a IL-1 mesangial pode estimular células endoteliais e expressarem propriedades de atividade pró-coagulante dos macrófagos e de adesão leucocitária. Assim, existem mecanismos pelos quais estímulos imunes e não imunes tais como en-

toxinas bacterianas, afetando primariamente o mesângio, podem conduzir a hiperplasia celular, lesão da parede capilar glomerular e ativação local da cascata extrínseca da coagulação.

Papel da fibrina na formação dos crescentes

Deposição de fibrina nos vasos glomerulares e no espaço de Bowman é comum a todas as formas de glomerulonefrite necrotizante ou crescência. Análise seqüencial revelou que antígenos relacionados à fibrina são detectados primeiramente no tufo glomerular⁵⁴. A importância da deposição de fibrina na gênese do crescente foi demonstrada pelo achado de que a desfibrinação enzimática impede o desenvolvimento de crescentes e adia o declínio da função renal na nefrite autóloga anti-MBG⁴⁴. Este fato sugere que a coagulação intraglomerular não contribui para a lesão da parede capilar glomerular, mas é um importante sinal para o acúmulo no espaço de Bowman de células que constituem um crescente. Não se sabe como trombos de fibrina estimulam a formação de crescentes celulares, mas sabe-se que a trombina é quimiotática para monócitos⁴. Vários estudos sugerem que os macrófagos infiltrantes, além de lesarem a parede capilar glomerular e permitirem a passagem de proteínas plasmáticas para o espaço de Bowman, iniciam a deposição intravascular de fibrina através da ativação da via extrínseca da coagulação, o que pode ser feito diretamente pela produção de um fator tecidual ou protrombinase ou indiretamente pela ativação das células endoteliais.

A formação de microtrombos glomerulares pode se dever a defeitos nos mecanismos anticoagulantes ou fibrinolíticos observados em certas formas de glomerulonefrites. Inibidores da fibrinólise parecem exacerbar a lesão glomerular na glomerulonefrite crescência experimental⁶⁴.

Plaquetas, antígenos plaquetários e produtos inflamatórios derivados das plaquetas têm sido identificados na glomerulonefrite proliferativa e exsudativa^{12, 20}. Entretanto, apesar dos meios estabelecidos pelos quais as plaquetas podem provocar ou exacerbar o processo inflamatório local e contribuir para a lesão da parede capilar glomerular¹¹, não há evidência direta confirmada de que as plaquetas participem na formação dos crescentes.

CONCLUSÃO

Tentamos rever alguns pontos relevantes sobre a classificação, patologia e a resposta inflamatória que leva à lesão da parede capilar glomerular e à formação de crescentes na GNR. Esperamos que essas informações sejam úteis no melhor entendimento do processo imunológico envolvido, bem como no melhor manejo de drogas que previnam a ativação de macrófagos e outras células inflamatórias, oferecendo meios de se neutralizar os efeitos de mediadores solúveis liberados por células ativadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADLER, S., BAKER, P.J., JOHNSON, R.J., OCHI, R.F., PRITZI, P. & COUSER, W.G. — Complement membrane attack complex stimulates production of reactive oxygen metabolites by cultured rat mesangial cells. *J. Clin. Invest.* 77:762, 1986.
- ATKINS, R.C., HOLDSWORTH, S.R., GLASGOW, E.F. & MATHEWS, F.E. — The macrophage in rapidly progressive glomerulonephritis. *Lancet* 1:830, 1976.
- BACANI, R., VELASQUEZ, F., KANTER, A., PIRANI, C. & POLLAK, V. — Rapidly progressive (non-streptococcal) glomerulonephritis. *Ann. Intern. Med.* 69:463, 1968.
- BAR-SHAVIT, R., KAHN, A., WILNER, G.D. & FENTON, J.W. — Monocyte chemotaxis: stimulation by specific exosite region in thrombin. *Science* 220:728, 1983.
- BEIRNE, G., WAGNILD, J., ZIMMERMAN, S.W., MACKEN, P. & BURKHOLDER, P. — Idiopathic crescentic glomerulonephritis. *Medicine* 56:349, 1977.
- BHAN, A.K., COLLINS, A.B., SCHNEEBERGER, E.E. & McCLUSKEY, R.T. — A cell-mediated reaction against glomerular-bound immune complexes. *J. Exp. Med.* 150:1410, 1979.
- BIESECKER, G., KATZ, S. & KOFFLER, D. — Renal localization of the membrane attack complex in systemic lupus erythematosus. *J. Exp. Med.* 151:1779, 1981.
- BOLTON, W. — Pulse methylprednisolone therapy of rapidly progressive glomerulonephritis. In Schreiner, G.F., *Controversies in nephrology*, Washington, Georgetown University Nephrology Division, 1981, vol. 3.
- BOYCE, N.W., TIPPING, P.G. & HOLDSWORTH, S.R. — Lymphokine (MIF) production by glomerular T lymphocytes in experimental glomerulonephritis. *Kidney Int.* 30:673, 1986.
- CAMERON, J.S. & OGG, C.S. — Rapidly progressive glomerulonephritis with extensive crescents. In Kincaid-Smith, R., Mathew, J.H. & Lovell-Becker, E.: *Glomerulonephritis: morphology natural history and treatment*, New York, Wiley, 1973, vol. 2, p. 735.
- CAMERON, J.S. — Platelets and glomerular disease. *Annu. Rev. Med.* 35:175, 1984.
- CAMUSSI, G., TETTA, C., MAZZUCCO, G., MONGA, G., ROFFINELLO, C., ALBERTON, M., DELLABONA, P., MALAVASI, F. & VERCELLONE, A. — Platelet cationic proteins are present in glomeruli of lupus nephritis patients. *Kidney Int.* 30:555, 1986.
- CLARKE, B.E., HAM, K.N., TANGE, J.P. & RYAN, G.B. — Macrophages and glomerular crescent formation. Studies with rat nephrotoxic nephritis. *Pathology* 15:75, 1983.
- COHEN, A.H., BORDER, W.A., SHANKEL, E. & GLASSOCK, R.J. — Crescentic glomerulonephritis: immune vs. nonimmune mechanisms. *Am. J. Nephrol.* 1:78, 1981.
- COUSER, W.G. & SALANT, D.J. — Immunopathogenesis of glomerular capillary wall injury in nephrotic states. In Brenner, B.M. & Stein, J.H.: *Nephrotic syndrome*, New York, Churchill Livingstone, 1982, p. 47.
- COUSER, W.G. — Idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis. *Am. J. Nephrol.* 2:57, 1982.
- COUSER, W.G. — Nephrology forum: mechanisms of glomerular injury in immune-complex disease. *Kidney Int.* 28:569, 1985.
- DAVIES, M., COLES, G.A. & HUGHES, K.T. — Monocytes or polymorphonuclear leukocytes: which are the

- more damaging in glomerulonephritis?, *Clin. Sci.* 57:18P, 1979.
19. DINARELLO, C.A. — Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute-phase response, *N. Engl. J. Med.* 411:1413, 1984.
 20. DUFFUS, P., PARBATINI, A., FRAMPTON, G. & CAMERON, J.S. — Intraglomerular localization of platelet-related antigens, platelet-factor 4 and β -thromboglobulin in glomerulonephritis, *Clin. Nephrol.* 17:288, 1982.
 21. ELDREDGE, C. & WIGGINS, R.C. — T cells in the glomerulus, periglomerular region and around venules early in crescentic nephritis in the rabbit. Evidence for glomerulo-Interstitial signals (abstract), *Kidney Int.* 31:318, 1987.
 22. FANTONE, J.C. & WARD, P.A. — Role of oxygen-derived free radicals and metabolites in leukocyte-dependent inflammatory reactions, *Am. J. Pathol.* 107:397, 1982.
 23. FEINER, H. & GALLO, G. — Ultrastructure in glomerulonephritis associated with cryoglobulinemia, *Am. J. Pathol.* 88:145, 1977.
 24. GEMSA, D., RESCH, K., BURSTEN, S. & LOVETT, D. — Glomerular mesangial cells secrete interleukin 1 and PGE in response to bacterial endotoxin (abstract), *Kidney Int.* 31:320, 1987.
 25. GLASSOCK, R.J. — A clinical and immunopathologic dissection of rapidly progressive glomerulonephritis, *Nephron* 22:253, 1978.
 26. GLASSOCK, R.J. — Clinical aspects of acute, rapidly progressive, and chronic glomerulonephritis. In Earley, L.E. & Gottschalk, C.W.: *Straus and Welt's diseases of the kidney*, 3rd ed., Boston, Little, Brown, 1979, vol. 1, p. 691.
 27. GLASSOCK, R.J., COHEN, A.H., BENNETT, C.M. & MARTINEZ-MALDONADO, M. — Primary glomerular diseases. In Brenner, B.M. & Rector Jr., F.C.: *The kidney*, 2nd ed., Philadelphia, Saunders, 1981, vol. 2, p. 1351.
 28. HANCOCK, W.W. & COTRAN, R.S. — Induction of activation antigens on human glomerular endothelium by interleukin 1 (IL-1), interferon gamma (IFN-g), and endotoxin (LPS) (abstract), *Kidney Int.* 31:322, 1987.
 29. HELIN, J.H., FOX, R.I. & EDINGTON, T.S. — The instructor cell for the human procoagulant monocyte response to bacterial lipopolysaccharide is a Leu-3a+ T cell by fluorescence-activated cell sorting, *J. Immunol.* 131:749, 1983.
 30. HEPTINSTALL, R.H. — Pathology of the kidney, 3rd ed., Boston, Little Brown, 1983, p. 443.
 31. HINGLAIS, N., NABARRA, B. & KREIS, H. — Rapidly progressive (malignant) glomerulonephritis. In Hamburger, J., Crosnier, J. & Grünfeld, J.P.: *Nephrology*, New York, Wiley, 1979, p. 475.
 32. HOLDSWORTH, S.R., NEALE, T.J. & WILSON, C.B. — Abrogation of macrophage-dependent injury in experimental glomerulonephritis in the rabbit, *J. Clin. Invest.* 68:686, 1981.
 33. HOYER, J., MICHAEL, A.F. & HOYER, L. — Immunofluorescent localization of anti-hemophilic factor antigen and fibrinogen in human renal disease, *J. Clin. Invest.* 53:1375, 1974.
 34. HUNSICKER, L.G., SHEARER, T.P., PLATTNER, S.B. & WEISENBURGER, D. — The role of monocytes in serum sickness nephritis, *J. Exp. Med.* 150:413, 1979.
 35. JOHNSON, R.J., KLEBANOFF, S.J. & COUSER, W.G. — The myeloperoxidase-hydrogen peroxide-halide system: a new mediator of glomerulonephritis (abstract), *Kidney Int.* 29:278, 1986.
 36. LARSEN, S. — Glomerular immune deposits in kidneys from patients with no clinical or light microscopic evidence of glomerulonephritis, *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. A* 87:313, 1979.
 37. LERNER, R., GLASSOCK, R.J. & DIXON, F.J. — The role of antiglomerular basement membrane antibody in the pathogenesis of human glomerulonephritis, *J. Exp. Med.* 126:989, 1957.
 38. LEWIS, E.J., CAVALLO, T., HARRINGTON, J. & COTRAN, R. — An immunopathologic study of rapidly progressive glomerulonephritis in the adult, *Hum. Pathol.* 2:185, 1971.
 39. LOVETT, D.H., RYAN, J.L. & STERZEL, R.B. — Stimulation of rat mesangial cell proliferation by macrophage interleukin 1, *J. Immunol.* 131:2830, 1983.
 40. MCLEISH, K.R., YUM, M.N. & LUFT, F.C. — Rapidly progressive glomerulonephritis in adults. Clinical and histologic correlations, *Clin. Nephrol.* 10:43, 1978.
 41. MOORTHY, A., ZIMMERMAN, S.W., HARRINGTON, A. & BURKHOLDER, P. — Progression from membranous glomerulopathy to antiglomerular basement membrane (GBM) antibody mediated crescentic nephritis, *Clin. Nephrol.* 6:319, 1976.
 42. MORRIN, P.A.F., HINGLAIS, N., NABARRA, B. & KREIS, H. — Rapidly progressive glomerulonephritis. A clinical and pathologic study, *Am. J. Med.* 65:446, 1978.
 43. NAKAMOTO, Y., ASANO, Y., DOHI, K., FUJIOKA, M., IIDA, H., KIDA, H., KIBE, Y., HATTORI, N. & TAKEUCHI, J. — Primary IgA glomerulonephritis and Schönlein-Henoch purpura nephritis. Clinicopathological and immunohistological characteristics, *Q. J. Med.* 47:495, 1978.
 44. NAISH, P., PENN, G.B., EVANS, D.J. & PETERS, D.K. — The effect of defibrination on nephrotoxic serum nephritis in rabbits, *Clin. Sci.* 42:643, 1972.
 45. PARRA, G., PLATT, J.L., FALK, R.J., RODRIGUEZ-ITURBE, B. & MICHAEL, A.F. — Cell populations and membrane attack complex in glomeruli of patients with post-streptococcal glomerulonephritis: identification using monoclonal antibodies by indirect immunofluorescence, *Clin. Immunol. Immunopathol.* 33:324, 1984.
 46. PINCKARD, R.N. — The "new" chemical mediators of inflammation. In Majno, G., Contran, R.S. & Kaufman, N.: *Current topics in inflammation and infection*, Baltimore, Williams & Wilkins, 1982, p. 38.
 47. PRESCOTT, S.M., ZIMMERMAN, G.A. & MCINTYRE, T.M. — Human endothelial cells in culture produce platelet activating factor (1-alkyl-2-acetyl-sn-glycerol-3-phosphocholine) when stimulated with thrombin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81:3534, 1984.
 48. RAUTERBERG, E.W., GEHRIG, T. & KOHL, P. — The attack complex of complement in epimembranous and antibase membrane antibody glomerulonephritis (abstract), *Kidney Int.* 20:160, 1981.
 49. ROBBINS, S. & COTRAN, R. — The kidney, In Robbins, S. & Cotran, R.: *Pathologic basis of disease*, 2nd ed., Philadelphia, Saunders, 1979, p. 1115.
 50. ROSEN, S. — Crescentic glomerulonephritis: occurrence, mechanisms; and prognosis. In Sommers, S.C.: *Pathology annual*, New York, Appleton Century Crofts, 1975, p. 37.

41. SALANT, D.J. — Immunopathogenesis of crescentic glomerulonephritis and lung purpura, *Kidney Int.* 3:408, 1987.
42. SCHEIMER, R.P. & RUTLEDGE, B.K. — Cultured human vascular endothelial cells acquire adhesiveness for neutrophils after stimulation with interleukin 1, endotoxin, and tumor-promoting phorbol diesters, *J. Immunol.* 136:649, 1986.
43. SERRA, A., CAMERON, J.S., TURNER, D.R., HARTLEY, B., OGG, C.S., NEILD, G.H., WILLIAMS, D.G., TAUBE, D., BROWN, C.B. & HICKS, J.A. — Vasculitis affecting the kidney: presentation, histopathology and long-term outcome, *Q.J. Med.* 210:181, 1984.
44. SILVA, F.G., HOYER, J.R. & PIRANI, C.L. — Sequential studies of glomerular crescent formation in rats with anti-glomerular basement membrane-induced glomerulonephritis and the role of coagulation factors, *Lab. Invest.* 51:404, 1984.
45. SONSINO, E., NABARRA, B., KAZATCHKINE, M., HINGLAIS, N. & KREIS, H. — Extracapillary proliferative glomerulonephritis so-called malignant glomerulonephritis. In Hamburger, J., Crosnier, J. & Maxwell, M.H. *Advances in nephrology*, Chicago, Year Book, 1972, vol. 2, p. 121.
46. STACHURA, I., WHITESIDE, T. & KELLEY, R. — Circulating and deposited immune complexes in patients with glomerular disease. Immunopathologic correlations, *Am. J. Pathol.* 103:21, 1981.
47. STILMANT, M.M., BOLTON, W.K., STURGILL, B., SCHMIDT, G.W. & COUSER, W.G. — Crescentic glomerulonephritis without immune deposits. Clinico-pathologic features, *Kidney Int.* 15:184, 1979.
48. STRIKER, G.E., CUTLER, R.E., HUANG, T.W. & BEN-DITT, E.P. — Renal failure, glomerulonephritis and glomerular epithelial cell hyperplasia. In Kincaid-Smith, P., Mathew, T.H. & Lovell-Becker, E. *Glomerulonephritis: morphology, natural history and treatment*, New York, Wiley, 1973, vol. 2, p. 657.
49. TANNENBAUM, S.H., FINKO, R. & CINES, D.B. — Antibody and immune complexes induce tissue factor production by human endothelial cells, *J. Immunol.* 137:1532, 1986.
50. THAIS, F., BARSFORD, S., MIHATSCH, M.J., HEITZ, P.U., BITTER-SUERMAN, D. & VOGHT, A. — Mediator systems in a passive model of in situ immune complex glomerulonephritis, *Lab. Invest.* 54:624, 1986.
51. UNANUE, E.R. & ALLEN, P.M. — Comment on the finding of Ia expression in nonlymphoid cells (editorial), *Lab. Invest.* 55:123, 1986.
52. VASSALI, P. & MCCLUSKEY, R.T. — The pathogenetic role of the coagulation process in rabbit Masugi nephritis, *Am. J. Pathol.* 45:653, 1964.
53. VELOSA, J., MILLER, K. & MICHAEL, A. — Immunopathology of the end stage kidney. Immunoglobulin complement component deposition in non-immune disease, *Am. J. Pathol.* 84:149, 1976.
54. WANATABE, T. & TANAKA, K. — The role of coagulation and fibrinolysis in the development of rabbit Masugi nephritis, *Acta Pathol. Jpn.* 26:147, 1976.
55. WHITWORTH, J., MOREL-MAROGER, L., MIGNON, F. & RICHET, G. — The significance of extracapillary proliferation: Clinicopathological review of 60 patients, *Nephron* 16:1, 1976.
56. WILSON, C.B. & DIXON, F.J. — Renal injury from immune reactions involving antigens in or the kidney. In Wilson, B.C., Brenner, B.M. & Stein, I.H. *Contemporary issues in nephrology*, New York Churchill-Livingstone, New York, 1978, Vol. 3 p. 35.

GLOMERULOPATIA DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES)

Maria Almerinda Vieira Fernandes Ribeiro Alves

INTRODUÇÃO

Lúpus eritematoso sistêmico é uma doença de etiologia desconhecida, que se caracteriza pela presença de vários auto-anticorpos e por um processo inflamatório mediado imunologicamente capaz de atingir as mais diversas estruturas do organismo. Em decorrência da variabilidade de acometimento, o quadro clínico é polimorfo e a severidade do processo inflamatório deve ser analisada de acordo com o paciente.

As primeiras referências à doença datam da metade do século passado e se referiam basicamente ao acometimento cutâneo. O reconhecimento das complicações sistêmicas do lúpus e a observação de comprometimento visceral sem manifestações cutâneas são atribuídos a Kaposi e Osler, respectivamente.

Calcula-se, atualmente, que 1 em 2.000 a 10.000 indivíduos é acometido pela doença²⁴. Essa incidência é muito maior do que a observada na década de 50 e se deve à descoberta de marcadores sorológicos^{26,29,30} capazes de permitir o diagnóstico de LES, em vida, já que a maioria dos critérios originais baseavam-se quase que apenas em observações de autópsia.

A taxa de mortalidade dos pacientes com LES tem melhorado nas últimas décadas^{2,59}. Mesmo assim, de 1972 a 1976 foram registradas, nos EUA, 3.722 mortes devidas ao LES²⁴.

A melhora na sobrevida de pacientes lúpicos foi paralela à detecção precoce da doença, à introdução de altos doses de corticóide^{40,41}, ao uso de antibióticos, ao controle mais eficaz de hipertensão arterial⁹, ao melhor controle dos distúrbios hidroeletrolíticos e à disseminação dos métodos dialíticos.

As causas de morte mais frequentes devem ser analisadas em relação ao tempo de diagnóstico. Assim, em paciente com diagnóstico recente de LES, sépsis e atividade são as causas de óbito mais comuns. Em lúpicos de longa duração, arteriosclerose e fenômenos tromboembólicos têm sido registrados como a principal causa de morte⁵⁸.

Apesar do aumento na sobrevida, ainda nos casos nos quais envolvimento renal está presente, tanto o índice de morbidade quanto de mortalidade é mais acentuado quando comparados a lúpicos sem nefropatia^{59,60}. A taxa de mortalidade também é acentuada nos casos com comprometimento do sistema nervoso central²³.

Desta forma, o envolvimento renal tem justificado tentativas de terapia mais agressiva, no intuito tanto de aumentar a sobrevida do paciente quanto a sobrevida renal.

DIAGNÓSTICO DE LES

O diagnóstico de LES, atualmente, baseia-se em critérios clínicos e laboratoriais, revisados pela Associação Americana de Reumatologia, em 1982⁵⁶, e considerados mais específicos e mais sensíveis que os critérios anteriormente adotados. Tais critérios estão sumarizados no quadro 20.1.

Quadro 20.1 — Critérios clínicos e laboratoriais para o diagnóstico de LES.

1. "Rash" malar.
2. "Rash" discóide.
3. Fotossensibilidade.
4. Úlceras orais.
5. Artrite.
6. Serosite (pleurite ou pericardite).
7. Alterações renais (proteinúria persistente e maior que 0,5g nas 24 horas, ou presença de cilindrúria celular).
8. Alterações neurológicas (psicose ou convulsões).
9. Distúrbios hematológicos (anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia ou plaquetopenia).
10. Distúrbios imunológicos (células LE positivas, presença de anti-DNA nativo e de anti-SM ou reações sorológicas falsamente positivas para sífilis).
11. Presença de anticorpos antinucleares.

Índices de cronicidade e de atividade de lesão histológica têm sido descritos como marcadores de evolução para insuficiência renal^{5, 6}. Tais índices levam em consideração avaliação de alterações tubulares, intersticiais e vasculares, assim como severidade de lesões ativas e crônicas (Tabela 20.1), aplicáveis ao grupo das proliferativas difusas⁶.

De acordo com a aplicabilidade desses índices⁵, pacientes que associam atrofia tubular, esclerose glomerular e crescentes celulares são os de maior risco de evolução para insuficiência renal crônica.

Porém, apesar dos inúmeros estudos tentando mostrar a importância dos achados histológicos para avaliação prognóstica e possível abordagem terapêutica, nem todos são unânimes em concordar que a realização da biópsia renal seja necessária^{22, 59}, tanto para o tratamento quanto para prever insuficiência renal crônica.

Outro ponto importante refere-se ao fato de que as lesões histológicas sofrem transformações durante o acompanhamento dos paciente. Cerca de metade dos lúpicos com nefropatia previamente diagnosticada por biópsia revela, numa segunda avaliação histológica, o reconhecimento de um outro tipo de lesão²⁸, não sendo possível, através da análise dos parâmetros clínicos e sorológicos, definir o grupo com e sem transformação.

De qualquer forma, nos parece razoável indicar biópsia renal pelo menos quando se faz necessário decidir se a perda de função renal se deve a um processo cicatricial ou a um processo inflamatório, tendo em vista que o grau de esclerose e de atrofia tubular são as principais e mais importantes informações para prognóstico de sobrevivência renal^{5, 61}. Assim, a utilização de tratamentos agressivos na ausência de processo inflamatório ativo seria de pouca utilidade.

A análise de urina pode servir como indicador da lesão renal, apesar da pouca precisão em relação à histologia. É possível inferir-se um diagnóstico de glomerulopatia membranosa nos indivíduos com proteinúrias maciças e sem hematúria^{15, 48}. Proteinúria discreta com micro-hematúria pode corresponder a proliferações segmentares e focais, e proteinúrias importantes com hematúria e leucocitúria, a proliferações difusas^{7, 52}. Micro-hematúria isolada pode estar associada a lesões histológicas mínimas ou a proliferações mesangiais. É óbvio que o exame de urina não é guia preciso para a lesão renal em lúpus, ainda mais pelo fato de serem observadas glomerulopatias difusas sem evidências de comprometimento renal⁵⁵.

Parece, portanto, adequado que, para o médico que acompanha pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, a possibilidade de uma indicação de biópsia esteja presente, à medida que anormalidades urinárias sugestivas se apresentem, ou quando houver perda de função renal. Tal procedimento pode ser de valia para o diagnóstico da lesão, para um eventual prognóstico e mesmo para a manutenção ou não de medicação em altas doses, desde que se asso-

cie a uma avaliação clínica e laboratorial do paciente com LES.

Deve ser lembrado também que o uso de anti-inflamatórios não hormonais pode promover micro-hematúria ou perda de função renal e infecções do trato urinário podem mimetizar comprometimento renal secundário ao LES.

Além disso, quadros de insuficiência renal aguda associados a drogas nefrotóxicas ou situações de hipovolemia podem ser observados.

ASPECTOS SOROLÓGICOS

FATORES ANTINUCLEARES

Cerca de mais de 95% de portadores de LES ativos não tratados apresentam fatores antinucleares (FAN) circulantes, como marca sorológica da doença⁴⁴. Desses fatores o anti-DNA nativo é considerado como o de maior especificidade para o diagnóstico de LES⁵⁵, e está presente em aproximadamente 70-80% dos lúpicos ativos não tratados. Usualmente, surtos de atividade da doença se acompanham da presença de altos títulos de anti-DNA nativo, e remissões com queda importante nos títulos ou desaparecimento desse anticorpo circulante^{14, 19, 50}. Porém, isoladamente, o anti-DNA nativo parece não ser o melhor marcador de atividade lúpica^{5, 32, 36}. Sua importância como mecanismo fisiopatogênico de doença tem sido objeto de vários estudos²¹.

Outros fatores antinucleares podem ser detectados na circulação de portadores de LES (Tabela 20.2). O anticorpo Sm é tido como marcador de LES, já que não é praticamente detectado em outras doenças reumáticas⁵⁵. Anti-Ro deve ser avaliado, principalmente em lúpicos grávidas, já que existe forte associação desse marcador com lúpus neonatal, provavelmente através de sua passagem transplacentária⁵⁵. Anti-Ro também tem sido encontrado em alguns pacientes com FAN negativo⁵⁵.

Tabela 20.2 — Auto-anticorpos circulantes e LES.

Auto-anticorpos circulantes	Presença em LES
Anti-DNA nativo	70-80%
Anti-Sm	30-40%
Anti-Rnp	Pouco freqüente
Anti-Ro (SS-A)	30-40%
Anti-La (SS-B)	10-15%

IMUNOCOMPLEXOS CIRCULANTES (IC)

O lúpus eritematoso sistêmico é tido como o protótipo humano de doença por IC. Esse material tem sido detectado pelos mais diversos métodos no sangue de praticamente todos os pacientes com LES e tem sido observada uma boa correlação entre atividade clínica e hipocomplementemia^{1, 10, 31, 45, 57}.

COMPLEMENTO SÉRICO

A glomerulonefrite lúpica ativa está freqüentemente associada à hipocomplementemia^{27, 28, 32, 36, 49, 50}. Nas situações de melhora de atividade de doença ocorre normalização dos níveis séricos de complemento.

A hipocomplementemia é tida como decorrente do consumo de complemento pelos imunocomplexos. Esse consumo se faz através das proteínas de via clássica de ativação do sistema, sendo observados, portanto, níveis de C₁, C₄, C₂ e C₃ abaixo da normalidade, principalmente quando da manifestação de nefrite lúpica ativa.

Assim, a monitorização de IC, CH₅₀, C₃, C₁, C₄ e anti-DNA em pacientes com LES parece ser útil na detecção de surtos de atividade ou melhora da doença^{3, 28, 32, 36, 45}.

ACOMPANHAMENTO CLÍNICO

A história clínica, o exame físico e a abordagem laboratorial adequada permitem tanto o diagnóstico de LES quanto o diagnóstico de atividade da doença observado durante o acompanhamento do paciente.

Os exames laboratoriais devem ser dirigidos para as situações mais comumente envolvidas.

HEMOGRAMA

A presença de anemia persistente deve ser encarada como provável indicador de comprometimento hematológico. A presença de reticulócitos periféricos pode auxiliar no diagnóstico de anemia hemolítica.

Leucopenia, fora do uso recente de citostáticos, e plaquetopenia também devem ser avaliadas.

EXAME DE URINA

O exame de urina deve ser analisado rotineiramente, com o intuito de detectar possível envolvimento renal, ou de se observar nos pacientes já com diagnóstico prévio de glomerulopatia o comportamento do sedimento urinário. Assim, leucocitúria crescente sem infecção e hematuria crescente de origem glomerular podem sugerir reativação do processo renal.

PROTEINÚRIA DE 24 HORAS

Sendo a proteinúria o achado mais freqüente nas glomerulopatias lúpicas^{7, 28, 60} e tida por alguns indivíduos inclusive como indicador prognóstico, sua determinação deve ser obtida com freqüência.

Proteinúria crescente, de forma persistente, pode indicar piora da lesão renal.

CREATININA SÉRICA E "CLEARANCE" DE CREATININA

O nível sérico de creatinina, inclusive nos pacientes com sedimento urinário normal, é o melhor indicador de perda de função renal. Consideramos relevantes como indicativo de piora de lesão níveis crescentes, superiores a 20% da determinação anterior.

A avaliação do "clearance" de creatinina é feita com menor freqüência, porém, em pacientes com creatinina sérica normal ou discretamente aumentada, pode ser de utilidade na avaliação de perda de função renal.

COMPLEMENTO SÉRICO E IC

A monitorização dos níveis séricos do complemento, tanto de CH₅₀ quanto de seus componentes, em particular C_{1q}, C₄, C₃, é útil tanto para diagnóstico de atividade de doença, quanto para observação de melhora da atividade lúpica.

A avaliação de CH₅₀ deve levar em consideração que alguns pacientes podem apresentar déficit congênito de um dos componentes e, nessa situação, é de pouca valia para seguimento dos pacientes.

Para alguns autores, C₄ é o componente do sistema que é mais útil no acompanhamento³⁶, por se mostrar diminuído previamente a exacerbações clínicas, mais do que C_{1q} e C₃.

A dosagem de IC deve acompanhar, se possível, a avaliação laboratorial. Temos usado rotineiramente a detecção de IC pelo método do FRm, que mostrou boa correlação com atividade de doença^{13, 38, 45}.

PESQUISA DE α -DNA NATIVO

A presença de α -DNA nativo é útil para o diagnóstico e, posteriormente, para o acompanhamento dos pacientes. A presença ou o aumento nos títulos de α -DNA pode sugerir reativação da doença³⁶, devendo ser analisado juntamente com os outros sinais de atividade.

Temos utilizado para o acompanhamento dos nossos pacientes portadores de glomerulopatia lúpica essa avaliação laboratorial associada a parâmetros clínicos que nos parecem importantes (Quadro 20.2), tentando padronizar índices de atividade clínico-laboratorial (IAC) que permitam uma melhor abordagem desses indivíduos. Um paciente com febre(1), artralgia(1), queda do cabelo(1), e CH₅₀ diminuído(2) teria IAC 5.

Os pacientes com IAC > 6 são consultados no máximo a cada 15 dias, para avaliação do esquema terapêutico, da mesma forma que os pacientes com IAC \leq 6, porém utilizando altas doses quer de corticosteróides, quer de citostáticos.

O grupo com IAC < 6 com baixas doses de medicação é consultado, em média, a cada 30 dias ou à medida do aparecimento de sintomatologia.

Quadro 20.2 — Índice de atividade clínica (IAC) em lúpus eritematoso sistêmico.

Crítérios clínicos	Crítérios laboratoriais
Febre (1)	Hematuria glomerular crescente (2)
Emagrecimento (1)	Leucocitúria crescente sem infecções (2)
"Rash" cutâneo (1)	Proteinúria crescente persistente (2)
Queda de cabelo (1)	Creatinina sérica crescente >20% (2)
Hepato-esplenomegalia (2)	Plaquetopenia (2)
Adenomegalia (1)	Leucopenia (2)
Artralgia (1)	Anemia hemolítica (2) (aparecimento ou piora)
Vasculite (2)	CH ₅₀ diminuído (2)
Pleurite (2)	C ₄ baixo (1)
Pericardite (2)	C ₃ baixo (1)
Comprometimento do SNC (2)	α-DNA (2)
	Aumento nos níveis de IC (2)
	¹²⁵ IFRm

Obviamente, os parâmetros obtidos devem ser considerados quando não houver qualquer outra situação associada, permitindo um falseamento no questionário, a exemplo de infecções ou de toxicidade de drogas. Nesses casos, o diagnóstico diferencial entre atividade deve ser buscado.

TRATAMENTO

"I believe that I know to treat patients with SLE and nephritis as well as anyone, and yet I do not know the best treatment"⁵²
(Alfred D. Steinberg, 1986).

O tratamento da glomerulopatia lúpica é, sem dúvida, um dos assuntos que mais mobiliza os médicos que têm oportunidade de acompanhar esses pacientes.

São inúmeros os estudos e as dúvidas quanto ao procedimento terapêutico utilizado nesse grupo de pacientes.

Os resultados obtidos por Pollak⁴¹ em relação à acentuada melhora de sobrevivência dos pacientes lúpicos com glomerulopatia submetidos a altas doses de corticosteróides têm norteado praticamente desde então o tratamento dos pacientes lúpicos com nefropatia. A utilização de altas doses de corticóides (> 40mg de prednisona por dia), como escreve o próprio autor, foi empírica, mas os resultados muito animadores.

O próprio Pollak, 21 anos depois do estudo que deu origem à utilização de corticoterapia em doses

altas, refere-se ao tratamento da glomerulopatia lúpica como impreciso e difícil de ser avaliado, tanto a curto como a longo prazo⁴⁰. A resposta ao tratamento depende de algumas variáveis importantes, a saber: o tempo de lesão renal, o tipo histológico, o grau de cronicidade da lesão, a presença ou não de hipertensão arterial. Provavelmente, quando pacientes com essas variáveis semelhantes puderem ser avaliados igualmente em relação à terapia utilizada, poderemos obter melhores informações.

De qualquer maneira, os resultados originais de Pollak foram obtidos por outros indivíduos⁷.

A glomerulopatia difusa, por ser a de maior morbidade e mortalidade, tem sido objeto de inúmeros estudos terapêuticos, baseados na utilização de corticoterapia em altas doses. Os sérios efeitos colaterais da droga permitiram a busca de novas modalidades terapêuticas. A maioria desses estudos visa comparar grupos tratados com corticosteróides apenas e grupos tratados com citostáticos (desses, os mais comumente utilizados são a azatioprina e a ciclofosfamida)^{51, 52}.

O quadro 20.3 tenta resumir alguns estudos comparativos, tentando avaliar quantidade de droga utilizada, via de administração, tempo de acompanhamento e resultados obtidos. Nele estão incluídos a maioria dos estudos considerados até 1984²⁰ como passíveis de uma abordagem estatística adequada. Anexada a esses, mais uma publicação referente ao tratamento de nefropatia lúpica contendo o maior número de pacientes em estudo controlado⁴.

No quadro 20.4 sumarizamos o esquema terapêutico utilizado no acompanhamento dos nossos pacientes.

Parece existir, realmente, uma tendência, quando observados estudos controlados de que o imunossupressor associado à prednisona é superior à prednisona como droga única, em prevenir deterioração renal.

Deve ser levada em consideração, como já foi referido, a dificuldade de parear grupos com as mesmas condições de tempo de doença, com o mesmo comprometimento histológico e com as mesmas condições clínicas e laboratoriais.

Dessa forma, a nefropatia lúpica é tratada das mais diversas formas, nos mais variados esquemas e ainda não sabemos a terapia ideal. Cursos de corticoterapia endovenosa em altas doses (pulsoterapia)⁴³ ou plasmáfereze associada a corticoterapia ou imunossupressor⁵⁴ têm sido sugeridos como benéficos. Até mesmo irradiação linfóide total já foi utilizada em um pequeno número de pacientes⁵³.

Outras modalidades de imunossupressores, tais como clorambucil, mostarda nitrogenada e ciclosporina, também são sugeridas, porém sem estudos relevantes.

Enquanto o lúpus eritematoso sistêmico puder ser diagnosticado como ativo clinicamente e sorologicamente, nos parece conveniente insistir no esquema terapêutico adotado pelo médico. A partir disso, os bene-

SZTEJNBOK ⁵⁴ 35 pacientes	Com um acompanhamento médio de dois anos, compara um grupo de 19 pacientes tratados com prednisona na dose máxima de 40mg/dia, com um grupo de 16 pacientes em uso de prednisona na dose máxima de 15mg/dia, associada a azatioprina 2,5mg/dia, durante todo o período. Observou mais insuficiência renal nos pacientes tratados apenas com prednisona.	Um grupo de 20 pacientes em uso de prednisona 0,5mg/kg/dia associada a azatioprina 4mg/kg/dia e um grupo de 18 pacientes em uso de prednisona, 0,5mg/kg/dia, associada a ciclofosfamida 4mg/kg/dia. Foi observada uma melhor capacidade de preservação de função renal no grupo com ciclofosfamida. A azatioprina não foi superior à prednisona. O acompanhamento médio dos grupos foi de 85 meses. A primeira publicação desse estudo é de Steinberg ⁵¹ , seguida de um maior acompanhamento descrito por Decker (1975).
DONADIO ¹⁸ 16 pacientes	Compara um grupo de nove pacientes em uso de prednisona 60mg/dia, durante dois meses (reduzida para 20mg/dia em 12 meses), com sete pacientes submetidos a mesma corticoterapia associada à azatioprina 2mg/kg/dia, durante seis meses. À avaliação realizada após seis meses, observou melhora histológica nos dois grupos.	AUSTIN ⁴ 107 pacientes
DONADIO ¹⁶ 39 pacientes	Compara um grupo de 20 pacientes em uso de prednisona 60mg/dia durante dois meses (reduzida para 20mg/dia em 12 meses), com 19 pacientes submetidos a mesma corticoterapia associados a ciclofosfamida na dose de 2mg/kg/dia durante seis meses. Não houve diferença clínica e laboratorial nos primeiros seis meses, porém, após 18 meses de acompanhamento, a progressão da doença renal foi menor no grupo em uso de citostático.	<p>principalmente com glomerulonefrite proliferativa difusa).</p> <p>Grupo 1: prednisona (30 pacientes)</p> <p>Grupo 2: ciclofosfamida oral (18 pacientes)</p> <p>Grupo 3: azatioprina oral (20 pacientes) Esses grupos com o mesmo protocolo do trabalho anterior.</p> <p>Grupo 4: azatioprina e ciclofosfamida, ambas 1mg/kg/dia (23 pacientes)</p> <p>Grupo 5: ciclofosfamida endovenosa a cada três meses (0,5-1g/m²). Os dois grupos também com prednisona 0,5mg/kg/dia.</p>
CARETTE ¹² 53 pacientes	Compara um grupo de 15 pacientes tratados com 1mg/kg/dia durante quatro a seis semanas durante surtos de atividade (definidos como sedimento urinário ativo, piora da creatinina ou piora de proteinúria).	O grupo em uso de imunossupressores mostrou melhores resultados a longo prazo. Uma aparente vantagem foi observada no grupo com ciclofosfamida endovenosa.

Quadro 20.4 — Proposta terapêutica para portadores de glomerulopatia lúpica.

LES com nefropatia em atividade
<p>1. Prednisona 1 a 2mg/kg/dia, VO. Avaliação semanal nos índices de atividade clínica (IAC). Havendo melhora a droga é mantida até a normalização dos índices (máximo por oito semanas) e a partir de então a droga é reduzida.</p>
<p>2. Ciclofosfamida 2mg/kg/dia, VO. Introduzida caso a prednisona não promova melhora do IAC no mínimo nas primeiras duas semanas de uso ou nas avaliações posteriores. Mantida nessa dose em média oito semanas associada a baixas doses de prednisona</p>

fícios da manutenção de esquemas agressivos não têm uma justificativa concreta, e nos parece que quanto mais precoce puder ser diagnosticado o surto de atividade, mais a instituição de um novo curso terapêutico trará benefícios ao paciente.

Deve ser levado em consideração, também, que o rim quando acometido de forma crônica, cicatricial, tem uma evolução própria influenciada por fatores que independem da necessidade de novos surtos de agressão imunológica, para a perda final de função.

Assim, o melhor tratamento para a nefropatia lúpica seria aquele que evitasse a formação de processos cicatriciais no parênquima renal e não tivesse efeitos colaterais indesejáveis.

Sem dúvida, o melhor tratamento surgirá tão logo a causa primária da doença seja conhecida e mecanismos de prevenção puderem ser instituídos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AGNELLO, V., KOFFLER, D. & KUNKEL, H.G. — Immune complex system in the nephritis of systemic lupus erythematosus, *Kidney Int.* 3:90, 1973.
2. ALBERT, D.A., HADLER, N.M. & ROPES, M.W. — Does corticosteroid therapy affect the survival of patients with systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum.* 22:945, 1979.
3. APPEL, A.E., SABLAY, L.B., GOLDEN, R.A., BALLAND, P., GRAYZEL, A.I. & BANK, N. — The effect of normalization of serum complement and anti DNA antibody on the course of lupus nephritis. A two years prospective study, *Am. J. Med.* 64:274, 1978.
4. AUSTIN, H.A., KLIPPEL, J.H., BALOW, J.E., LE RICHIE, N.G.H., STEINBERG, A.D., PLATZ, P.H. & DECKER, J.L. — Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs, *N. Engl. J. Med.* 314:614, 1986.
5. AUSTIN, H.A., MUENZ, L.R., JOYCE, K.M., ANTONOVYCH, T.T. & BALOW, J.E. — Diffuse proliferative lupus nephritis: Identification of specific pathologic features affecting renal outcome, *Kidney Int.* 25:689, 1984.
6. AUSTIN, H.A., MUENZ, L.R., JOYCE, K.M., ANTONOVYCH, T.A., KULLICK, M.E., KLIPPEL, J.H., DECKER, J.L. & BALOW, J.E. — Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data, *Am. J. Med.* 75:382, 1983.
7. BALDWIN, D.S., GLUCK, M.C., LOWENSTEIN, J. & GALLO, G. — Lupus nephritis: clinical course as related to morphologic forms and their transitions, *Am. J. Med.* 62:12, 1977.
8. BALDWIN, D.S., LOWENSTEIN, J. & ROTHFIELD, N.F. — The clinical course of the proliferative and membranous form of lupus nephritis, *Ann. Intern. Med.* 73:929, 1970.
9. BUDMAN, D. & STEINBERG, A.D. — Relationship between hypertension and renal disease in systemic lupus erythematosus, *Arch. Intern. Med.* 136:1003, 1976.
10. CANO, P.O., JERRY, L.M., SLADOWSKI, J.P. & OSTERLAND, C.K. — Circulating immunocomplexes in systemic lupus erythematosus, *Clin. Exp. Immunol.* 29:197, 1977.
11. CANOSO, J.J. & COHEN, A.S. — A review of the use, evaluation and criticism of the preliminary criteria for the classification of SLE, *Arthritis Rheum.* 22:917, 1979.
12. CARETTE, S., KLIPPEL, J.H., DECKER, J.L., AUSHN, H.A., FLOTZ, P.H., STEINBERG, A.D. & BALOW, J.E. — Controlled studies of oral immunosuppressive drugs in lupus nephritis, *Ann. Intern. Med.* 99:1, 1983.
13. COLELLA, R. — Detecção de imunocomplexos circulantes em pacientes com lupus eritematoso sistêmico, Tese de Mestrado pela Escola Paulista de Medicina, 1983.
14. DAVIS, P., PERCY, J.S. & RUSSELL, A.S. — Correlation between levels of DNA antibodies and clinical disease in SLE, *Ann. Rheum. Dis.* 36:157, 1977.
15. DONADIO, J.V., BURGESS, J.H. & HOLLEY, K.E. — Membranous lupus nephropathy: A clinicopathologic study, *Medicine* 56:527, 1977.
16. DONADIO, J.V., HOLLEY, K.E., FERGUSON, R.H. & ILSTRUP, D.M. — Progressive lupus glomerulonephritis. Treatment with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide, *Mayo Clin. Proc.* 51:487, 1976.
17. DONADIO, J.V., HOLLEY, K.E. & ILSTRUP, D.M. — Cytotoxic drug treatment of lupus nephritis, *Am. J. Kidney Dis.* 2:178, 1982.
18. DONADIO, J.V., HOLLEY, K.E., WAGONER, R.D., FERGUSON, R.H. & McDUFFE, F.C. — Treatment of lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and azathioprine, *Ann. Intern. Med.* 77:829, 1972.
19. EDMONDS, J.P., JOHNSON, G.D., ANSELL, B.M. & HOLBOROW, E.J. — The value of tests for antibodies to DNA in monitoring the clinical course of SLE, *Clin. Exp. Immunol.* 22:9, 1975.
20. FELSON, D.T. & ANDERSON, J.A. — Evidence for the superiority of immunosuppressive drugs and prednisone over prednisone alone in lupus nephritis, *N. Engl. J. Med.* 311:1528, 1984.
21. FOURNIÉ, G.J. — Circulating DNA and lupus nephritis, *Kidney Int.* 33:487, 1988.
22. FRIES, J.F., PORTA, J. & LIANG, M.H. — Marginal benefit of renal biopsy in systemic lupus erythematosus, *Arch. Intern. Med.* 138:1386, 1978.
23. GLASSOCK, R.J., COHEN, A.H., ADLER, S. & WARD, H. — Secondary glomerular disease. In Brenner, B.M. & Rector, Jr., F.C. *The kidney*, 3rd ed., Philadelphia, Saunders, 1986.
24. GORDON, M.F., STOLLEY, P.D. & SCHINNAR, R. — Trends in recent systemic lupus erythematosus mortality rate, *Arthritis Rheum.* 24:762, 1981.
25. GUSHMAN, E., GERBER, M.D. & CHURG, J. — Patterns of renal injury in Systemic Lupus Erythematosus. Light and Immunofluorescence microscopic observations, *Am. J. Kidney Dis.* 2:135, 1982.
26. HARGRAVES, M.M., RICHMOND, H. & MORTON, R. — Presentation of two bone marrow elements: "tart" cell and "L.E." cell, *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.* 23:25, 1948.
27. HECHT, B., SIEGEL, N. & ADLER, M. — Prognostic indices in lupus nephritis, *Medicine* 55:163, 1976.
28. HILL, G.S., HINGLAIS, N., TRON, F. & BACK, J.F. — Systemic lupus erythematosus. Morphologic correlations with immunologic and clinical data of the time of biopsy, *Am. J. Med.* 64:61, 1978.
29. HOLBOROW, E.J., WEIR, D.M. & JOHNSON, G.D. — A serum factor in lupus erythematosus with affinity for tissue nuclei, *Br. Med. J.* 2:732, 1957.
30. HOLMAN, H.R. & KUNKEL, H.G. — Affinity between the lupus erythematosus serum factor and cell nuclei and nucleoprotein, *Science* 126:162, 1957.
31. INMAN, R.D. — Immune complexes in SLE, *Clin. Rheum. Dis.* 8:49, 1982.
32. JARRET, M.P., SASLAY, L.B., WALTER, L., BARLAND, P. & GRAYZEL, A.I. — The effect continuous normalization of serum hemolytic complement on the course of lupus nephritis. A five years prospective study, *Amer. J. Med.* 70:1067, 1981.
33. KANT, K.S., POLLAK, V.E., WEISS, M.A., GLUECK, H.I., MILLER, M.A. & HESS, E. — Glomerular thrombosis in systemic lupus erythematosus. Prevalence and significance, *Medicine* 60:71, 1981.
34. LEAKER, B.R., BECKER, G.J., DOWLING, J.P. & KINCAID-SMITH, P.S. — Rapid improvement in severe lupus glomerular lesions following intensive plasma exchange associated with immunosuppression, *Clin. Nephrol.* 25:236, 1986.
35. LEEHEY, D.J., KATZ, A.I., AZARAN, A.H. & ARONSON, A.J. — Silent diffuse lupus nephritis: Long term follow-up, *Am. Kidney Dis.* 2 (Suppl. 1):188, 1982.
36. LLOYD, W. & SCHUR, P.H. — Immune complexes, complement and α -DNA in exacerbations of systemic lupus erythematosus, *Medicine* 60:208, 1981.

37. MANU, P. — Serial probability analysis of the 1982 revised criteria for the classification of SLE, *N. Engl. J. Med.* 309:1460, 1983.
38. NISHIDA, S.K. — Caracterização imunológica de imunocomplexos circulantes em pacientes com lupus eritematoso sistêmico, Tese de Mestrado pela Escola Paulista de Medicina, 1986.
39. PIRANI, C.L. & OLESNICKY, L. — Role of electronmicroscopy in the classification of lupus nephritis, *Am. J. Kidney Dis.* 2 (Suppl. 1):150, 1982.
40. POLLAK, V.E. & DOSEKUN, A.K. — Evaluation of treatment in lupus nephritis: effects of prednisone, *Am. J. Kidney Dis.* 2:170, 1982.
41. POLLAK, V.E., PIRANI, C.L. & KARK, R.M. — Effect of large doses of prednisone on the renal lesions and life span of patients with glomerulonephritis, *J. Lab. Clin. Med.* 57:495, 1961.
42. POLLAK, V.E., PIRANI, C.L. & SCHWARTZ, F.D. — The natural history of the renal manifestations of systemic lupus erythematosus, *J. Lab. Clin. Med.* 63:537, 1964.
43. PONTICELLI, C., ZUCHELLI, P., MOCIONI, G., CAGNOLLI, L., BANFI, G. & PASQUALI, S. — Long term prognosis in lupus nephritis, *Clin. Nephrol.* 28:263, 1987.
44. REICHLIN, M. — Diagnosis, criteria and serology. In Schur, P.H.: *The clinical management of systemic lupus erythematosus*, New York, Grune & Stratton, 1983, p. 49.
45. RIBEIRO-ALVES, M.A.V.F., SALGADO, N., FARIA, J.B.L., NISHIDA, S.K., NAGAO, A.T., KAWAGUTI, C., RAMOS, O.L. & PEREIRA, A.B. — Imune complexos circulantes e perfil de complemento no acompanhamento de pacientes portadores de Les, Anais do XII Congresso Brasileiro de Nefrologia, Salvador, Soc. Bras. Nefrologia, 1984.
46. ROTHFIELD, N.F. — Renal disease. In Schur, P.H.: *The clinical management of systemic lupus erythematosus*, New York, Grune & Stratton, 1983.
47. SCHWARTZ, M.M., KAWALA, K.S., CORWIN, H.L. & LEWIS, E.J. — The prognostic of segmental glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus, *Kidney Int.* 32:274, 1987.
48. SCHWARTZ, M.M., KAWALA, K., ROBERTS, J.L., HUMES, C. & LEWIS, E.J. — Clinical and pathologic features of membranous glomerulonephritis of systemic lupus erythematosus, *Am. J. Nephrol.* 4:301, 1984.
49. SCHUR, P.H. — Complement in lupus, *Clin. Rheum. Dis.* 1:519, 1974.
50. SCHUR, P.H. & SANDSON, I. — Immunologic factors and clinical activity in systemic lupus erythematosus, *N. Engl. J. Med.* 278:533, 1968.
51. STEINBERG, A.D., KALTREIDER, H.B., STAPLES, P.J., GOETZL, E.J., TALAL, N. & DECKER, J.L. — Cyclophosphamide in lupus nephritis: a controlled trial, *Ann. Intern. Med.* 75:923, 1974.
52. STEINBERG, A.D. — The treatment of lupus nephritis, *Kidney Int.* 30:769, 1986.
53. STROBER, S., FIELD, E., HOPPE, R.T., KOTZIN, B.L., SHEMESH, O., ENGELMAN, E., ROSS, J.C. & MYERS, B.D. — Treatment of intractable lupus nephritis with total lymphoid irradiation, *Ann. Intern. Med.* 102:450, 1985.
54. SZTEJNBOK, M., STEWART, A., DIAMOND, H. & KAPLAN, D. — Azathioprine in the treatment of systemic lupus erythematosus. A controlled study, *Arthritis Rheum.* 14:639, 1971.
55. TAN, E.M. — Autoantibodies to nuclear antigens (ANA). Their immunobiology and medicine, *Adv. Immunol.* 33:167, 1982.
56. TAN, E.M., COHEN, A.S. & FRIES, J.F. — The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum.* 25:1271, 1982.
57. THEOFILOPOULOS, A.N. & DIXON, F.J. — The biology and detection of immune complexes *Adv. Immunol.* 28:89, 1979.
58. UROWITZ, M.B. & GLADMAN, D. — Late mortality in SLE "The price we pay for control", *J. Rheumatol.* 7:412, 1980.
59. WALLACE, D.J., PODELL, T.E., WEINER, J.M., COX, M.B., KLINENBERG, J.R., FOROUZESH, S. & DUBOIS, E.L. — Lupus nephritis: experience with 230 patients in a private practice from 1950 to 1980, *Am. J. Med.* 72:209, 1982.
60. WALLACE, D.J., PODELL, T., WEINER, J., KLINENBERG, J.R., FOROUZESH, S. & DUBOIS, E.L. — Systemic lupus erythematosus - survival pattern, *JAMA* 245:934, 1981.
61. WHITING O'KEEFE, Q., RICCARDI, P.J., HENKE, J.E., SHEARN, M.A., HOPPER, J. & EPSTEIN, W.V. — Recognition of information in renal biopsies of patients with lupus nephritis, *Ann. Intern. Med.* 96:723, 1982.

NEFROPATIA ASSOCIADA À ESQUISTOSSOMOSE

Edilson Brito

INTRODUÇÃO

A associação de doença renal e esquistossomose mansônica, há mais de duas décadas, era considerada simples coincidência, visto que em hospitais gerais de áreas endêmicas a maioria dos pacientes estava infectada por *S. mansoni*^{30, 31, 32}. Através de acumuladas observações, há substancial evidência experimental e humana demonstrando que os *Schistosomas* são potencialmente causadores de manifestações de doença renal, seja por glomerulopatias^{1, 15, 21, 34, 40}, seja por nefrite intersticial¹², além de alterações do trato urinário, particularmente pelo *S. haematobium*^{6, 21}. Considerando o objetivo deste capítulo, a nefropatia, no curso da esquistossomose, é de importância fundamental no diagnóstico diferencial em áreas endêmicas da esquistossomose. Assim, é difícil avaliar-se o potencial que representa a esquistossomose como causa de doença renal, em áreas onde a esquistossomose é endêmica, principalmente pelo fato de que, uma vez instalada a nefropatia, esta assume caráter de autonomia e progressão, independentemente de medidas terapêuticas, recidivando em rins transplantados²⁸.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Segundo dados da OMS¹⁷, a distribuição geográfica de nefropatias parece ser influenciada por doenças infecciosas e parasitárias, entre elas a infecção por *Schistosomas*, ocupando, depois da malária, o segundo lugar como problema maior de saúde pública em áreas tropicais e subtropicais¹⁹. Envolvendo 74 países, nestas áreas endêmicas, cerca de 600 milhões de pessoas convivem com os *Schistosomas* das espécies *mansoni*, *japonicum*, *haematobium* e *intercalatum*, das quais 200 milhões estão infectadas, particularmente pelo *S. mansoni*, distribuídas através de 50 países, entre os quais o Brasil. Em nosso meio, a prevalência de infecção por *S. mansoni*, em área endêmica, é de 69,8% baseada na excreção de ovos nas fezes^{7, 29}.

A despeito de ampla variação de infecção em formas clínicas, sem haver correlação com a intensidade de infecção, a frequência destas formas clínicas está assim distribuída: só infecção — 61%, forma hepatointestinal — 32%, e forma hepatoesplênica — 7%³⁵. Apesar da proteinúria não guardar relação com a intensidade de infecção²⁹, doença renal é mais frequentemente observada na forma hepatoesplênica.

Em áreas endêmicas, a prevalência média de proteinúria é de 6% e atinge 14% nas formas hepatointestinal e hepatoesplênica. É de interesse observar que é dinâmica a população de pacientes infectados em diferentes formas clínicas, e estudos evolutivos, acompanhados por 10 anos, mostram que, apesar de numa mesma área endêmica haver redução da prevalência de infecção, as formas clínicas mantêm-se proporcionalmente estáveis e são acrescidas de novos casos, elevando o número de potenciais nefropatas^{4, 5}.

Alguns estudos retrospectivos³⁰ e prospectivos^{10, 40, 41} têm delineado a prevalência do envolvimento renal na esquistossomose mansônica, distribuída assim: observação clínica 15%, biópsia renal 21,2%, autópsia 12% (Tabela 21.1). Contudo, a prevalência real do envolvimento renal não pode ser claramente definida por esses estudos, visto que pacientes assintomáticos podem ser portadores de glomerulopatia¹⁰.

De importância também, nestas áreas endêmicas, deve ser utilizado um criterioso diagnóstico diferencial a excluir outras possíveis etiologias para as manifestações renais tais como infecções por estreptococos virais, sífilis, malária, lúpus eritematoso sistêmico, etc.

Tabela 21.1 — Prevalência do envolvimento renal na esquistossomose mansônica hepatoesplênica.

Tipo de observação	Prevalência %
Clínica	15,0
Biópsia renal	21,2
Autópsia	12,0

ASPECTOS CLÍNICOS

A maioria dos pacientes são provenientes de área endêmica de esquistossomose ou nela viveram por algum tempo, geralmente adultos jovens, predominando homens, em que, através do parasitológico de fezes, da biópsia retal ou hepática, mostram ovos de *S. mansoni*. Ao exame físico se apresentam edemaciados, com proeminente lobo esquerdo do fígado, na maioria das vezes com esplenomegalia.

Um pequeno grupo de pacientes com esquistossomose mansônica, sem nenhuma manifestação de doença renal a não ser vestígios de proteínas ou detectada através de microproteinúria, já pode apresentar lesões glomerulares definidas ou incipientes através de biópsia renal em 16,2% dos casos. Neste grupo de pacientes, os parâmetros clínicos mais sensíveis seriam, além da microproteinúria, a determinação do complemento sérico³³ e a seletividade de proteínas urinárias^{40, 41}.

Dos pacientes portadores de nefropatia, a proteinúria isolada, detectada por vezes numa avaliação de rotina, está presente em 17,4%. A manifestação clínica principal, entretanto, é a síndrome nefrótica ocorrendo em 64,3%, hipertensão arterial em 11,9% e somente 6,4% dos pacientes apresentam-se com insuficiência renal crônica (Tabela 21.2). Além das anormalidades do sedimento urinário com proteinúria, cilindúria, hematúria microscópica, outras estão presentes e incluem presença de lipoproteínas, alfa-2 macroglobulina, IgM e frações de IgG e IgA. As globulinas séricas estão aumentadas, a albumina baixa e em um terço dos casos é normal o colesterol. Apesar de variável a proteinúria, comumente discreta a vestígios, não é significativa e muitas vezes não atinge 3g/24h, mesmo naqueles pacientes em franca síndrome nefrótica.

Tabela 21.2 — Manifestações clínicas principais de nefropatia em 109 pacientes com esquistossomose mansônica.

	Nº de casos	%
Proteinúria	19	17,4
Síndrome nefrótica	70	64,3
Hipertensão arterial	13	11,9
Insuficiência renal crônica	7	6,4
Total	109	100,0

A lenta progressão e deterioração para insuficiência renal crônica ocorrerá de 2 a 22 anos, de modo inexorável e caracteristicamente pela indiferença a esquemas terapêuticos diversos¹⁸. Assim, num grupo de 43 pacientes tratados com corticosteróides, ciclofosfamida, isolados ou associados a drogas esquistossomicidas (oximiquine ou hicantone), em 16 não houve qualquer melhora clínica ou laboratorial independente do tipo de lesão glomerular. A possibi-

lidade de transplante renal nestes pacientes não tem sido animadora diante de recidiva no enxerto²⁸.

A constatação de lesões incipientes e subclínicas, em alguns pacientes, oferece perspectivas de que nesta fase é possível que, com o uso de drogas habituais no tratamento de doenças renais ou associadas a drogas esquistossomicidas, possam ser bloqueados os mecanismos que a perpetuam ou que mesmo se transformem em outro tipo de glomerulopatia.

ASPECTOS IMUNOPATOLÓGICOS

Alterações glomerulares ocorrem em pacientes esquistossomóticos (Tabela 21.3), principalmente hepatoesplênicos e em hepatointestinais, e são mais frequentes e intensas naqueles com doença renal clinicamente manifesta. Naqueles hepatoesplênicos, sem evidência de doença renal (Tabela 21.4), biopsiados durante esplenectomia, observou-se, num grupo de 21 pacientes, a presença em um terço deles de glomerulonefrite proliferativa mesangial em quatro glomerulonefrite proliferativa focal; glomerulonefrite membranoproliferativa e esclerose glomerular focal, uma em cada. O acompanhamento destes pacientes, após quatro a sete anos, através de rebiópsia, mostrou que dois terços deles tinham alterações histopatológicas mínimas e em cinco houve evolução a esclerose glomerular focal. Dos quatro pacientes com glomerulonefrite proliferativa mesangial, três evoluíram para glomerulonefrite membranoproliferativa. Assim, dos 14 pacientes assintomáticos, 10 evoluíram para algum tipo de glomerulopatia e passaram a apresentar síndrome nefrótica em oito, e dois somente proteinúria.

Num grupo de 109 pacientes com manifestação clínica de doença renal, a maioria hepatoesplênicos, observou-se uma variedade de glomerulopatias, desde glomerulonefrite proliferativa focal, até glomerulonefrite proliferativa mesangial, sendo mais frequente a glomerulonefrite membranoproliferativa, ocorrendo em 49,3%, e esclerose glomerular focal em 23,9%. Outras lesões glomerulares menos frequentes foram: glomerulonefrite rapidamente progressiva e glomerulonefrite membranosa.

Caracteristicamente, em toda glomerulopatia associada à esquistossomose mansônica, o mesângio é hiperativo, notando-se exuberância de proliferação de células mesangiais e de matriz mesangial, podendo ser vista até na glomerulonefrite membranosa, onde habitualmente o mesângio está discretamente expandido, como nas formas idiopáticas.

No tipo mais frequente, a glomerulonefrite membranoproliferativa (Fig 21.1), há, além de proliferação de células mesangiais e de matriz, a penetração na luz capilar e no espaço subendotelial, dobrando a alça capilar e transformando-a, assim, em malhas de material fibrilar, com apagamento da luz capilar, dando uma aparência esponjosa ao contorno dos lóbulos. Entre os tipos de glomerulonefrite membranoproliferativa, o tipo I é o mais fre-

Tabela 21.3 — Tipos de nefropatia em 130 biópsias renais de pacientes com esquistossomose mansônica.

Tipo de nefropatia	Nº de casos	%	Com nefropatia	Sem nefropatia
Alterações histopatológicas mínimas	18	13,8	4	14
GN proliferativa focal	3	2,3	2	1
GN proliferativa mesangial	7	5,3	3	4
GN proliferativa progressiva	3	2,3	3	
GN membranoproliferativa	64	49,3	63	1
Esclerose glomerular focal	31	23,9	30	1
GN membranosa	2	1,5	2	
Amiloidose	1	0,8	1	
Estágio final da doença renal	1	0,8	1	
Total	130	100,0	109	21

Tabela 21.4 — Evolução da glomerulopatia esquistossomótica (HEME) assintomática* (acompanhamento de 21 pacientes).

Observação inicial		Rebiópsia (4 a 7 anos)		
Nº de casos	Histopatologia	Nº de casos	Histopatologia	Quadro clínico
14	Alterações histopatológicas mínimas	4	Alterações histopatológicas mínimas	Assintomático
		5	Esclerose glomerular focal	Síndrome nefrótica
		5	(Sem rebiópsia)	Sem informação
4	GN proliferativa mesangial	3	GN membranoproliferativa	Síndrome nefrótica
		1	GN proliferativa mesangial	Proteinúria
1	GN proliferativa focal	1	GN proliferativa focal	Proteinúria
1	Esclerose glomerular focal	1	Esclerose glomerular focal	Síndrome nefrótica
1	GN membranoproliferativa	1	GN membranoproliferativa	Síndrome nefrótica
21		21		

* Complemento sérico baixo em oito pacientes.

quente, ocorrendo em 80% dos casos, em segundo lugar o tipo II, em 20%. Em nossa casuística, nenhum caso, tipo III foi observado.

Na esclerose glomerular focal (Fig. 21.2), além da distorção segmentar dos lóbulos, cujo mesângio é irregularmente proliferado, observa-se uma matriz esclerótica na periferia dos lóbulos, onde há colapso de alças que se fusionam e aderem à capsula de Bowman. São vistos também, com menor frequência, depósitos hipo-hialinos e células espumosas nas alças de capilares colapsadas e aderidas à cápsula. Infiltrado inflamatório intersticial multifocal é comum observar-se nas vizinhanças do glomérulo com esta lesão, principalmente na área do ponto de aderência capsular. Focos de atrofia tubular multifocal são mais frequentes que as lesões características e por vezes podem, na ausência desta, predizer a existência de lesões de esclerose segmentar, confirmadas no recorte da mesma biópsia e em rebiópsia.

Na glomerulonefrite membranosa associada à esquistossomose, é peculiar a proliferação mesangial, em distribuição segmentar, presente em até 15% dos glomérulos, ao lado de "spikes" característicos, distribuídos variavelmente ao longo de alças capilares.

Na observação por imunofluorescência das glomerulopatias (Tabela 21.5), a composição dos depósitos granulares revela uma predominância de IgM, em menor intensidade IgG, β_2C (C_3), raramente fibrina e IgA, distribuídos no mesângio e nas alças capilares, a depender do tipo de glomerulopatia, demonstrados com maior clareza através de microscopia eletrônica. São raros e discretos os depósitos vistos fora do glomérulo, seja em distribuição intersticial, perivascular e peritubular.

A presença de depósito amilóide, como observado experimentalmente e em casos humanos da literatura egípcia³⁴, não foi detectada na pesquisa pelo vermelho-congo, em nenhum caso de 86 biópsias renais de pacientes com nefropatia e esquistossomose. De modo similar, especulou-se, há algum tempo, que a antigenemia HBs poderá influenciar o padrão histológico de glomerulopatia no curso da esquistossomose, tal como observado no curso de hepatite crônica ativa. Em 14 biópsias renais de pacientes portadores de esquistossomose e nefropatia, cinco deles com antigenemia HBs positiva, foi negativa a pesquisa de anticorpo anti-HBs nas lesões glomerulares.

Figura 21.1 — Glomerulonefrite membranoproliferativa: hiperplasia mesangial e desdobramento da membrana basal glomerular (PAS 400 x). Depósitos granulares em alças e mesângio. Anti-soro humano fluoresceinizado para IgM (400 x).

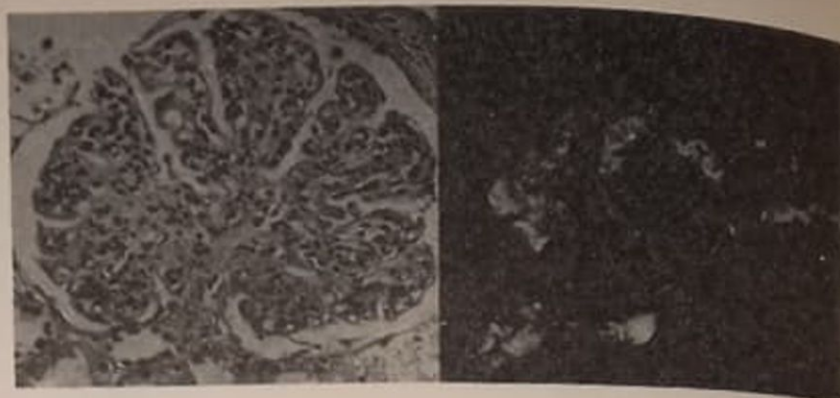


Figura 21.2 — Esclerose glomerular focal: proliferação, esclerose mesangial e aderência capsular. Depósitos lipó-hialinos (PAS 400 x). Padrão granular. Anti-soro humano fluoresceinizado para IgM (400 x).

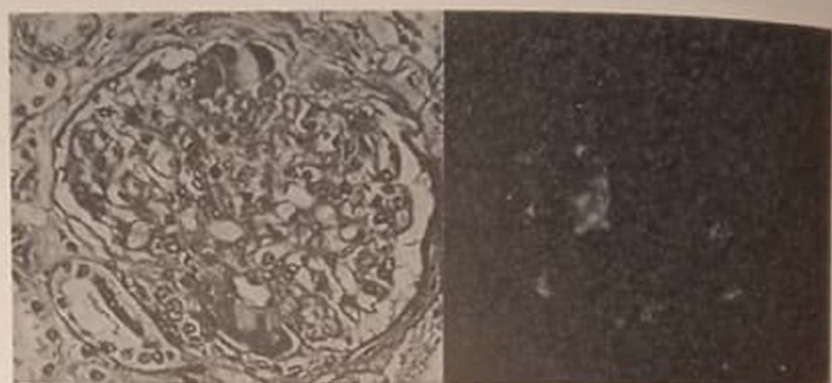


Tabela 21.5 — Nefropatia da esquistossomose mansônica. Achados de imunofluorescência em 60 casos.

Tipo de nefropatia	Nº de casos	Intensidade de depósitos glomerulares					Fibrina
		IgG	IgM	IgA	IgE	β_2C	
GN proliferativa mesangial	3	+/++	++	-	-	+	-
GN membranoproliferativa	34	+++	++++	+	-	+++	TR/+
GN membranosa	2	++	+++	-	-	++	-
Esclerose glomerular focal	21	++	++	+	-	++	TR/+

De modo geral, na nefropatia associada à esquistossomose, é comum observar-se relativa preservação do interstício, túbulos e vasos. Só, raramente, alterações intersticiais já estão presentes em nefropatias com alguns anos de evolução ou que mostram atividade, como naquelas em que há crescente ou na presença de intensas lesões vasculares. Nestas condições, ocorre infiltrado intersticial de mononucleares, em focos ou dispersos, isoladamente ou em área de fibrose. Predominam, neste infiltrado, linfócitos e macrófagos, sendo rara a presença de plasmócitos. Acúmulos de células espumosas é excepcional, mesmo naqueles casos com hipocomplementemia persistente⁴¹.

Os achados de nefrite intersticial, entretanto, são proeminentes naqueles pacientes que, além da esquistossomose, são portadores de salmonelose septicêmica prolongada. Nestes, os mesmos tipos de

glomerulopatias ocorrem, geralmente ativas ou progressivas, sugerindo-se que, nesta condição, há uma superposição de lesões intersticiais, decorrentes da infecção por salmonela, sobre as lesões prévias da esquistossomose¹³.

ASPECTOS EXPERIMENTAIS

Os modelos experimentais de nefropatias por *Schistosomas*, são variados e explicam a diversidade de lesões dependendo da espécie animal, tempo e dose de infecção^{3,14,25}. Há, contudo, uma similaridade entre as lesões do animal e do homem, embora difiram em intensidade, a depender da espécie animal e espécie de *Schistosoma*^{12,44,45,46}. De modo geral, para que se obtenha lesões intensas no animal, é necessário maior tempo e dose de infecção. Contu-

do, um denominador comum nestes modelos experimentais é a detecção de imunoglobulinas, complemento e, em alguns, a presença de antígenos específicos do *Schistosoma*, sugerindo que a glomerulopatia é mediada por complexos imunes, o que se correlaciona com a determinação de complexos imunes circulantes nesses animais.

Na reprodução experimental pelo *S. mansoni*, utilizando-se pequenos animais como camundongos, hamsters e com pequenas doses de infecção, 100 a 200 cercárias, obtêm-se, em cerca dos 50% dos animais, discretas lesões de proliferação mesangial, sendo estas mais evidentes quando há bloqueio parcial da circulação porta⁴⁸. Nestas lesões glomerulares detecta-se IgG, IgM, C₃^{23,39,48} e eventualmente antígenos do verme^{39,48}. Utilizando-se animais maiores, como macaco *Cebus apella*¹², *Papio cynocephalus*⁹ e *Papio anubis*²⁶, e com maior dose de infecção, 500 a 5.000 cercárias, reproduz-se lesões mais intensas que variam de glomerulonefrite proliferativa mesangial, proliferativa focal a glomerulonefrite membranoproliferativa^{25,26}. Do mesmo modo, nestes animais, demonstra-se a presença de imunoglobulinas, C₃, e de antígeno do verme, por vezes sucedendo a deposição de imunoglobulinas, sugerindo a formação *in locus* de complexo²⁶. Comparativamente, no modelo experimental por *S. japonicum*, são raras as lesões descritas em pequenos animais e são intensas quando é utilizado coelho^{27,45}, chimpanzé⁴⁶ e *Macaca fascicularis*⁴⁴, obtendo-se, nestes, glomerulonefrite proliferativa mesangial, proliferativa focal e glomerulonefrite membranoproliferativa, cuja imunofluorescência revela conter IgG, IgM, C₃, raramente IgA, sem demonstração de antígenos nas lesões.

ASPECTOS PATOGENÉTICOS

A caracterização de um complexo imune, como demonstrado na circulação e nos tecidos, em animais e no homem, contendo imunoglobulinas e complemento, identifica a nefropatia da esquistossomose como tipo complexo imune^{10,20,41}. A atividade biológica do complexo e a especificidade de seus componentes requerem apreciação. O complexo circulante, como demonstrado no animal^{8,16,43} e no homem^{11,45}, não guarda relação com a atividade da nefropatia, podendo detectar-se níveis elevados de complexo na ausência de doença renal.

A participação de predominante IgM não traduz agressão glomerular aguda, como parece peculiar em outras nefropatias parasitárias, por exemplo na malária. A presença de IgA, embora escassa, sugere participação de material antigênico do trato digestivo do verme. De modo similar, a pouca participação de IgE nos complexos relaciona-se à fraca atividade de indução ao aumento de permeabilidade. Somente em poucas situações tem-se demonstrado variável participação do complemento, seja por via alternada ou clássica, embora experimentalmente a via clássica seja constante.

Tentativas de demonstrar antígeno(s) do *Schistosoma* nas lesões glomerulares têm sido viáveis. Em poucas ocasiões, imunoglobulinas extraídas dos complexos de lesões glomerulares mostraram específica atividade contra antígenos do verme.

O primeiro antígeno implicado na gênese do complexo foi um polissacarídeo de 100.000 daltons, presente no revestimento epitelial do trato digestivo do verme adulto, o qual já é identificado no esôfago da cercária, ceco do esquistossômulo e trato digestivo do verme adulto^{2,37,38}. Tal antígeno foi detectado no soro e na urina de hamster e camundongo, também presente no regurgitado do verme, e experimentalmente no citoplasma de células de Kupfer^{47,48}. Este fato sugere que o sistema fagocítico mononuclear hepático participa na limpeza do material antigênico drenado pelo sistema porta e por isto, quando há bloqueio deste, há maior oferta de material antigênico, o que poderá explicar a maior frequência de glomerulopatias em hepatoesplênicos.

A especificidade do antígeno tem sido demonstrada em lesões glomerulares no homem^{24,36} e em animais³⁹. Assim, globulinas humanas extraídas de glomerulonefrite membranoproliferativa e esclerose glomerular focal se fixaram na cutícula e na mucosa digestiva do verme adulto⁴⁶. Baseando-se em observações experimentais, Houba²⁶ sugere que o antígeno pode fixar-se primeiro à membrana basal e mesângio, com posterior deposição de imunoglobulinas.

Além desse antígeno, um outro polissacarídeo de 30.000 daltons, com pouca atividade imunogênica, tem sido implicado na patogênese de lesões glomerulares humana e relacionado ao antígeno M detectado na urina de pacientes. Outros antígenos metabólitos e somáticos têm sido implicados. O tegumento e a cutícula do verme adulto mostraram-se específicos a anticorpos anti-*Schistosoma*⁴². Por outro lado, em hamsters infectados por *S. mansoni*²² demonstrou-se a presença de DNA e de anti-DNA circulantes, sugerindo a formação de auto-anticorpos e complexos imunes, tal como ocorre nesta condição que, na nefropatia da esquistossomose, há um espectro de glomerulopatias, cujas variáveis patogênicas são atribuídas à complexidade do agregado imune.

Os autores agradecem ao Sr. Cláudio Silva Machado pelo trabalho de digitação e processamento de dados e ao Sr. Edson Motta Boente, pela datilografia do texto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDRADE, Z.A., ANDRADE, S.G. & SADIGURSKY, M. — Renal changes in patients with hepatosplenic schistosomiasis, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 20:77, 1971.
2. ANDRADE, Z.A. & SADIGURSKY, M. — Immunofluorescence study of schistosome structure which share determinants with circulating schistosome antigens, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 72:316, 1978.

3. ANDRADE, Z.A. & SUSIN, M. — Renal changes in mice infected with *Schistosoma mansoni*, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 23:400, 1974.
4. BARBOSA, F.S. — Epidemiologia, Chapter 3, In Cunha, A.S.: *Esquistossomose mansoni*, São Paulo, Sarvier, 1970, p.31.
5. BARRETO, M. & LOUREIRO, S. — The effect of *Schistosoma mansoni* infection on child morbidity in the State of Bahia, Brasil, *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* 26(4): 230, 1985.
6. BEAUFILS, H., LEBON, P., AMIOL, M. & DARUS, M. — Glomerular lesions in patients with *Schistosoma haematobium* infection, *Trop. Geogr. Med.* 30:183, 1978.
7. BINA, J.C., ANDRADE, Z.A., DIETRE, R. & PRATA, A. — A field study of proteinuria in individuals infected with *Schistosoma mansoni*, *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* 18(1): 710, 1985.
8. BERGGREN, W.L. & WELLER, T.H. — Immunoelectrophoretic demonstration of specific circulating antigen in animals infected with *Schistosoma mansoni*, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 16:606, 1967.
9. BRACK, M., McPHAIL, J.J., DAMIAN, R.T. & KALTER, S.S. — Glomerular lesions in "normal" and *Schistosoma mansoni* infected baboons (*Papio cynocephalus*), *J. Med. Primatol.* 1:363, 1972.
10. BRITO, E.G.V. — Patologia renal da esquistossomose mansônica hepatoesplênica. Um estudo em material de biópsias renais, Tese, Faculdade Medicina da Universidade Federal da Bahia, Salvador, 1973.
11. BRITO, E., SANTORO, F., ROCHA, H., DUTRA, M. & CAPRON, A. — Immune complexes in schistosomiasis. VI — Circulating immune-complexes in patients with and without nephropathy, *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* 21:115, 1979.
12. BRITO, T., GUNJI, J., CAMARGO, M.E., CARAVOLO, A. & SILVA, L.C. — Glomerular lesions in experimental infections of *Schistosoma mansoni* *Cebus apella* monkeys, *Bull. WHO* 45:419, 1971.
13. CARVALHO FILHO, E., BRITO, E., GUSMÃO, E., TEIXEIRA, R.S. & ROCHA, H. — Lesões renais na salmonelose septicêmica prolongada, *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 11:175, 1978.
14. CAVALLO, T., GALVANEK, E.G., WARD, P.A. & von LICHTENBERG — The nephropathy of experimental hepatoesplenic schistosomiasis, *Am. J. Pathol.* 76:443, 1974.
15. CHUNG, K.S. & HARRIES, A.D. — *Schistosoma haematobium* infection and proteinuria (Letter), *Lancet* 2:582, 1983.
16. DEELDER, A.M., Klappe, H.T.M., AARDWEG, J.M.J. & MEERBEKE, E.H.E.M. — *Schistosoma mansoni*: demonstration of two circulating antigens in infected hamsters, *Exp. Parasitol.* 40:189, 1976.
17. DOUMENGE, J.P. & MOTT, K.E. — Global distribution of schistosomiasis, *World Health Stat. Q.* 37:186, 1984.
18. DUTRA, M., CARVALHO FILHO, E.M., GUSMÃO, E., QUEIROZ, F.P., BRITO, E. & ROCHA, H. — Tratamento de glomerulopatia da esquistossomose mansônica: efeito de corticosteróides, ciclofosfamida e esquistossomicidas, *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* 21:63, 1978.
19. EDITORIAL — The nephrotic syndrome in the tropics, *Lancet* 2:461, 1980.
20. FALCÃO, H.A. & GOULD, D.B. — Immune complex nephropathy in schistosomiasis, *Ann. Intern. Med.* 83:148, 1975.
21. GELFAND, M. — A possible relationship between the nephrotic syndrome and urinary schistosomiasis, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 57:191, 1963.
22. HILLYER, G.V. — *Schistosoma* desoxyribonucleic acid (DNA), antibodies to DNA in schistosoma infection, and their possible role in renal pathology, *Bol. Asoc. Med. PR.* 65:1, 1973.
23. HILLYER, G.V. & LEWEST, R.M. — Studies on renal pathology in hamster infected with *Schistosoma mansoni* a *S. japonicum*, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 23:404, 1974.
24. HOSHINO-SHIMIZU, S., BRITO, T., KANAMURA, H.Y., CANTO, A.L., SILVA, A.O., CAMPOS, A.R., PENNA, D.O. & SILVA, L.C. — Human schistosomiasis: *Schistosoma mansoni* antigen detection in renal glomeruli, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 70:492, 1976.
25. HOUBA, V. — Experimental renal disease due to schistosomiasis, *Kidney Int.* 16:30, 1979.
26. HOUBA, V., STURROCK, R.F. & BUTTERWORTH, A.E. — Kidney lesions in baboons infected with *S. mansoni*, *Clin. Exp. Immunol.* 30:439, 1977.
27. JONES, C.F., RACHFORD, F.W., OZOL, M.A. & LEWERT, R.M. — *S. japonicum* of circulating immunocomplexes, serum C_{1q} and C₃ and their relationship to renal pathology and hepatic fibrosis in rabbits, *Exp. Parasitol.* 42:221, 1977.
28. HEFTY, T.K. & McCOKKELL, S.F. — Schistosomiasis and renal transplantation, *J. Urol.* 135:1163, 1986.
29. LEHMAN Jr., J.S., MOTT, K.E., de SOUZA, C.A.M., LEBORREIRO, O. & MUNIZ, T.M. — The association of schistosomiasis mansoni and proteinuria in an endemic area, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 24:616, 1975.
30. LIMA, R.R., BRITO, E. & ROCHA, H. — Glomerulonefrite crônica associada a esplenomegalia esquistossomótica, *Gaz. Med. Bahia* 69:43, 1969.
31. LOPES, M. — Aspectos renais da síndrome hepatoesplênica da esquistossomose mansônica, Tese, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 1964.
32. MACHADO, E. — Proteinúria na esquistossomose mansônica hiperesplênica (estudo eletroforético da urina e do soro sanguíneo), Tese, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 1965.
33. MARTINELLI, R., BRITO, E. & ROCHA, H. — Value of B1c/1A globulin serum levels as an early index of glomerular involvement in *Schistosoma mansoni* infection, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 29:882, 1980.
34. MGAWA, S.A. — Schistosomal nephrotic syndrome, *Trop. Doct.* 11:187, 1981.
35. MOURA, J.R., CONCEIÇÃO, M.J. & PEREIRA, J.B. — Morbidade da Esquistossomose mansônica no Brasil. III. Estudo evolutivo em uma área endêmica no período de 10 anos, *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 79:447, 1984.
36. MORIEARTY, P.L. & BRITO, E. — Elution of renal antischistosome antibodies in human schistosomiasis mansoni, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 26:717, 1977.
37. NASH, T.E. — Localization of schistosome antigen in *Schistosoma mansoni*, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 23:1085, 1974.
38. NASH, T.E., PRESCOTT, B. & NEVA, F.A. — The characteristic of a circulating antigen in schistosomiasis, *J. Immunol.* 112:1500, 1974.
39. NATALI, P.G. & CIOLI, D. — Immune complex nephritis in *Schistosoma mansoni* infected mice, *Eur. J. Immunol.* 6:359, 1976.
40. QUEIROZ, F.P., BRITO, E., MARTINELLI, R. & ROCHA, H. — Nephrotic syndrome in patients with *Schistosoma mansoni* infections, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 22:622, 1973.

41. ROCHA, H., CRUZ, T., BRITO, E. & SUSIN, M. — Renal involvement in patients with hepatosplenic schistosomiasis *mansoni*, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 25:108, 1976.
42. SADUN, E.H., SCHOENBECHLER, J. & BENTZ, M. — Multiple antibody response to *Schistosoma mansoni* infections: Antigenic constituents in eggs, cercariae, and adults (excretions and secretions) determined by flocculation reactions, cross absorption and double diffusion studies, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 14:977, 1965.
43. SMITH, M.D., VERROUST, P.J., MOREI-ROGER, L., GENITEAN, M. & COULAND, J.P. — A study of the presence of circulating immune-complexes in schistosomiasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 71:343, 1977.
44. TADA, T., KONDO, Y.M., OKUMURA, K., SANO, M. & YOKOGAWA, M. — *Schistosoma japonicum*: Immunopathology of nephritis in *Macaca fascicularis*, *Exp. Parasitol.* 38:291, 1975.
45. von LICHTENBERG, F., SADUN, E.H. & BRUCE, J.I. — Renal lesion in *Schistosoma japonicum* infected rabbits, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 66:505, 1972.
46. von LICHTENBERG, F., SADUN, E.H., CHEEVER, A.W., ERICKSON, D.G., JOHNSON, A.J. & BOYCE, H.W. — Experimental infection with *Schistosoma japonicum* in chimpanzees: Parasitologic, clinical, serologic and pathological observations, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 20:850, 1971.
47. Van MARCK, E. — Presence of the circulating polysaccharide antigen in the liver of mice infected with *Schistosoma mansoni*, *Ann. Soc. Belg. Med. Trop.* 55:373, 1975.
48. Van MARCK, E., DEELDER, A.M. & GIGASE, P.I.J. — Effect of partial porta vein ligation on immune glomerular deposits in *Schistosoma mansoni* infected mice, *Br. J. Exp. Pathol.* 58:412, 1977.

O RIM NO REFLUXO VESICoureTERAL

Noemia Perli Goldraich
Isidoro Henrique Goldraich

INTRODUÇÃO

Nefropatia do refluxo (NR) é o conjunto de lesões renais dependentes de refluxo vesicoureteral primário (RVUP), semelhantes em distribuição e intensidade àquelas descritas como as de pielonefrite crônica. Ela é definida *in vivo* por suas características radiológicas. O rim apresenta-se reduzido de tamanho e, mesmo nos casos bilaterais, o comprometimento é sempre assimétrico.

A denominação de NR foi proposta pela primeira vez por Heale e cols.⁵⁵, em 1972, mas é a publicação do trabalho de Bailey⁷, em 1973, que marca a independência desta entidade do grupo das pielonefrites crônicas.

Poucas patologias nefrológicas têm se prestado a tantas confusões como a pielonefrite crônica. A primeira referência que aparece na literatura reconhecendo o rim pielonefrítico como uma entidade foi feita, em 1882, por Wagner¹⁴¹, que descreveu cinco casos associados a estenose de uretra, cistite e pielite crônica. Foi o trabalho de Löhlein⁸⁷ publicado em 1917, entretanto, que marcou o início dos modernos estudos da pielonefrite crônica. Ele relatou três casos em mulheres jovens que morreram em uremia, descrevendo o quadro clínico e histopatológico. Em 1933, Longcope e Winkenwerder⁹⁰, baseados em sua experiência de nove casos fatais em jovens do sexo feminino, chamam a atenção para a ausência de anormalidades urológicas óbvias, para a progressão de hiperazotemia e anemia sem sintomas sugestivos de doença no aparelho urinário e para a alta incidência de hipertensão arterial severa (HAS) na fase terminal. Em 1939 e em 1940, Weiss e Parker^{143,144} estabeleceram as características anátomo-patológicas da pielonefrite crônica, ao mesmo tempo em que mostraram a variabilidade de sua evolução clínica, destacando a importância de lesões vasculares induzidas pela infecção e sua relação com HAS.

RVUP é a passagem retrógrada de urina da bexiga para o ureter devido a um defeito congênito da junção ureterovesical. Este refluxo não se acompanha de outras anormalidades no trato urinário, tais como obstrução ao fluxo vesical, bexiga neurogênica e outras anomalias anatômicas de bexiga, processos inflamatórios que comprometem a junção ureterovesical, litíase vesical ou procedimentos realizados na junção ureterovesical e que alteram seu funcionamento normal. Refluxo vesicoureteral (RVU) secundário é o que se associa com estas alterações. Embora nem sempre a diferenciação entre RVU primário e secundário seja fácil, o reconhecimento destas duas formas é importante porque elas representam situações clínicas diversas.

A individualização do RVU como uma entidade não é recente. Ele foi demonstrado pela primeira vez, em 1903, em cães e coelhos, por Sampson¹¹⁵ e documentado radiologicamente, em 1916, por Kretschmer⁸⁰ em quatro crianças. Só em 1924, com a publicação de Bumpus²⁵, que encontrou RVU em 8,6% de 1.036 cistografias, é que o refluxo passou a ser considerado como uma entidade nosológica.

Em 1960, Hodson e Edwards⁶⁰, num trabalho que continua sendo a mais importante contribuição individual ao estudo deste tema, estabeleceram uma relação causal entre RVUP e a ocorrência de cicatrizes renais. Estes autores demonstraram a concomitância destes achados em 20 pacientes, oito dos quais sem história de infecção urinária (IU). Concluíram que RVUP era a principal causa das lesões presentes nos rins e observaram que as alterações podiam evoluir até a insuficiência renal crônica (IRC) na ausência de sintomas urinários e, algumas vezes, sem a presença de IU. Seguiram-se inúmeros trabalhos^{66,121,125} confirmando a descrição feita por Hodson e Edwards, tanto em adultos como em crianças. Vários investigadores^{59,111,124} observaram que as cicatrizes grosseiras típicas de pielonefrite crônica são um fenômeno próprio do período de crescimento rápido do rim quando ele é mais vulnerável aos efeitos do RVUP.

RVUP ocorre em 0,4 a 1,8% das crianças, sendo os valores mais baixos provavelmente os mais reais⁶. IU é, no momento, o marcador clínico mais importante para o diagnóstico de RVUP^{45,100,124} e parece ser também um fator essencial na gênese das cicatrizes renais em portadores desta anomalia.

É inquestionável, no momento, que RVUP produz alterações renais idênticas às da pielonefrite crônica. Há controvérsias, no entanto, quanto aos mecanismos através dos quais o rim é lesado.

NR é uma causa importante de HAS persistente^{55,65} e de IRC⁵². Em nossa experiência⁴⁵, NR é responsável por 30% dos casos de HAS severa e persistente (pressão diastólica igual ou superior a 120mmHg) e por 15% dos casos de IRC terminal em crianças de 0 a 15 anos.

ETIOPATOGENIA

REFLUXO INTRA-RENAL

Refluxo intra-renal, no contexto clínico, é a presença de contraste no interior do parênquima renal, que opacifica segmentos maiores ou menores durante a realização da uretrocistografia e que pode atingir até os glomérulos. Ele é relatado com uma frequência que varia entre 4,6 e 14,9% em crianças com RVUP com idades entre 0 e 16 anos^{22,38,110,112,138}. Goldraich³⁸ evidenciou refluxo intra-renal em 4,2% dos pacientes com RVUP com idade inferior a 6 anos. Quando se consideraram apenas os pacientes com RVUP severo, a prevalência de refluxo intra-renal, nesse mesmo grupo etário, foi de 12,5%.

Refluxo intra-renal foi identificado pela primeira vez, em 1965, por Brodeur e cols.²⁵ em cinco crianças com RVUP. Amar⁴ relatou refluxo intra-renal em oito pacientes com idades entre 2 e 59 anos. Sugeriu que este refluxo permitiria a entrada de bactérias nos túbulos e parênquima renais. Rolleston e cols.¹¹⁰ observaram que refluxo intra-renal ocorria, apenas, em crianças menores de 4 anos, quando havia RVUP moderado ou severo, e demonstraram que as cicatrizes se formavam em zonas onde previamente se havia evidenciado este refluxo. Bourne e cols.²² aventaram a possibilidade de haver um processo de maturação das papilas para explicar a raridade do refluxo intra-renal em pacientes maiores de 6 anos.

O miniporco é o único animal adequado para estudos em laboratório que possui rins multipapilares semelhantes aos do homem, sendo por isso o modelo de escolha para os trabalhos experimentais de RVUP. Ransley e Risdon^{101,102} descreveram dois tipos de papilas renais: simples e compostas. As simples são estruturas cônicas nas quais os ductos papilares se abrem obliquamente, de modo que, quando há um aumento de pressão, por um mecanismo tipo valvular, eles se fecham, não permitindo a ocorrência de refluxo intra-renal. Oitenta e oito por cento das papilas em crianças e 46% das dos miniporcocos são do tipo simples. As compostas resultam da fusão

de duas ou três papilas adjacentes. A área crivosa é achatada ou côncava, e os ductos papilares abrem-se formando ângulos retos, o que permite refluxo intra-renal franco, quando se atinge a pressão crítica. Tanto em miniporcocos como em crianças, as papilas compostas são encontradas nas regiões polares, onde as cicatrizes de NR são mais frequentes.

Estudos em humanos sugerem que um terço dos rins são totalmente imunes a refluxo intra-renal e dois terços são susceptíveis bilateralmente^{101,106}. Esta variação entre a completa imunidade e a susceptibilidade bilateral é responsável pelas diferentes apresentações morfológicas da NR¹⁰⁰.

Refluxo intra-renal, em miniporcocos jovens, depende primariamente do tipo de papila, é um fenômeno de "tudo ou nada" e apresenta um nível crítico de pressão para seu aparecimento^{61,102}.

INFECCÃO URINÁRIA

As evidências de que a combinação de RVUP e IU é necessária para o desenvolvimento de cicatrizes renais derivam tanto de estudos clínicos como experimentais^{19,28,32,103,105,121,125,130}. Pacientes com RVUP não associado a IU têm sido seguidos por períodos de até 23 anos, sem que se tenha demonstrado alguma deterioração na função renal ou alterações radiológicas¹¹⁶. Smellie e cols.¹²⁴ compararam sua própria experiência no acompanhamento de crianças com RVUP mantidas sob quimioterapia profilática continuada com a de Lenaghan e cols.⁸¹, que empregaram tratamento antimicrobiano intermitente. Esses autores mostraram que novas cicatrizes ocorreram em 21% dos 102 pacientes seguidos por períodos de 5 a 18 anos por Lenaghan e cols. e em apenas 1% das 75 crianças acompanhadas por eles por períodos de 7 a 15 anos.

Todos os relatos de novas cicatrizes ou progressão de cicatrizes^{32,65,124,127}, com exceção do de Rolleston e cols.¹¹⁰, enfatizam a necessidade da concomitância de IU para o aparecimento da lesão renal nesses pacientes com RVUP.

Demonstrou-se que a formação de novas cicatrizes, geralmente polares, está relacionada à ocorrência de IU e RVUP, especialmente nos cinco primeiros anos de vida, quando o rim é mais vulnerável ao efeito combinado destes dois fatores^{28,32,65,124}.

Ransley¹⁰⁰ desenvolveu a teoria do *big bang* para explicar o desenvolvimento das cicatrizes renais. De acordo com este autor, rins com papilas compostas possuem várias áreas submetidas a refluxo intra-renal, o que levaria ao desenvolvimento de NR já na primeira IU. Posteriormente, Ransley e Risdon¹⁰³ introduziram uma modificação na teoria do *big bang* para explicar a ocorrência de dano progressivo. Na versão original¹⁰⁰ todas as áreas vulneráveis a refluxo intra-renal seriam afetadas sincronicamente e completamente no primeiro episódio de IU. Esses autores documentaram, em cicatrizes extensas de miniporcocos que estiveram infectados por períodos superiores a uma semana, alterações em diferentes estágios

histológicos. Assim, uma série de *little bangs* pode ocorrer no curso de uma única IU. Se o processo é interrompido pela eliminação da infecção, algumas áreas permanecem vulneráveis a dano posterior. Uma nova infecção que se instale subsequentemente. Esses mesmos autores¹⁰³ demonstraram experimentalmente que quando se inicia precocemente o tratamento antimicrobiano (até uma semana após o começo da IU) é possível reverter as lesões renais e evitar, nesses rins, a formação de cicatrizes de NR. Trabalhos recentes^{34, 54} analisam o papel da infecção bacteriana e do processo inflamatório que ocorre no rim na gênese das cicatrizes de NR, estabelecendo uma base molecular para sua formação. Estes estudos sugerem que o processo inflamatório *per se* e não a multiplicação bacteriana é que é responsável pelo aparecimento destas cicatrizes. O influxo de polimorfonucleares, mais do que a imunidade celular ou humoral, parece mediar a instalação da lesão renal. Os polimorfonucleares que infiltram o tecido renal durante os episódios de pielonefrite aguda liberariam metabólitos que são tóxicos para o parênquima renal. Tanto a prevenção do influxo de polimorfonucleares no rim, através da colchicina ou da ciclofosfamida, como a inativação de seus metabólitos, através do uso de dapsona, resultam em prevenção de dano tecidual e de cicatrizes renais. Entretanto, a antibioticoterapia precoce persiste com a medida profilática mais eficaz, já que evita tanto a multiplicação bacteriana como o influxo precoce de polimorfonucleares.

O conceito de interação entre a virulência da bactéria e a susceptibilidade do hospedeiro na gênese das cicatrizes renais foi introduzido principalmente pelos pesquisadores suecos^{69, 70, 134, 146}. Virulência bacteriana implica que a bactéria que causa IU difere daquelas presentes na flora endógena normal. Estas diferenças são chamadas de fatores de virulência. A habilidade de aderir a células do uroepitélio^{69, 70, 109, 146} é o fator de virulência mais frequentemente associado às bactérias pielonefritogênicas. Outros fatores de virulência, identificados em trabalhos que comparam as características das *Escherichia coli* que causam pielonefrite aguda e bacteriúria assintomática, são as hemolisinas e a aerobactina. As hemolisinas são toxinas produzidas pelas *Escherichia coli*, que causam lise dos eritrócitos^{109, 134}. A aerobactina tem uma ação específica na captação de ferro, que é essencial para o metabolismo aeróbico e multiplicação das *Escherichia coli*^{134, 137}.

Os estudos sobre a aderência bacteriana^{69, 70, 146} levaram à identificação de *Escherichia coli*, que possui *P-fimbriae*, que são apêndices proteináceos (filamentos rígidos com 3 a 7nm de diâmetro e 2 a 3µm de comprimento) encontrados na superfície da célula bacteriana. As *P-fimbriae* possibilitaram a aderência destas bactérias através do reconhecimento de receptores específicos, presentes tanto em eritrócitos como em células do uroepitélio, dos quais possuem em sua estrutura química uma porção galactose-galactose. Estes receptores estão relacionados aos

antígenos do sistema P dos grupos sanguíneos. Demonstrou-se, em crianças, que estas *P-fimbriae* estão presentes em 91% das cepas de *Escherichia coli* que causam pielonefrite aguda, em 19% das associadas a cistite e em 14% das identificadas em pacientes com bacteriúria assintomática e em 7% das bactérias fecais isoladas de controles normais⁷⁰. Em macacos, as *Escherichia coli* que possuem *P-fimbriae* produzem ureterite, o que leva à alteração da mobilidade ureteral, originando uma situação de obstrução funcional do ureter. Há um aumento pressórico na pelve renal, o que facilita a instalação de pielonefrite aguda^{107, 108, 109}. A imunização parenteral de macacos com *P-fimbriae* purificadas resultaria em proteção completa desses animais contra pielonefrite induzida experimentalmente¹⁰⁸.

Foi levantada a hipótese de que cicatrizes renais se formariam devido à interação dos germes mais virulentos nos hospedeiros mais susceptíveis. Os modelos experimentais de Ransley e Risdon¹⁰³, em miniporcões, e de Glauser e cols.³⁴, em ratos, são citados para confirmar esta hipótese. Entretanto, em humanos, os estudos têm mostrado resultados contraditórios. Em meninas com IU recorrente, Lomberg e cols.⁸⁸ não foram capazes de demonstrar que a aderência ao uroepitélio através das *P-fimbriae* se constitua num fator de virulência significativo, na presença de RVUP, sugerindo que a susceptibilidade do hospedeiro é uma determinante não só da ocorrência de pielonefrite aguda como também das propriedades bacterianas necessárias para infectar o rim.

PRESSÃO INTRAVESICAL

Em condições usuais, a pressão na pelve renal não excede 10mmH₂O^{2, 79}. Na presença de RVUP, pressões anormalmente elevadas podem ser transmitidas à pelve e às papilas renais, por períodos de tempo variáveis, na dependência do momento da micção no qual ocorre o refluxo (se durante toda a fase de enchimento vesical ou apenas durante o período de esforço miccional).

O papel da pressão na gênese das cicatrizes renais não está claro. Hodson e cols.⁶¹ encontraram alterações histológicas no RVU estéril, enquanto Ransley e Risdon¹⁰² só foram capazes de produzir estas lesões, num modelo experimental semelhante, na presença de RVU e IU. Em estudos posteriores⁸⁸, estes últimos também produziram cicatrizes, na ausência de IU. Isso, entretanto, só foi possível quando eles atingiram pressões anormalmente elevadas que levaram à descompensação vesical. As lesões que ocorrem no refluxo estéril tendem a ser menores e mais difusas do que as produzidas no modelo com IU e se distribuem mais uniformemente, ocorrendo tanto nas regiões polares como na porção média dos rins afetados. Com o aumento da pressão, papilas simples da zona média dos rins, que usualmente são resistentes, passam a permitir a ocorrência de refluxo intra-renal¹⁰⁴.

O dano renal resultante, em situações de alta pressão e na ausência de IU, decorre provavelmente da combinação dos efeitos hidrodinâmicos sobre os túbulos renais, da isquemia relacionada à inibição do fluxo sanguíneo nos capilares peritubulares que irrigam os túbulos dilatados e possivelmente do extravasamento de urina. A demonstração da proteína de Tamm-Horsfall, uma glicoproteína formada na alça ascendente de Henle e túbulos distais, no interstício de áreas com cicatrizes pode ser uma evidência deste extravasamento de urina através da lesão tubular.^{104, 106}

Há um consenso, no momento, de que, embora cicatrizes renais possam resultar de refluxo estéril, as condições urodinâmicas, nas quais elas são produzidas experimentalmente, indicam que seu significado clínico é limitado, estando restrito a situações de RVU secundário (válvula de uretra posterior e em alguns casos de bexiga neurogênica) e que se acompanham frequentemente de IU.^{104, 106}

Estudos urodinâmicos, realizados em crianças neurologicamente normais que apresentam RVUP, levaram à identificação de duas condições funcionais diferentes, ambas desencadeadas por IU e que provocam aumento na pressão intravesical.^{1, 3, 64, 79, 135, 139}

a) *Hiperatividade do esfíncter* — desenvolve-se em crianças que urinam contra uma pressão anormalmente elevada por incoordenação das atividades de contração do detrusor e de relaxamento do esfíncter externo.^{1, 14, 56, 139}

b) *Hiperatividade do detrusor* — instala-se em crianças que apresentam contrações não inibidas do detrusor e que, para manter a continência urinária, aumentam voluntariamente a contração do esfíncter externo.^{14, 56, 64, 79, 139}

Taylor e cols.¹⁸⁵, num estudo que incluiu 37 meninas com RVUP de intensidade moderada e severa, demonstraram a presença de bexiga instável em 75% delas. Entretanto, eles não encontraram correlação significativa entre hiperatividade do detrusor e cicatrizes renais.

A associação entre estes distúrbios miccionais, RVUP e IU está bem documentada^{2, 3, 64, 135}, entretanto a correlação entre estes distúrbios miccionais e NR, em pacientes com RVUP, precisa ser mais bem avaliada.

DISPLASIA RENAL

Displasia renal resulta de desenvolvimento anormal do broto ureteral^{6,30,31} e é definida como uma diferenciação anormal do parênquima renal caracterizada histologicamente por ductos coletores primitivos e metaplasia cartilaginosa¹⁸, Beck¹⁵, Potter⁹⁹ e Berstein¹⁶ demonstraram que pressão retrógrada, instalada precocemente na vida intra-uterina, produz displasia renal.

Marshall⁹⁴ encontrou estruturas fetais em rins pielonefriticos e concluiu que, em crianças, displasia renal era a causa das cicatrizes associadas a RVUP.

Ericsson e Ivemark^{30,31} confirmaram os achados de Marshall. Stephens e Lenaghan¹³¹ sugeriram que as anormalidades congênitas que ocorrem em pacientes com RVU (megaureter, divertículo vesical, ureteres múltiplos e displasia renal) estão frequentemente associadas a desenvolvimento anormal do broto ureteral. Este desenvolvimento anômalo pode ter uma origem genética ou resultar de transmissão retrógrada de pressão pelo RVU ao broto ureteral. Bialestock²⁰ observou que displasia severa era mais frequente em pacientes com RVU e obstrução do que em casos de RVUP apenas. Cussen²⁷ encontrou uma associação significativa entre RVU e displasia, na ausência de obstrução uretral, em 21 crianças com RVU, identificadas durante o estudo de 747 necropsias consecutivas. Stecker e cols.¹²⁸ também encontraram rins displásicos em seis crianças com RVUP.

Mackie e Stephens⁹³, em rins com duplicação ureteral completa, demonstraram uma associação muito significativa entre a posição do orifício ureteral e a presença ou não de lesões renais: quanto mais ectópico o orifício ureteral, mais anormal o rim. Segundo estes autores, IU na infância simplesmente levaria ao diagnóstico desta condição e não estaria envolvida na patogenia das cicatrizes renais de NR.

DIAGNÓSTICO

UROGRAFIA EXCRETORA

A NR é usualmente diagnosticada *in vivo* por seu aspecto radiológico. O rim com NR apresenta-se reduzido de tamanho e, mesmo nos casos bilaterais, o comprometimento é sempre assimétrico.

Hodson^{58,59} estabeleceu os critérios para o diagnóstico de NR na urografia excretora. A alteração patognomônica é uma área de fibrose ou cicatriz, geralmente extensa, que compromete toda a espessura do parênquima renal e que está diretamente relacionada a cálices dilatados com perda das impressões papilares. Estas cicatrizes têm uma distribuição e combinação características: quando únicas são preferentemente polares, superiores ou inferiores, mas a forma generalizada com cicatrizes múltiplas é a mais encontrada.

Para o diagnóstico radiológico de NR é necessário que se obtenha, na urografia, uma visualização adequada dos contornos renais. Em lactentes e pré-escolares isso nem sempre ocorre.

Em pacientes com RVUP, o sinal mais precoce de comprometimento renal é a assimetria entre os dois rins, que resulta da parada no crescimento do rim lesado e que é acentuada pela hipertrofia compensadora do rim sadio. Mesmo nos casos bilaterais, há uma diminuição no crescimento de ambos os rins, que também não é simétrica^{58,59}.

A contração, produzida pela cicatriz e acentuada pela hipertrofia compensadora dos tecidos normais adjacentes, não se produz de imediato, podendo demorar até dois anos para se desenvolver completa-

mente³². O prazo mínimo documentado para seu aparecimento num rim previamente normal é de oito a nove meses^{65,124}. A avaliação da extensão das cicatrizes em rins anteriormente lesados é difícil porque os processos de contração e de hipertrofia compensadora, em desenvolvimento, podem ser interpretados, erroneamente, como progressão da lesão.

O uso de urografia excretora em crianças com RVUP apresenta dificuldades que dependem de:

- visualização inadequada dos contornos renais, especialmente em lactentes e pré-escolares. Nessas faixas etárias há superposição de quantidades excessivas de gás intestinal associada à baixa capacidade de concentração do contraste pelos túbulos renais;
- período de latência necessário para a formação completa da cicatriz;
- interferência de vários fatores (movimentos respiratórios, posicionamento do paciente, distorção) em medidas seriadas do tamanho do rim;
- dose cumulativa de radiação em exames repetidos durante o seguimento dos pacientes.

O diagnóstico diferencial da NR, na infância, inclui lobulação fetal persistente, atrofia pós-obstrutiva que se desenvolve depois de obstrução urinária temporária ou intermitente, e os acidentes renovasculares que ocorrem especialmente em recém-nascidos e lactentes^{7,41,59,124}. A cicatriz adjacente a um cálice com alterações papilares é a lesão característica, mas não específica de NR. A demonstração de RVUP, que é um achado específico de NR, é o único critério que se dispõe para o diagnóstico diferencial com as outras entidades.

CINTILOGRAFIA RENAL COM ^{99m}Tc-DMSA

O ^{99m}Tc-DMSA, um radiofármaco introduzido em 1974 por Lin e cols.⁸⁵, é um marcador cortical que possibilita a obtenção simultânea de informações anatômicas através das imagens estáticas (presença de cicatrizes e/ou de contração de todo o rim) e funcionais, pela determinação do índice de função renal absoluta (função renal individual e total).

Define-se cicatriz na cintilografia renal com ^{99m}Tc-DMSA como uma área com captação diminuída ou ausente do radiofármaco, situada no contorno externo do rim. Identifica-se NR, na cintilografia renal com ^{99m}Tc-DMSA, pela presença de cicatrizes ou por contração de todo o rim^{45,49}.

As imagens obtidas com o ^{99m}Tc-DMSA são de qualidade superior às dos outros radiofármacos^{37,39,51} e mais sensíveis do que as da urografia excretora e da ultra-sonografia, na detecção de cicatrizes renais, especialmente em recém-nascidos, lactentes e pré-escolares^{37,49,95}.

A cintilografia renal com ^{99m}Tc-DMSA é atualmente o método de eleição para a avaliação inicial e para o acompanhamento dos rins em pacientes com RVUP^{37,41,45,51}.

As vantagens da cintilografia renal com ^{99m}Tc-DMSA sobre a urografia excretora incluem:

- evita os riscos inerentes ao emprego de contrastes radiológicos iodados;
- não requer preparo prévio do paciente;
- não há interferência do gás intestinal na qualidade das imagens obtidas;
- permite uma melhor visualização do parênquima renal devido à combinação das incidências oblíqua e posterior;
- a dose de radiação é significativamente menor^{39, 49}, o que é muito importante quando se considera a necessidade de estudos seriados nestes pacientes.

Goldraich e cols.^{37, 49} realizaram um estudo prospectivo no qual incluíram 299 rins submetidos a RVUP em 202 crianças com idade entre 0 e 14 anos. Estes autores demonstraram que até mesmo lesões severas podem estar presentes em pacientes nos quais os rins se apresentam normais à urografia excretora. Concluíram que as anormalidades identificadas na cintilografia renal com ^{99m}Tc-DMSA podem preceder as alterações radiológicas. Novas cicatrizes que são detectadas em urografias seqüenciais podem ser visualizadas significativamente antes na cintilografia com ^{99m}Tc-DMSA.

Atualmente, para se afirmar que um rim é normal numa criança com RVUP não se pode basear esta afirmativa apenas nos achados da urografia excretora. É imperativa a realização da cintilografia renal com ^{99m}Tc-DMSA.

ULTRA-SONOGRAFIA

A ultra-sonografia apresenta como grande vantagem o fato de ser um método não invasivo, desprovido de complicações. Entretanto, ela é totalmente dependente da experiência do observador, o que pode se constituir num fator limitante significativo.

O uso crescente da ultra-sonografia na investigação do trato urinário torna imperativo que se avalie o emprego deste método para o diagnóstico de NR.

Vários autores^{68, 71, 82, 86} observaram que a ultra-sonografia apresenta uma sensibilidade menor do que a urografia, deixando, muitas vezes, de identificar cicatrizes focais de NR. Jequier e cols.⁶⁸ chamam a atenção para o fato de que uma ecografia normal numa criança como IU e com idade menor que 5 anos não exclui a presença de NR.

Monsour e cols.⁹⁵ compararam, retrospectivamente, a sensibilidade da cintilografia renal com ^{99m}Tc-DMSA, da ultra-sonografia e da urografia excretora na detecção de cicatrizes renais em 115 crianças com RVUP que apresentaram, pelo menos, um episódio comprovado de IU. No grupo de 0 a 2 anos, a cintilografia renal com ^{99m}Tc-DMSA foi o método mais sensível. No grupo de 2 a 5 anos, a urografia excretora continuou a ser um método não confiável, mas as discrepâncias entre a ecografia e o exame radioisotópico diminuíram. A partir dos 5 anos de idade (5-10 e 10-15 anos) ocorreu uma perda progressiva na discriminação entre os três métodos.

DETECTADA COM A UROGRAFIA EXCRETORA

Nas tabelas 22.1 e 22.2 estão apresentadas diferentes prevalências de NR retiradas da literatura. Na interpretação dos resultados das diversas séries devem ser considerados os seguintes fatores:

- idade dos pacientes;
- severidade do RVUP;
- serviço onde os pacientes são avaliados;
- método empregado para o diagnóstico de NR (urografia excretora ou cintilografia renal com ^{99m}Tc -DMSA) e a sua qualidade.

DETECTADA COM A CINTILOGRAFIA RENAL COM ^{99m}Tc -DMSA

Empregando a cintilografia renal com ^{99m}Tc -DMSA, Goldraich e cols.³⁷⁻³⁹ demonstraram a presença de NR, no momento do diagnóstico do RVUP, em 38% de 300 rins de 202 pacientes com idades entre 0 e 12 anos. NR estava presente em 26% dos 92 rins de lactentes, em 43% dos 133 rins de pré-escolares e em 45% dos 75 rins de crianças em idade escolar.

Tabela 22.1 — Prevalência de nefropatia do refluxo, por número de pacientes, no momento do diagnóstico de refluxo vesicoureteral primário avaliada através da urografia excretora

Investigador	Grupo estudado	Casos com RVUP*	NR** casos (%)
Woodard ^{34*}	Crianças	118	23 19
Williams ^{35*}	Crianças	276	88 32
Newcastle ^{37*}	Meninas escolares	54	18 33
Dwoskin ^{39*}	Crianças (0-15a)	281	98 35
Smellie ^{38*}	Crianças (0-12a)	56	22 40
Goldraich ^{36*}	Crianças (0-14a)	59	25 42

* Refluxo vesicoureteral primário

** Nefropatia do refluxo

Tabela 22.2 — Prevalência de nefropatia do refluxo, por número de unidades renais com refluxo, no momento do diagnóstico de refluxo vesicoureteral primário avaliada através da urografia excretora

Investigador	Grupo estudado	UR* com RVUP**	NR*** UR (%)
Rolleston ¹¹⁰	Crianças 5a	365	58 16
Rolleston ¹¹¹	Lactentes (0-1a)	130	29 22
Goldraich ³⁹	Crianças (0-12a)	299	83 28
Lenaghan ⁸¹	Crianças	120	44 37
Savage ¹¹⁷	Meninas escolares	45	25 55
Kern ⁷²	Homens 50 anos	12	10 83

* Unidades renais

** Refluxo vesicoureteral primário

*** Nefropatia do refluxo

Para a avaliação adequada dos efeitos do RVUP sobre o rim é necessário que se disponha de um método que permita, além das informações anatômicas, a medida da função renal individual, já que o comprometimento renal, mesmo nos casos bilaterais, é sempre assimétrico. É possível medir a função renal individual quando se empregam radioisótopos e, destes, o ^{99m}Tc -DMSA é o mais indicado em pacientes com RVUP.

Goldraich e cols.⁴⁴⁻⁴⁵ empregaram a cintilografia renal com ^{99m}Tc -DMSA para estudar a função renal individual de 300 rins submetidos a RVUP em 203 crianças com idades entre 0 e 12 anos. Não foram encontradas diferenças significativas nos índices funcionais entre lactentes, pré-escolares e escolares, apesar das diferentes prevalências de NR nestes grupos etários. É importante que se considere a interação que se estabelece entre os dois rins em pacientes com RVUP. Estes achados indicam que a hipertrofia compensadora do parênquima renal normal que se instala nestes pacientes, tanto no rim afetado como no contralateral, pode mascarar os efeitos do RVUP sobre o rim. Num estudo posterior³⁹, no qual 300 rins com RVUP em 203 crianças foram avaliados, estes mesmos autores demonstraram que, quando os rins eram classificados como anatomicamente normais nas imagens estáticas da cintilografia renal com ^{99m}Tc -DMSA, os seus índices funcionais eram normais ou aumentados. Quando havia NR, os índices eram normais, aumentados ou diminuídos. É importante que se observe que a presença de NR não impede o desenvolvimento de hipertrofia compensadora. As consequências, a longo prazo, desta situação de hiperfiltração são ainda desconhecidas.

Verrier-Jones e cols.¹⁴⁰ estudaram a filtração glomerular individual de meninas escolares com bacteriúria assintomática com o ^{99m}Tc -DTPA. Eles não encontraram diferenças significativas nas médias dos rins com e sem RVUP. Quando os rins eram normais na urografia excretora, a média da filtração glomerular era significativamente maior do que a média dos rins com cicatrizes de NR. Eles concluíram que a diferença na filtração glomerular dependia da presença de NR mais do que dos efeitos do RVUP.

Experimentalmente, Ransley e cols.¹⁰⁵ demonstraram em miniporcões submetidos a uninefrectomia, nos quais se criou RVUP em situações de alta e baixa pressão vesical e em controles sem RVUP, que o RVUP *per se* não altera a filtração glomerular.

CONSEQUÊNCIAS

HIPERTENSÃO ARTERIAL

HAS é uma complicação tardia da NR. Ela pode ser benigna e de fácil controle ou pode, menos frequentemente, apresentar-se sob a forma de HAS maligna.

HAS ocorre tanto em pacientes com NR unilateral como bilateral, não sendo possível estabelecer uma relação linear entre a intensidade do comprometimento renal e a presença e a gravidade da HAS.

Lesões vasculares isquêmicas e sistema renina-angiotensina têm sido implicados na sua patogenia^{9, 70}, mas o papel deste último continua controverso^{12, 120}. Savage e cols.¹¹⁹ avaliaram a renina periférica em 100 crianças normotensas e em 15 hipertensas, todas com NR, e observaram que os níveis estavam aumentados em oito das normotensas e em cinco das hipertensas. Cinco anos após, num novo estudo¹²⁰, foram reavaliados 98 dos 100 pacientes previamente normotensos. Destes, 13 foram excluídos pela concomitância de outros fatores que podiam alterar a pressão arterial (10 dos 13 eram meninas fazendo uso de pílulas anticoncepcionais). Aumento na renina periférica ocorreu em 11 dos 85 pacientes deste estudo, mas não foi detectado em três dos oito com níveis aumentados na avaliação anterior. Durante o seguimento, oito crianças tornaram-se hipertensas e destas apenas três apresentavam níveis aumentados de renina no estudo inicial. Bailey⁹ mediu a atividade da renina periférica em 17 adultos normotensos e em 12 hipertensos com NR unilateral. Ela estava aumentada em quatro dos normotensos. Nenhum dos hipertensos apresentou valores elevados. Valores baixos foram encontrados em oito dos normotensos e em seis dos hipertensos. Goldraich e cols.³⁶ avaliaram, através do teste do captopril, 63 crianças normotensas com RVUP, sendo 33 com NR unilateral, 17 com NR bilateral e 13 controles sem NR. O teste foi positivo em sete (21%) dos pacientes com NR unilateral, em quatro (23%) dos com NR bilateral e em nenhum dos sem NR.

Nas tabelas 22.3 e 22.4 estão apresentadas diversas prevalências de HAS em pacientes com RVUP e com NR.

NR aparece como causa de HAS severa e persistente, em crianças, em 33% dos 55 pacientes estudados por Still e Cotto¹³³, em 30% dos 32 pacientes relatados por Goldraich e cols.⁴⁸ e em 19% das 100 crianças da série de Gill e cols.³³.

Kincaid-Smith e Becker⁷⁷ observaram a presença de pressão diastólica acima de 90mmHg, no momento do diagnóstico, em 21 de 55 adultos (38%) com NR HAS severa (maior do que 180/120mmHg) foi identificada em quatro, sendo o sinal de apresentação em dois.

Wallace e cols.¹⁴² revisaram 138 de 166 crianças que haviam sido submetidas, com sucesso, à cirurgia anti-refluxo há pelo menos 10 anos, e verificaram que 18 (13%) delas tornaram-se hipertensas nesse período, apesar da cura do RVUP. A prevalência de HAS foi de 18,5% nos pacientes com cicatrizes bilaterais e de 11,3% nos casos com NR unilateral.

Vários autores^{63, 84, 132} descreveram uma síndrome caracterizada pela ocorrência de HAS severa, RVUP bilateral e rins com cicatrizes bilaterais. Holland⁶² revisou a literatura a respeito e analisou 177 relatos de casos em crianças e adultos jovens. A anorma-

Tabela 22.3 — Prevalência de hipertensão arterial em séries de crianças com refluxo vesicoureteral primário.

Investigador	Casos com RVUP*	Hipertensão arterial	
		Casos	(%)
Savage ¹¹⁷	36	0	0,0
MacGregor ^{**91}	92	2	2,2
Still ^{**133}	276	8	3,0
Lenaghan ^{#1}	102	10	9,8
Smellie ¹²⁵	56	7	12,5
Goldraich ⁴⁶	58	9	15,5

* Refluxo vesicoureteral primário.

** Considerados apenas os pacientes com pressão diastólica maior do que 95mmHg.

Tabela 22.4 — Prevalência de hipertensão arterial em séries de pacientes com nefropatia do refluxo.

Investigador	Grupo estudado	Casos com NR*	Hipertensão	
			Casos	(%)
Savage ¹¹⁷	Crianças	24	0	0
Ambrose ⁵	Adultos	45	7	15,6
Hutch ⁶⁷	Adultos	22	4	18,0
Smellie ¹²⁴	Crianças	83	17	20,5
Servadio ¹²²	Adultos	60	15	25,0
Goldraich ⁴⁷	Crianças	47	3	27,6
McGovern ⁹²	Adultos	35	10	28,6
Hinman ⁵⁷	Adultos	9	3	33,3

* Nefropatia do refluxo.

lidade renal era descrita como pielonefrite crônica em 99, hipoplasia segmentar em 49, nefrite intersticial primária em 15, nefropatia do refluxo em 8 e rim de Ask-Upmark em 6. As idades dos pacientes variaram entre 3 e 40 anos, mas a maioria era adolescente. A relação entre os sexos feminino e masculino foi de 5:1.

O rim de Ask-Upmark ou hipoplasia segmentar é uma forma localizada de atrofia renal. Esta anormalidade foi considerada durante muito tempo como uma malformação congênita⁵³. Mais recentemente, estabeleceu-se uma relação causal entre esta alteração e RVUP^{62, 123}.

INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

NR é uma causa importante de IRC em crianças e em adultos jovens.

Em séries de crianças com IRC terminal, NR foi identificada como sendo a causa da perda de função renal em 9,6% dos 270 pacientes de Habib e cols.³² e em 15% dos 63 casos relatados por Goldraich e cols.³⁵. No Combined Report on Regular Dialysis and Transplantation in Children, in Europe, 1980³⁴, NR foi responsável por 22% dos 2.778 casos incluídos. Dados obtidos do programa de substituição da função renal da Austrália e da Nova Zelândia, no período

de 1971-1980, mostram que, quando foram considerados os indivíduos com idade inferior a 16 anos, 34% dos 158 pacientes da Austrália e 19% dos 32 da Nova Zelândia evoluíram para IRC terminal devido à NR. Em adultos, NR aparece como causa da IRC em 10% dos 667 casos, entre novembro de 1980 e outubro de 1981¹¹.

Bailey e Lynn¹¹ estimam que 0,3 a 0,4 criança/milhão de habitantes/ano evolui para IRC terminal antes dos 15 anos de idade devido à NR. Em adultos, Kincaid-Smith⁷⁴ calcula que 5 a 10 mulheres/milhão de habitantes/ano desenvolvem IRC secundária a NR. Quando se consideram os pacientes com RVUP, estima-se que 4% deles evoluem para IRC terminal¹²⁹. Estes cálculos podem subestimar os valores reais, já que muitas vezes é difícil reconhecer a associação entre IRC na idade adulta e RVUP na infância.

O período de progressão para IRC é variável. McGregor⁹¹, ao analisar a evolução de crianças com NR, individualizou um grupo, que ele chamou de "pielonefrite lenta". Estes pacientes, cujo prognóstico foi desfavorável, morriam, em IRC associada ou não à HAS, na adolescência ou no início da idade adulta. Este autor destacou o fato de a IRC instalar-se insidiosamente, mantendo-se os pacientes em bom estado geral até as fases terminais da uremia. Lewy e Sorrenti⁸⁴, estudando 18 pacientes com NR, com idades entre 7 e 16 anos, constataram que, dos oito casos com creatinina sérica inferior a 1,6mg%, 75% permaneceram com função renal estável por um período de quatro a seis anos e os 25% restantes necessitaram de tratamento dialítico. Dos 10 pacientes com creatinina sérica igual ou maior que 2,2mg%, 80% deles estavam em diálise num período de seguimento que variou entre 1 e 7 anos. Salvatierra e cols.¹¹⁴ observaram, durante o acompanhamento de 18 pacientes com IRC secundária a NR, que a idade média na qual se identificou IRC foi de 19,1 anos, tendo os limites sido 5 e 36 anos. Kincaid-Smith e cols.⁷³ verificaram em adultos com IRC por NR, que os homens necessitaram de tratamento dialítico significativamente antes do que as mulheres (idade média dos homens: 22 anos; idade média das mulheres: 33 anos).

GLOMERULOPATIA DO REFLUXO

Proteinúria tem sido relatada como o dado mais importante indicativo de uma evolução desfavorável em pacientes com NR. Uma vez detectada a sua presença, a progressão para IRC é gradativa, mas inexorável, num período de 5 a 10 anos, podendo ser acelerada por gravidez ou HAS maligna^{41, 74}.

Mosconi e cols.⁹⁶, em 1975, observaram a concomitância de RVUP e glomerulonefrite em 8,3% de 180 pacientes com IRC terminal. Vários autores^{9, 13, 26, 76, 136} relataram lesões glomerulares em pacientes com NR. Em todos os 23 casos relatados por Bathena e cols.¹³ e em 78% dos 122 pacientes da série de Kincaid-Smith⁷³ os achados histológicos foram classificados como glomerulosclerose focal. Esta entidade

passou a ser denominada de glomerulopatia do refluxo e vem sendo responsabilizada pela deterioração da função renal em pacientes com NR.

Kincaid-Smith⁷³ destaca o fato de as lesões mais avançadas e difusas serem encontradas em pacientes com déficit severo de função renal. As lesões da glomerulonefrite do refluxo são encontradas também no rim contralateral, normal ou hipertrofiado, de pacientes com NR unilateral⁷⁵.

Cotran²⁶ listou quatro mecanismos que podem estar envolvidos na gênese desta glomerulopatia: 1. dano imunológico; 2. disfunção mesangial; 3. alterações vasculares e HAS; 4. hiperfiltração glomerular. A hipótese mais aceita atualmente é que a glomerulopatia do refluxo é secundária às alterações hemodinâmicas (hiperfiltração), decorrentes da perda de parênquima renal funcionante.

GRAVIDEZ

Complicações durante a gravidez têm sido relatadas com frequência em mulheres com NR^{16, 17, 75, 77, 113}. A gravidez também acelera a deterioração da função renal em pacientes com NR que apresentam déficit funcional prévio^{16, 17}.

Kincaid-Smith e Becker⁷⁷ revisaram os dados de 48 mulheres com idade maior que 16 anos com NR e RVUP e verificaram que 13 delas (27%) haviam apresentado as primeiras manifestações relacionadas à gravidez (10 apresentaram IU, uma HAS e duas edema e proteinúria no puerpério). Durante 85 gravidezes em 37 pacientes, foram registradas complicações (principalmente HAS, edema e IU) em 59 delas.

Becker e cols.¹⁶ acompanharam 20 pacientes com NR com creatinina plasmática entre 2,3mg/dl e 4,5mg/dl que engravidaram. Em seis delas, a gravidez teve duração maior que 12 semanas, tendo se associado à deterioração rápida da função renal em todas e resultado em IRC terminal, dois anos após o parto, em quatro, apesar do controle satisfatório da pressão arterial. Das 14 pacientes restantes, quatro apresentaram HAS não controlada por períodos, relacionados à falta de aderência ao tratamento, evoluindo rapidamente para IRC terminal. As outras 10 foram seguidas por 5 a 10 anos, tendo apresentado deterioração progressiva da função renal. Nenhuma delas evoluiu para IRC terminal num período de sete anos. Estes autores concluíram que gravidez *per se* se associa a um mau prognóstico em pacientes com NR e déficit moderado de função renal, mesmo quando se consegue um controle adequado da pressão arterial. Este fato não é exclusivo da NR, já que o mesmo padrão de evolução ocorre em pacientes com outras formas de nefropatias e graus comparáveis de déficit de função renal.

Sacks e cols.¹¹³ analisaram 16 gravidezes em 12 mulheres com NR (nove delas com RVUP) e 36 gravidezes em 22 pacientes com rins normais (quatro delas com RVUP), que haviam sido identificadas durante um estudo de rastreamento de bacteriúria as-

sintomática na infância, realizado em Oxford e em Cardiff, Inglaterra, em 1972, e as compararam com 52 gravidezes em 52 controles normais, pareados para idade, paridade e tabagismo. Os níveis pressóricos e a proteinúria das pacientes com NR, no último trimestre, foram significativamente maiores. Pré-eclâmpsia (definida como pressão arterial maior que 140/90mmHg com proteinúria maior que 2 cruzes) ocorreu em quatro das 12 pacientes com NR (5 de 16 gravidezes), em uma das 22 mulheres com bacteriúria prévia e com rins normais e em uma dos 52 casos-controles normais. Estas mulheres que desenvolveram HAS no final da gestação eram previamente normotensas e ocorreu em todas, exceto uma, normalização da pressão arterial logo após o parto. Pacientes com NR apresentaram uma maior probabilidade de requererem intervenção obstétrica com indução do parto e cesarianas do que aquelas bacteriúricas com rins normais e os controles. Não foram observadas diferenças significativas no prognóstico fetal entre os três grupos.

Os conhecimentos atuais sugerem que gravidez não está contra-indicada em pacientes com NR e função renal normal, mas pode se associar à rápida progressão para IRC terminal naquelas pacientes com NR e déficit moderado de função renal.

HISTÓRIA NATURAL

Embora a NR necessite da presença de RVUP para sua instalação, a história natural do RVUP e da NR difere. O RVUP evolui, na grande maioria dos casos, para a cura espontânea, enquanto a NR, uma vez instalada, independe da presença do RVUP para sua progressão. Há inúmeros relatos de evolução para IRC e HAS apesar da correção cirúrgica adequada do RVUP^{14, 142}. Um estudo prospectivo controlado mostrou que em dois anos²¹ e em cinco anos (R.H. White, comunicação pessoal) não foi possível encontrar diferenças significativas no que se refere à função renal e até mesmo nas recorrências de IU entre crianças com RVUP severo tratadas conservadoramente e aquelas nas quais houve desaparecimento do RVUP após tratamento cirúrgico bem-sucedido.

A NR é uma doença irreversível e muitas vezes progressiva, que pode causar HAS, IRC, glomerulopatia e complicações durante a gravidez.

MANUSEIO

Os pacientes com NR devem ser acompanhados. Especial atenção deve ser dispensada a pressão arterial, proteinúria, função renal e progressão das cicatrizes renais.

A pressão arterial deve ser medida anualmente, de modo a permitir o diagnóstico precoce da HAS e seu tratamento adequado. O teste do captopril pode ser útil na identificação nos pacientes que irão evoluir com HAS^{36, 120}.

A cintilografia renal com ^{99m}Tc-DMSA é o melhor método para acompanhar a progressão das cicatrizes renais e avaliar a função renal individual. Ela deve ser realizada anualmente até os 5 anos de idade e a cada dois ou três anos até os 12 anos. A partir desta idade, sua repetição deve ser individualizada.

É recomendável que se evite o uso de pílulas anticoncepcionais em portadoras de NR. Quando isso não é possível, deve-se recomendar o uso daquelas com baixa dosagem hormonal e especial atenção deve ser dispensada à monitorização da pressão arterial destas pacientes.

Pacientes com NR devem ser cuidadosamente acompanhadas durante a gravidez. Deve-se vigiar a ocorrência de IU e de toxemia gravídica. A pressão arterial, a proteinúria e a função renal devem ser avaliadas seriadamente. Devido à possibilidade de transmissão genética do RVUP^{10, 40, 42}, deve-se pesquisar a ocorrência de RVUP no recém-nascido. Isto pode ser feito durante a gravidez, quando graus mais severos podem ser detectados a partir da décima sexta semana de gestação com a ultra-sonografia²⁸ ou no período neonatal, quando está indicada a realização de uretrocistografia miccional^{40, 42, 83}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLEN, T.D. — The non-neurogenic bladder, *J. Urol.* 117:232, 1977.
- ALLEN, T.D. — Vesicoureteral reflux as a manifestation of dysfunctional voiding. In Hodson, C.J. & Kincaid-Smith, P.: *Reflux nephropathy*, New York, Masson, 1979, p.171.
- ALLEN, T.D. — Vesicoureteral reflux and the unstable bladder, *J. Urol.* 134:1180, 1985.
- AMAR, A.D. — Calicottubular backflow with vesicoureteral reflux: relation to pyelonephritis, *JAMA* 213:293, 1970.
- AMBROSE, S.S. — Reflux pyelonephritis in adults secondary to congenital lesions of the ureteral orifice, *J. Urol.* 102:302, 1969.
- ASHLEY, D.J.B. & MOSTOFI, F.K. — Renal agenesis and dysgenesis, *J. Urol.* 83:211, 1960.
- BAILEY, R.R. — The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis — reflux nephropathy, *Clin. Nephrol.* 1:132, 1973.
- BAILEY, R.R. — Vesicoureteric reflux in healthy infants and children. In Hodson, C.J. & Kincaid-Smith, P.: *Reflux nephropathy*, New York, Masson, 1979, p. 59.
- BAILEY, R.R. — Vesicoureteric reflux and reflux nephropathy. In Schrier, R.W. & Gottschalk, C.W.: *Diseases of the kidney*, 4th ed., Boston, Little Brown, 1988, p. 747.
- BAILEY, R.R., JANUS, E., McLOUGHLIN, K., LYNN, K. & ABBOTT, G.D. — Familial and genetic data in reflux nephropathy. In Hodson, C.J., Heptinstall, R.H. & Winberg, J.: *Reflux nephropathy update: 1983*, Basel, Karger, 1984, p.40.
- BAILEY, R.R. & LYNN, K.L. — End-stage reflux nephropathy. In Hodson, C.J., Heptinstall, R.H. & Winberg, J.: *Reflux nephropathy update: 1983*, Basel, Karger, 1984, p.102.

- 12 BAILEY, R.R., LYNN, K.L. & McRAE, C.U. — Unilateral reflux nephropathy and hypertension. In Hodson, C.J., Heptinstall, R.H. & Winberg, J.: *Reflux nephropathy update: 1983*, Basel, Karger, 1984, p.116.
- 13 BATHENA, D.B., WEISS, J.H., HOLLAND, N.H., McMORROW, R.G., CURTIS, J.J., LUCAS, B.A. & LUKE, R.G. — Focal and segmental glomerular sclerosis in reflux nephropathy. *Am. J. Med.* 68:886, 1980.
- 14 BAUER, S.B., RETIK, A.B., COLODNY, A.H., HALLETT, M., KHOSHBIN, S. & DYRO, F.M. — The unstable bladder of childhood. *Urol. Clin. North Am.* 7:321, 1980.
- 15 BECK, A.D. — The effect of intra-uterine urinary obstruction upon the development of the fetal kidney. *J. Urol.* 105:784, 1971.
- 16 BECKER, G.J., FAIRLEY, K.F. & WHITWORTH, J.A. — Pregnancy exacerbates glomerular disease. *Am. J. Kidney Dis.* 6:266, 1985.
- 17 BECKER, G.J., IHLE, B.U., BASTOS, M. & KINCAID-SMITH, P. — Effect of pregnancy on moderate renal failure in reflux nephropathy. *Br. Med. J.* 292:796, 1986.
- 18 BERSTEIN, J. — A classification of renal cysts. In Gardner Jr., K.D.: *Cystic diseases of the kidney*, New York, John Wiley, 1976, p. 3.
- 19 BERSTROM, T., LARSON, H., LINCOLN, K. & WINBERG, J. — Studies of urinary tract infections in infancy and childhood. XII. Eighty consecutive patients with neonatal infection. *J. Pediatr.* 80:858, 1972.
- 20 BIALESTOCK, D. — Studies of renal malformations and pyelonephritis in children with and without associated vesico-ureteral reflux and obstruction. *Aust. N. Z. J. Surg.* 35:120, 1965.
- 21 BIRMINGHAM REFLUX STUDY GROUP — Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteric reflux: two-years observation in 96 children. *Br. Med. J.* 287:171, 1983.
- 22 BOURNE, H.H., CONDON, V.R., HOYT, T.S. & NIXON, G.W. — Intrarenal reflux and renal damage. *J. Urol.* 115:304, 1976.
- 23 BRODEUR, A.E., GOYER, R.A. & MELICK, W. — A potential hazard of barium cystography. *Radiology*: 85:1080, 1965.
- 24 BROYER, M., DONCKERWOLCKE, R.A., BRUNNER, F.P., BRYNGER, H., JACOBS, C., KRAMER, P., SELWOOD, N.H., WING, A.J. & BLAKE, P.A. — Combined report on regular dialysis and transplantation in children in Europe, 1980. *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc. Eur. Ren. Assoc.* 18:60, 1981.
- 25 BUMPUS Jr., H.C. — Urinary reflux. *J. Urol.* 12:341, 1924.
- 26 COTRAN, R.S. — Glomerulosclerosis in reflux nephropathy. *Kidney Int.* 21:528, 1982.
- 27 CUSSEN, L.J. — Vesicoureteral reflux in children: frequency and associated urologic abnormalities. *Invest. Urol.* 8:640, 1971.
- 28 DREW, J.H. & ACTON, C.M. — Radiological findings in newborn infants with urinary infection. *Arch. Dis. Child.* 51:628, 1976.
- 29 DWOSKIN, J.Y. & PERLMUTTER, A.D. — Vesicoureteral reflux in children: a computerized review. *J. Urol.* 109:888, 1973.
- 30 ERICSSON, N.O. & IVEMARK, B.I. — Renal dysplasia and pyelonephritis in infants and children. Part I. *Arch. Pathol.* 66:255, 1958.
- 31 ERICSSON, N.O. & IVEMARK, B.I. — Renal dysplasia and pyelonephritis in infants and children. Part II. Primitive ductules and abnormal glomeruli. *Arch. Pathol.* 66:264, 1958.
- 32 FILLY, R.A., FRIEDLAND, G.W., GOVAN, D.E. & FAIR, W.R. — Development and progression of clubbing and scarring in children with recurrent urinary tract infections. *Radiology*: 113:145, 1974.
- 33 GILL, D.G., MENDES DA COSTA, B., CAMERON, J.S., JOSEPH, M.C., OGG, C.S. & CHANTLER, C. — Analysis of 100 children with severe and persistent hypertension. *Arch. Dis. Child.* 51:951, 1976.
- 34 GLAUSER, M.P., MEYLAN, P. & BILLE, J. — The inflammatory response and tissue damage. *Pediatr. Nephrol.* 1:615, 1987.
- 35 GOLDRAICH, I.H., GOLDANI, J.C., GARCIA, V.D. & GOLDRAICH, N.P. — Insuficiência renal crônica na infância: etiologia. *J. Bras. Nefrol.* 3:15, 1981.
- 36 GOLDRAICH, I.H., HODSON, C.J. & GOLDRAICH, N.P. — Captopril test in children with reflux nephropathy. In International Congress of Nephrology, 10, Londres, 1987, Abstracts, p. 114.
- 37 GOLDRAICH, I.H., RAMOS, O.L. & GOLDRAICH, N.P. — DMSA renal scan versus intravenous urography (IVU) for the diagnosis of reflux nephropathy (RN) in children. In International Congress of Nephrology, 10, Londres, 1987, Abstracts, p. 114.
- 38 GOLDRAICH, N.P. — Refluxo vesicoureteral primário: repercussões renais. Dissertação de mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1977.
- 39 GOLDRAICH, N.P. — Nefropatia do refluxo: avaliação com a cintilografia renal com ^{99m}Tc-DMSA. Tese de doutorado, Escola Paulista de Medicina, S. Paulo, 1984.
- 40 GOLDRAICH, N.P. — Discussion on chapters 4.12. In Hodson, C.J., Heptinstall, R.H. & Winberg, J.: *Reflux nephropathy update: 1983*, Basel, Karger, 1984, p. 132.
- 41 GOLDRAICH, N.P. & BARRATT, T.M. — Vesicoureteric reflux and renal scarring. In Holliday, M.A., Vernier, R.L. & Barratt, T.M.: *Pediatric nephrology*, 2nd ed., Baltimore, Williams & Wilkins, 1987, p. 647.
- 42 GOLDRAICH, N.P., CUNHA, L. & GOLDRAICH, I.H. — Refluxo vesicoureteral primário: investigação familiar sistemática. In International Pediatric Urological Seminar, *Resumos*, São Paulo, 1982, p. 175.
- 43 GOLDRAICH, N.P. & GOLDRAICH, I.H. — Infecção urinária na infância. *A.M.B.* 33:153, 1987.
- 44 GOLDRAICH, N.P., GOLDRAICH, I.H., ANSEMI, O.E., LUDWIG, E.B. & RAMOS, O.L. — Assessment of individual renal function with DMSA renal scan in children with primary vesico-ureteric reflux. *Eur. J. Pediatr.* 140:212, 1983.
- 45 GOLDRAICH, N.P., GOLDRAICH, I.H., ANSEMI, O.E. & RAMOS, O.L. — Reflux nephropathy: the clinical picture in South Brazilian children. In Hodson, C.J., Heptinstall, R.H. & Winberg, J.: *Reflux nephropathy update: 1983*, Basel, Karger, 1984, p. 52.
- 46 GOLDRAICH, N.P., GOLDRAICH, I.H., CUNHA, L. & PRANKE, M.L. — Nefrologia do refluxo: prevalência. *Clin. Geral* 12:39, 1978.
- 47 GOLDRAICH, N.P., GOLDRAICH, I.H. & PRANKE, M.L. — Associação entre hipertensão e refluxo vesicoureteral primário na infância. In Congresso Brasileiro de Nefrologia, 9 Temas Livres, Rio de Janeiro, 1978, p. 57.

48. GOLDRAICH, N.P., GOLDRAICH, I.H. & PRANKE, M.L. — Como eu trato: hipertensão arterial em pediatria, *Atual. Méd.* 1:53, 1979.
49. GOLDRAICH, N.P., GOLDRAICH, I.H. & RAMOS, O.L. — Comparative study of intravenous urography and ^{99m}Tc-DMSA renal scan: a prospective study in 202 children with vesicoureteric reflux. (no prelo).
50. GOLDRAICH, N.P., GOLDRAICH, I.H. & SAAD, F.A. — Glomerulonefrite em pacientes com refluxo vesicoureteral, *J. Bras. Nefrol.* 3:4, 1981.
51. GORDON, I. — Indications for ^{99m} technetium dimercatosuccinic acid scan in children, *J. Urol.* 137:464, 1987.
52. HABIB, R., BROYER, M. & BENMAIZ, J. — Chronic renal failure in children: causes, rate of deterioration and survival data, *Nephron* 11:209, 1973.
53. HABIB, R., COURTECUISSIE, V., EHRENSPERGER, J. & ROYER, P. — Hypoplasie segmentaire du rein avec hypertension artérielle chez l'enfant, *Ann. Pédiatr. (Paris)* 12:262, 1965.
54. HARBER, M.J., TOPLEY, N., JENNER, D.E., MACKENSIE, R.K., STEADMAN, R., KNOWLDEN, J.M. & ASSCHER, A.W. — Virulence factors of urinary pathogens in relation to kidney scarring. In Asscher, A.W. & Brumfit, W.: *Microbial diseases in nephrology*, Chichester, John Wiley & Sons, 1986. p. 69.
55. HEALE, W.F., ROLLESTON, G.L., SHANNON, F.T., UTLEY, W.L.F. & VERMILLION, C.D. — Chronic pyelonephritis in infants, children and adults. In International Congress of Nephrology, 5 Abstracts, Cidade do México, 1972, p. 576.
56. HINMAN Jr., F. — Nonneurogenic neurogenic bladder (the Hinman syndrome) - 15 years later, *J. Urol.* 136:769, 1986.
57. HINMAN Jr., F. & HUTCH, J.A. — Atrophic pyelonephritis from ureteral reflux without obstructive signs ("reflux pyelonephritis"), *J. Urol.* 87:230, 1962.
58. HODSON, C.J. — Pyelonephritis in children, *Ann. Radiol. (Paris)* 7:857, 1967.
59. HODSON, C.J. — The radiological contribution toward the diagnosis of chronic pyelonephritis, *Radiology* 88:857, 1967.
60. HODSON, C.J. & EDWARDS, D. — Chronic pyelonephritis and vesico-ureteric reflux, *Clin. Radiol.* 2:219, 1960.
61. HODSON, C.J., MALING, T.M.J., McMANAMON, P.J. & LEWIS, M.G. — The pathogenesis of reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis), *Br. J. Radiol. Suppl.* 13:1, 1975.
62. HOLLAND, N. — Reflux nephropathy and hypertension. In Hodson, C.J. & Kincaid-Smith, P.: *Reflux nephropathy*, New York, Masson, 1979. p. 257.
63. HOLLAND, N.H., KOTCHEN, T. & BHATHENA, D. — Hypertension in children with chronic pyelonephritis, *Kidney Int.* 8:243, 1975.
64. HOMSY, Y.L., NSOULI, I., HAMBURGER, B., LABERGER, I. & SCHICK, E. — Effect of oxybutynin on vesicoureteral reflux in children, *J. Urol.* 134:1168, 1985.
65. HUGOSSON, C.O., CHRISPIN, A.R. & WOLVERSON, M.K. — The advent of the pyelonephritis scar, *Ann. Radiol. (Paris)* 19:1, 1976.
66. HUTCH, J.A., HINMAN Jr., F. & MILLER, E.R. — Reflux as a cause of hydronephrosis and chronic pyelonephritis, *J. Urol.* 88:169, 1962.
67. HUTCH, J.A., MILLER, E.R. & HINMAN Jr., F. — Vesicoureteral reflux; role in pyelonephritis, *Am. J. Med.* 34:338, 1963.
68. JEQUIER, S., FORBES, P.A. & NOGRADY, M.B. — The value of ultrasonography as a screening procedure in a first-documented urinary tract infection in children, *J. Ultrasound Med.* 4:393, 1985.
69. KALLENIUS, G., MOLLBY, R., HULTBERG, H., SVENSON, S.B., CEDERGREN, B. & WINBERG, J. — Structure of carbohydrate part of receptor on human uroepithelial cells for pyelonephritogenic *Escherichia coli*, *Lancet* 2:604, 1981.
70. KALLENIUS, G., MOLLBY, R., SVENSON, S.B., HELIN, I., HULTBERG, H., CEDERGREN, N. & WINBERG, J. — Occurrence of P-fimbriated *Escherichia coli* in urinary tract infections, *Lancet* 2:1369, 1981.
71. KANGARLOO, H., GOLD, R.H., FINE, R.N., DIAMENT, M.J. & BOECHAT, M.I. — Urinary tract infection in infants and children evaluated by ultrasound, *Radiology* 154:367, 1985.
72. KERN, H.B. & MALAMENT, M. — Vesico-ureteral reflux and the adult male, *Br. J. Urol.* 41:295, 1969.
73. KINCAID-SMITH, P. — Glomerular lesions in atrophic pyelonephritis (RN). In Hodson, C.J. & Kincaid-Smith, P.: *Reflux nephropathy*, New York, Masson, 1979. p. 268.
74. KINCAID-SMITH, P. — Reflux nephropathy, *Br. Med. J.* 286:2002, 1983.
75. KINCAID-SMITH, P., BASTOS, M.G. & BECKER, G.J. — Reflux nephropathy in the adult. In Hodson, C.J., Heptinstall, R.H. & Winberg, J.: *Reflux nephropathy update: 1983*, Basel, Karger, 1984. p. 94.
76. KINCAID-SMITH, P. & BECKER, G.J. — Reflux nephropathy and chronic atrophic pyelonephritis: a review, *J. Infect. Dis.* 138:774, 1978.
77. KINCAID-SMITH, P. & BECKER, G.J. — Reflux nephropathy in the adult. In Kincaid-Smith, P. & Hodson, C.J.: *Reflux nephropathy*, New York, Masson, 1979. p. 21.
78. KOFF, S.A. & MURTAGH, D.S. — The uninhibited bladder in children: effect of treatment on recurrence of urinary infection and on vesicoureteral reflux resolution, *J. Urol.* 130:1138, 1983.
79. KOFF, S.A., LAPIDES, J. & PIAZZA, D.H. — Association of urinary tract infection and reflux with uninhibited bladder contraction and voluntary sphincteric obstruction, *J. Urol.* 122:373, 1979.
80. KRETSCHMER, H.L. — Cistography; its value and limitations in surgery of the bladder, *Surg. Gynecol. Obstet.* 23:709, 1916.
81. LENAGHAN, D., WHITAKER, J.G., JENSEN, F. & STEPHENS, F.D. — The natural history of reflux and long-term effects of reflux on the kidney, *J. Urol.* 115:728, 1976.
82. LEONIDAS, J.C., McCAULEY, R.G.K., KLAUBER, G.C. & FRETZAYAS, A.M. — Sonography as a substitute for excretory urography in children with urinary tract infection, *AJR* 144:815, 1985.
83. LERNER, G.R., FLEISCHMANN, L.E. & PERLMUTTER, A.D. — Reflux nephropathy, *Pediatr. Clin. North Am.* 34:747, 1987.
84. LEWY, P.R. & SORRENTI, R. — Severe hypertension (HT) in children with renal scarring and/or atrophy (RSA), *Kidney Int.* 10:502, 1976.
85. LIN, T.H., KHENTIGAN, A. & WINCHELL, H.S. — A ^{99m}Tc-chelate substitute for organomercurial renal agents, *J. Nucl. Med.* 15:34, 1974.

86. LINDSELL, D. & MONCRIEFF, M. — Comparison of ultrasound examination and intravenous urography after a urinary tract infection, *Arch. Dis. Child.* 61:81, 1986.
87. LÖHLEIN, M. — Über Schrumpfnieren, *Beitr. Pathol. Anat.* 63:570, 1917, apud Heptinstall, R.H.: *Pyelonephritis: pathologic features*. In Heptinstall, R.H.: *Pathology of the kidney*, 2nd ed, Boston, Little, Brown, 1974, v.2, cap.24, p.877.
88. LOMBERG, H., HANSON, L.A., JACOBSSON, B., JODAL, U., LEFFLER, H. & SVANBORG-EDEN, C. — Correlation of P bilod group, vesicoureteral reflux, and bacterial attachment in patients with recurrent pyelonephritis, *N. Engl. J. Med.* 308:1189, 1983.
89. LOMBERG, H., HELLTROM, M., JODAL, U., LEFFLER, H., LINCOLN, K. & SVANBORG-EDEN, C. — Virulence-associated traits in *Escherichia coli* causing first and recurrent episodes of urinary tract infection in children with or without vesicoureteral reflux, *J. Infect. Dis.* 150:561, 1984.
90. LONGCOPE, W.T. & WINKENWERDER, W.L. — Clinical features of the contracted kidney due to pyelonephritis, *Bull. John Hopkins Hosp.* 53:255, 1933.
91. MacGREGOR, M.E. — Pyelonephritis lenta; consideration of childhood urinary infection as the forerunner of renal insufficiency in later life, *Arch. Dis. Child.* 45:159, 1970.
92. McGOVERN, J.H., MARSHALL, V.F. & PAQUIN, J., A.J. — Vesicoureteral regurgitation in children, *J. Urol.* 83:122, 1960.
93. MACKIE, G.G. & STEPHENS, F.D. — Duplex kidneys: a correlation of renal dysplasia with position of the ureteral orifice, *J. Urol.* 114:274, 1975.
94. MARSHALL, A.G. — The persistence of foetal structures in pyelonephritic kidneys, *Br. J. Surg.* 41:38, 1953.
95. MONSUR, M., AZMY, A.F. & MACKENSIE, J.R. — Renal scarring secondary to vesicoureteric reflux. Critical assessment and new grading, *Br. J. Urol.* 60:320, 1987.
96. MOSCONI, C.E.V., IANHEZ, L.E., BORRELLI, M., SABBAGA, E. & CAMPOS FREIRE, J.G. — Vesicoureteral reflux in patients in end-stage chronic renal failure, *Urol. Int.* 30:357, 1975.
97. NEWCASTLE ASYMPTOMATIC BACTERIURIA RESEARCH GROUP — Asymptomatic bacteriuria in schoolchildren in Newcastle upon Tyne, *Arch. Dis. Child.* 50:90, 1975.
98. PHILIPSON, E.H., WOLFSON, R.N. & KEDIA, K.R. — Fetal hydronephrosis and polyhydramnios associated with vesico-ureteral reflux, *J. C. U.* 12:585, 1984.
99. POTTER, E.L. — Type IV cystic kidney: intrauterine urethral obstruction. In Potter, E.L.: *Normal and abnormal development of the kidney*, Chicago, Year Book, 1972, p. 209.
100. RANSLEY, P.G. — Vesicoureteric reflux: continuing surgical dilemma, *Urology* 12:246, 1978.
101. RANSLEY, P.G. & RISDON, R.A. — Renal papillary morphology in infants and young children, *Urol. Res.* 3:111, 1975.
102. RANSLEY, P.G. & RISDON, R.A. — Reflux and renal scarring, *Br. J. Radiol. (Suppl. 14)* 1978.
103. RANSLEY, P.G. & RISDON, R.A. — Reflux nephropathy: effects of antimicrobial therapy on the evolution of the early pyelonephritic scar, *Kidney Int.* 20:733, 1981.
104. RANSLEY, P.G., RISDON, R.A. & GODLEY, M.L. — High pressure sterile vesicoureteral reflux and renal scarring: an experimental study in the pig and minipig. In Hodson, C.J., Heptinstall, R.H. & Winberg, J.: *Reflux nephropathy update: 1983*, Basel, Karger, 1984, p.320.
105. RANSLEY, P.G., RISDON, R.A. & GODLEY, M.L. — Effects of vesicoureteric reflux on renal growth and function as measured by GFR, plasma creatinine and urinary concentrating ability. An experimental study in the minipig, *Br. J. Urol.* 60:193, 1987.
106. RISDON, R.A. — The small scarred kidney of childhood, *Pediatr. Nephrol.* 1:632, 1987.
107. ROBERTS, J.A. — Experimental pyelonephritis in the monkey. III. pathophysiology of ureteral malfunction induced by bacteria, *Invest. Urol.* 13:117, 1975.
108. ROBERTS, J.A. — Pathogenesis of pyelonephritis, *J. Urol.* 129:1102, 1983.
109. ROBERTS, J.A. — Urinary tract infections, *Am. J. Kidney Dis.* 4:103, 1984.
110. ROLLESTON, G.L., MALING, T.M.J. & HODSON, C.J. — Intrarenal reflux and the scarred kidney, *Arch. Dis. Child.* 49:531, 1974.
111. ROLLESTON, G.L., SHANNON, F.T. & UTLEY, W.L.F. — Follow-up of vesico-ureteric reflux in the newborn, *Kidney Int.* 8:5-9, 1975.
112. ROSE, J.S., GLASSBERG, K.I. & WATERHOUSE, K. — Intrarenal reflux and its relationship to renal scarring, *J. Urol.* 37:531, 1965.
113. SACKS, S.H., VERRIER JONES, K., ROBERTS, R., ASSCHER, A.W. & LEDINGHAM, J.G.G. — Effects of symptomless bacteriuria in childhood on subsequent pregnancy, *Lancet* 1:991, 1987.
114. SALVATIERRA, O., KOUNTS, S.I. & BELZER, F.O. — Primary vesicoureteral reflux and end-stage renal disease, *JAMA* 226:1454, 1973.
115. SAMPSON, J.A. — Ascending renal infection; with special reference to the reflux of the urine from the bladder into the ureters as an etiologic factor in its causation and maintenance, *Bull. John Hopkins Hosp.* 14:334, 1903.
116. SARGENT, J.W. — Bilateral ureteral reflux observed in a patient over a 23-year period: case report, *J. Urol.* 91:650, 1964.
117. SAVAGE, D.C.L. — Natural history of covert bacteriuria in schoolgirls, *Kidney Int.* 8:8-9, 1975.
118. SAVAGE, D.C.L., WILSON, M.I., McHARDY, M., DEWAR, D.A.E. & SEE, W.M. — Covert bacteriuria of childhood: a clinical and epidemiologic study, *Arch. Dis. Child.* 48:8, 1973.
119. SAVAGE, J.M., DILLON, M.J., SHAH, V., BARRATT, T.M. & WILLIAMS, D.I. — Renin and blood-pressure in children with renal scarring and vesicoureteric reflux, *Lancet* 2:441, 1978.
120. SAVAGE, J.M., KOH, C.T., SHAH, V., BARRATT, T.M. & DILLON, M.J. — Five year prospective study of plasma renin activity and blood pressure in patients with longstanding reflux nephropathy, *Arch. Dis. Child.* 62:678, 1987.
121. SCOTT, J.E.S. & STANSFELD, J.M. — Ureteric reflux and kidney scarring in children, *Arch. Dis. Child.* 43:468, 1968.
122. SERVADIO, C. & SHACHNER, A. — Observations on vesicoureteral reflux and chronic pyelonephritis in adults, *J. Urol.* 103:722, 1970.

123. SHINDO, S., BERSTEIN, J. & ARANT Jr., B.S. — Evolution of renal segmental atrophy (Ask-Upmark kidney) in children with vesicoureteric reflux: radiographic and morphologic studies, *J. Pediatr.* 102:847, 1983.
124. SMELLIE, J.M., EDWARDS, D., HUNTER, N., NORMAND, I.C.S. & PRESCOD, N. — Vesico-ureteric reflux and renal scarring, *Kidney Int.* 8(Suppl. 4):S-65, 1975.
125. SMELLIE, J.M., HODSON, C.J., EDWARDS, D. & NORMAND, I.C.S. — Clinical and radiological features of urinary infection in childhood, *Br. Med. J.* 2:1222, 1964.
126. SMELLIE, J.M. & NORMAND, I.C.S. — Bacteriuria, reflux, and renal scarring, *Arch. Dis. Child.* 50:581, 1975.
127. SMELLIE, J.M., RANSLEY, P.G., NORMAND, I.C.S., PRESCOD, N. & EDWARDS, D. — Development of new renal scars: a collaborative study, *Br. Med. J.* 2:1957, 1985.
128. STECKER Jr., J.F., ROSE, J.G. & GILLENWATER, J.Y. — Dysplastic kidneys associated with vesicoureteral reflux, *J. Urol.* 110:341, 1973.
129. STEINHARDT, G.F. — Reflux nephropathy, *J. Urol.* 134:855, 1985.
130. STEPHENS, F.D. — Clinical features and prognosis of vesico-ureteral reflux, *J. Coll. Radiol. Aust.* 7:17, 1963.
131. STEPHENS, F.D. & LENAGHAN, D. — The anatomical basis and dynamics of vesicouteral reflux, *J. Urol.* 87:669, 1962.
132. STICKLER, G.B., KELALIS, P.P., BURKE, E.C. & SEGAR, W.E. — Primary interstitial nephritis with reflux; a cause of hypertension, *Am. J. Dis. Child.* 122:144, 1971.
133. STILL, J.L. & COTTOM, D. — Severe hypertension in childhood, *Arch. Dis. Child.* 42:34, 1967.
134. SVANBORG-EDEN, C., MAN, P., JODAL, U., LINDER, H. & LOMBERG, H. — Host parasite interaction in urinary tract infection, *Pediatr. Nephrol.* 1:623, 1987.
135. TAYLOR, C.M., CORKERY, J.J. & WHITE, R.H.R. — Micturition symptoms and unstable bladder activity in girls with primary vesicoureteric reflux, *Br. J. Urol.* 54:494, 1982.
136. TORRES, V.E., VELOSA, J.A., HOLLEY, K.E., KELALIS, P.P., STICKLER, G.B. & KURTZ, S.B. — The progression of vesicoureteral reflux nephropathy, *Ann. Intern. Med.* 92:776, 1980.
137. TULLUS, K. & BRAUNER, A. — Iron uptake as virulence factor among *Escherichia coli* isolates, *Pediatr. Nephrol.* 1:C-87, 1987.
138. ULDALL, P., FROKJER, O. & IBSEN, K.K. — Intrarenal reflux, *Acta Paediatr. Scand.* 65:711, 1976.
139. van GOOL, J.D. — Bladder infection and pressure. In Hodson, C.J. & Kincaid-Smith, P.: *Reflux nephropathy*, New York, Masson, 1979. p. 181.
140. VERRIER-JONES, K., ASSCHER, A.W., VERRIER-JONES, E.R., MATTHOLIE, K., LEACH, K. & THOMSON, G.M. — Glomerular filtration rate in schoolgirls with covert bacteriuria, *Br. Med. J.* 285:1307, 1982.
141. WAGNER, E.L. — Handbuch der Krankheiten des Harnapparates: I. Hälfte der Morbus Brightii. In von Ziemssen, H.W.: *Ehandbuch der Speciellen Pathologie und Therapie*, 3^e ed., Leipzig, Vogel, 1882. Vol. 9, pt. 1, p. 309. apud Heptinstall, R.H.: *Pyelonephritis: pathologic features*. In Heptinstall, R.H.: *Pathology of the kidney*, 2nd ed., Boston, Little Brown, 1974. v. 2, cap. 24, p. 877.
142. WALLACE, D.M.A., ROTHWELL, D.L. & WILLIAMS, D.I. — The long-term follow-up of surgically treated vesico-ureteric reflux, *Br. J. Urol.* 50:479, 1978.
143. WEISS, S. & PARKER Jr., F. — Pyelonephritis: its relation to vascular lesions and to arterial hypertension, *Medicine* 18:221, 1939.
144. WEISS, S. & PARKER Jr., F. — Relation of pyelonephritis and other urinary-tract infections to arterial hypertension, *N. Engl. J. Med.* 223:959, 1940.
145. WILLIAMS, D.I. & ECKSTEIN, H.B. — Surgical treatment of reflux in children, *Br. J. Urol.* 37:13, 1965.
146. WINBERG, J. — Prevenção da lesão renal pelo reconhecimento precoce da infecção urinária na infância, *J. Bras. Nefrol.* 3:123, 1981.
147. WOODARD, J.R. & HOLDEN, S. — The prognostic significance of fever in childhood urinary infections: observations in 350 consecutive patients, *Clin. Pediatr. (Phila.)* 15:1051, 1976.

LEPTOSPIROSE E RIM

José Francisco Ribeiro de Ornellas
Fernando Sergio Vieira Martins
Valério Hipólito



INTRODUÇÃO

A leptospirose é uma zoonose causada pela *Leptospira interrogans*. Existem cerca de 180 variedades sorológicas (sorotipos) da *L. interrogans*, que são divididas em 18 sorogrupos. Qualquer dos 18 sorotipos pode ocasionar tanto a forma icterica como amictérica da doença. O gênero *Leptospira* compreende ainda uma outra espécie, a *L. biflexa*, raramente associada a infecções em mamíferos¹.

As leptospirosas são bactérias helicoidais medindo de 6 a 12 micras de comprimento por 0,1 micra de diâmetro, com extremidades em gancho. A microscopia eletrônica mostra, no citoplasma, dois filamentos axiais independentes, cuja estrutura é semelhante à dos flagelos bacterianos. Em meio fluido, a leptospira exhibe movimento de rotação em torno do seu eixo longitudinal. A membrana citoplasmática, semelhante à dos gram-negativos, é composta de lípidos, carboidratos e proteínas.

As leptospirosas são encontradas em todo o mundo, com prevalências regionais de determinados sorotipos. A prevalência é maior em áreas tropicais, em função dos índices pluviométricos. Estas bactérias encontram condições ótimas de sobrevivência na água ou no solo úmido, temperatura em torno de 25°C e pH neutro ou alcalino (com variação de 6,2 a 8). Não sobrevivem a pH ácido, salinidade elevada ou poluição química e são destruídas pela fervura.

A leptospirose acomete animais silvestres e domésticos, alguns de grande importância econômica². O agente etiológico é eliminado através da urina de animais que se tornam portadores assintomáticos³, sendo o rato o principal responsável por sua disseminação no meio ambiente. O homem é frequentemente acometido pela doença quando entra em contato com a água contaminada com a urina desses animais e é hospedeiro casual e transitório, albergando a leptospira geralmente por um curto período da moléstia.

É uma doença que ocorre em áreas rurais, onde pode ter alta prevalência²⁹, porém, é na periferia

das grandes cidades que sua incidência é mais elevada, em função da estreita associação entre ratos, água e homem, propiciada pelo saneamento básico deficiente³¹.

O trabalho contínuo em terrenos alagados contendo grande população de roedores favorece a transmissão da doença entre plantadores de cana-de-açúcar e arroz, mineiros de carvão e ouro e trabalhadores de rede de esgoto, caracterizando a incidência ocupacional da leptospirose. A doença pode também ser considerada profissional, entre veterinários, tratadores de animais e indivíduos que manipulam carne bovina e suína¹³.

Ao lado desse aspecto de doença profissional, a leptospirose representa no Brasil grave problema de saúde pública, pela sua alta prevalência na periferia das grandes cidades, onde acomete a população de baixo nível sócio-econômico, que coabita com roedores e vive em condições favoráveis ao contato com águas contaminadas.

A leptospirose ocorre em todas as faixas etárias e acomete ambos os sexos, embora predomine largamente entre os homens. A maioria dos casos da doença tem evolução benigna, mas as formas graves de leptospirose, descritas por Weil em 1886, têm elevada letalidade³⁷.

A infecção humana pode ocorrer de forma direta através do contato com urina ou tecidos de um animal infectado, ou indiretamente, através do contato com água, solo ou vegetação contaminada por animais. São porta de entrada usual as abrasões de pele e as membranas mucosas⁹. Nos casos com exposição ambiental clara ou contato com possíveis animais reservatórios, o período de incubação médio é de 10 dias e corresponde à fase de multiplicação inicial da bactéria, provavelmente no sangue e no fígado³¹.

A primeira fase da doença, denominada septicêmica, corresponde a uma infecção aguda sistêmica. Nela ocorre extensa capilarite, determinada pela presença maciça de leptospirosas no sangue e no líquido cefalorraquidiano⁹. Dessa forma, o dano à barreira endotelial dos capilares resulta em aumento

da permeabilidade vascular, diátese hemorrágica e redução do aporte de oxigênio aos tecidos.

O período septicêmico evolui por quatro a sete dias, surgindo posteriormente a fase em que há o aparecimento de anticorpos específicos (IgM e IgG). Nesta segunda fase, habitualmente as leptospirosas deixam de ser observadas no sangue e no liquor, passando a ser eliminadas na urina, ainda que de forma intermitente⁹.

A fase imune é de duração variável, em média 10 a 30 dias¹¹, e caracteriza-se por manifestações multissistêmicas como icterícia, sangramento (cutâneo, digestivo, respiratório), arritmias cardíacas, sinais de miocardite ou de meningite asséptica e insuficiência renal aguda, oligúrica ou não.

COMPROMETIMENTO RENAL

PATOLOGIA E PATOGENIA

A insuficiência renal é devida a uma nefrite intersticial aguda focal, às vezes associada à proliferação mesangial discreta em alguns glomérulos. A lesão é inicialmente intersticial (edema e infiltrado mononuclear focais), envolvendo depois os túbulos contornados proximais e distais, com dilatação e necrose dessas estruturas e depósitos proteináceos em sua luz, sempre mantendo o caráter focal. O mecanismo responsável por tais alterações não está ainda completamente definido, sendo apontados como agentes lesionais possíveis a isquemia renal, a ação de uma toxina, a agressão imunológica ou a ação lesiva direta da leptospira durante sua migração no rim.

Arcan e cols.⁴, em 1964, já demonstraram que as lesões histopatológicas são causadas somente pelo microrganismo vivo, porque em cobaias e injeções intravenosa ou intraperitoneal de suspensão de leptospirosas mortas não lesava o rim. Essas experiências permitiram ainda excluir a ação deletéria de uma endotoxina.

Sitprijja e cols.³³, por outro lado, injetando *L. interrogans* sorogrupo *bataviae* em hamsters, demonstraram sua presença nos glomérulos e no interstício renal de 3 a 6 horas após a inoculação. Depois de 9 horas não mais as encontravam nos glomérulos, sendo detectados então, em número crescente, no interstício e nas células tubulares proximais. Cinco dias após não havia mais leptospira intacta, mas só seu antígeno, inicialmente presente no interstício e mais tarde nas células epiteliais tubulares, em quantidades ascendentes, por um período de duas a três semanas, após o que surgiam na luz tubular. O antígeno era detectável até um mês após a inoculação. O estudo histopatológico concomitante permitiu demonstrar congestão glomerular, proliferação mesangial moderada e infiltrado inflamatório periglomerular focal e discreto, 3 horas após a inoculação da leptospira. Nove dias após, os glomérulos tinham aspecto normal. De outro lado, entre 3 e 9 horas de inoculação, as alterações intersticiais (in-

filtrado celular mononuclear focal em torno de túbulos necróticos, glomérulos e vasos) eram evidentes. As lesões tubulares (degeneração focal de túbulos contornados proximais e distais) surgiam após 6 horas de inoculação e eram severas durante a segunda e terceira semanas, quando era grande o acúmulo de antígeno no local. Esse trabalho sugere que a agressão renal determinada pela leptospira se faz de forma direta, porque as lesões são observadas num curto intervalo após sua inoculação e por não ter sido demonstrada a presença de complexos imunes ou auto-imunes no rim. Na realidade, ausência de imunoglobulinas e deposição isolada de C₃ em parede arteriolar, ou ocasionalmente em glomérulo, é o que tem sido descrito pela maioria dos autores como característico da lesão renal da leptospirose, tendo Knight e cols.¹⁸ proposto que seriam citotoxinas as responsáveis pela agressão ao endotélio vascular e pela ativação do sistema do complemento através da via alternativa com a deposição de C₃, sem a necessidade do estímulo por complexo antígeno-anticorpo. Deve ser assinalado no entanto que Brito e cols.⁶ sugeriram a participação de complexos imunes na gênese das lesões renais e musculares da doença e verificaram, num estudo de 33 doentes de leptospirose, oito casos com lesões glomerulares bem definidas, inclusive um com glomerulonefrite proliferativa difusa⁷. Lai e cols.²⁰ também descreveram dois casos com proliferação mesangial e um deles com depósitos eletrondensos e imunofluorescência granular positiva para Clq e C₃.

Os achados de Sitprijja³³ estão em desacordo, ainda, com as observações anteriores de Morrison e Wright²⁴ que detectaram a existência de imunoglobulinas nas lesões renais de cães, embora a discrepância nesse caso possa ser imputada à diferença de resposta imune em hospedeiros distintos, visto que, em cães, a leptospirose tem um curso crônico e que leva à insuficiência renal crônica, diferente do que ocorre no hamster e no homem.

A possibilidade de lesão imunológica secundária à degeneração tubular, liberação de antígenos epiteliais e subsequente glomerulonefrite auto-imune não tem sido demonstrada em pacientes submetidos a biópsia renal^{8, 26, 28} ou mesmo em cães¹⁹.

Embora a disseminação hematogênica de leptospira até o rim pareça ser indispensável para determinar as lesões renais, não está claro se é a própria migração bacteriana, mecânica, que causa o dano estrutural ou se isto ocorre através de enzimas, metabólitos ou exotoxinas da bactéria. Finalmente, a hipovolemia, a hiperviscosidade sanguínea e algum grau de coagulação intravascular, comuns às infecções graves e observadas também na leptospirose³³, podem contribuir para a instalação da nefropatia e da insuficiência renal aguda, sua exteriorização clínica habitual.

A falência súbita do rim, oligúrica ou não, costuma acompanhar-se de potassemia normal ou baixa. Kawahara e cols.¹⁶, estudando cobaias infectadas com *L. icterohaemorrhagiae*, e Seguro e cols.³², avaliando

pacientes de leptospirose com insuficiência renal aguda não oligúrica e hipopotassemia, obtiveram evidências que há, nessas circunstâncias, menor reabsorção tubular proximal de sódio e uma maior oferta desse íon ao túbulo distal, onde há troca por potássio, levando à perda urinária aumentada de potássio e conseqüente hipopotassemia. Concluíram também que esses dados sugerem lesão tubular proximal, com preservação de função nos segmentos distais e pequeno componente obstrutivo tubular. Cumpre assinalar ainda que o mesmo grupo²² demonstrou, experimentalmente, que nesse tipo de insuficiência renal aguda a incapacidade de concentração urinária decorre da falta de resposta do túbulo coletor ao hormônio antidiurético, ao contrário do que ocorre na insuficiência renal aguda (IRA) pós-ictêmica.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da leptospirose está baseado em dados clínicos, epidemiológicos, sorológicos e bacteriológicos. Seu espectro sintomático varia desde queixas vagas, confundíveis com as de um resfriado comum, até o quadro grave da síndrome de Weil, com febre alta, mialgias, icterícia, manifestações hemorrágicas e insuficiência renal aguda oligúrica ou não. Quando assume este caráter polissintomático, seu diagnóstico clínico é fácil, sendo excepcionalmente confundida com a hepatite viral. Deve ser assinalado, em sentido oposto, que há de se tomar cuidado para não diagnosticar como leptospirose grave alguns casos de febre amarela ou de terçã maligna, em face das semelhanças de seus quadros clínicos.

A frequência do comprometimento renal na leptospirose é de difícil avaliação^{12, 13, 21, 30}. Heath e cols.¹³, revendo 483 casos de leptospirose diagnosticados nos Estados Unidos entre 1949 e 1961, constataram que metade dos pacientes tinha algum tipo de alteração clínica ou laboratorial, sendo as principais: piúria (35%), hematuria (72%), retenção nitrogenada (26%), proteinúria (19%) e oligúria ou anúria (10%). A mortalidade geral foi de 7%, sendo fatores de mau prognóstico a idade superior a 60 anos, a associação de insuficiência renal e icterícia e a coexistência de outras afecções.

No Brasil, Pereira e cols.³⁰, avaliando um grupo de 160 doentes internados com a afecção entre 1978 e 1983, verificaram que 90% deles tinham insuficiência renal, sendo o quadro clínico habitual o do paciente febril, desidratado, oligúrico ou não, com graus variáveis de catabolismo, icterício, com mialgias, cefaléia, retenção nitrogenada e níveis séricos normais ou baixos de potássio, achado este muito peculiar da insuficiência renal da leptospirose, como já assinalado.

O diagnóstico sorológico da leptospirose é feito através do método da microaglutinação descrito por Sulzer e Jones³⁵ e por Myers²⁵, em que se incubam diferentes diluições de soro humano com 23 cultu-

ras vivas de 22 sorovares pertencentes a 18 sorogrupos de leptospiros que são examinadas após a microscopia de campo escuro para verificar aglutinação ou lise bacteriana, considerando-se significativo de infecção a reações positivas com título mínimo de 1:100³ e como sorovar infectante provável aquele de título mais alto. A resposta imunológica dominante na leptospirose humana é da classe IgM, que usualmente surge sete a 14 dias após a infecção. Ao contrário do que ocorre em outras infecções, os anticorpos IgM persistem por período muito longo, não aguardando relação com a aparecimento posterior de IgG, embora estes anticorpos devam ser os responsáveis pelos títulos sorológicos baixos detectados muitos anos após a infecção. Deve ser assinalado que ainda não se demonstrou experimentalmente a existência de resposta imunocelular na leptospirose¹⁰. A confirmação bacteriológica é feita pela semeadura de gotas de sangue — colhido habitualmente na primeira semana da doença — em meio semi-sólido de Fletcher, que é incubado a 28°C por até dois meses, sendo a identificação bacteriana feita pela microaglutinação cruzada.

TRATAMENTO E PROFILAXIA

Os vários sorogrupos de leptospiros patogênicos são sensíveis a todos os antibióticos de uso corrente, exceto o cloranfenicol, de acordo com testes *in vitro* e ensaios terapêuticos. A penicilina G e as tetraciclina são consideradas como drogas de escolha para o seu tratamento, sendo que recentemente foi demonstrada^{23, 36} a eficácia da doxiciclina tanto no tratamento como na profilaxia da doença, se usada antes da possível contaminação ou até o segundo dia da doença.

O uso de antibióticos é considerado, no entanto, desnecessário após o quarto dia da doença³⁴, quando cessa a fase leptospirêmica. Deve ser assinalado, por outro lado, que Alexander e Rule², inoculando hamster com *Leptospira interrogans* sorovar *bavariae* verificaram que todos os animais morriam no sexto ou sétimo dia após a inoculação, com icterícia, manifestações hemorrágicas e com grande número de leptospiros no sangue e nas suspensões de tecido hepático, mas que a morte dos animais não ocorria e os microrganismos eram erradicados dos rins dos mesmos quando eles eram tratados com diferentes antibióticos (ampicilina, bacampicina, mezlocilina, cefotaxima, moxalactam), mesmo quando a terapêutica era iniciada tardiamente, um a dois dias e meio antes da data provável de sua morte.

Outros antibióticos (ciclacilina, piperacilina, doxiciclina e clortetraciclina) também foram ativos contra a leptospirose, embora não a erradicassem de todos os rins, enquanto a cefalexina, cefadroxil, cefamandol e cefoperazone mostraram pouca ou nenhuma atividade, indicando a necessidade de estudos suplementares em relação a estas últimas drogas.

Esses dados experimentais e o conhecimento que a lesão renal na leptospirose depende da presença

da bactéria viva no parênquima renal, aliados ao fato já demonstrado que ela aí pode permanecer e ser excretada pela urina por períodos de até 11 meses após o início da doença¹⁵ e considerando ainda que seu maior número ou persistência mais prolongada poderiam contribuir para agravar o dano renal, parece lícito propor o estabelecimento de estudos controlados para testar a utilidade de uma conduta terapêutica mais ativa, com o emprego de antibióticos mesmo após a fase leptospirêmica.

A insuficiência renal aguda, manifestação mais grave do comprometimento renal, costuma ser precedida ou acompanhar-se de desidratação, que deve ser tratada vigorosamente, cuidando-se ainda da reposição cautelosa de potássio, habitualmente necessária. A falta de resposta diurética à hidratação é indicação para o uso de diuréticos de alça e de dopamina em infusão contínua por algumas horas mais (geralmente 4 horas) e a persistência da oligoanúria ou o agravamento do quadro metabólico são indicações para o tratamento dialítico, porque este procedimento usado precocemente evita complicações que podem levar ao óbito, como hemorragias e infecções secundárias, sendo sabido que o risco de sangramento na uremia é agravado pela tendência hemorrágica da leptospirose (trombocitopenia, hemólise intravascular, hipoprotrombinemia e lesão capilar).

A diálise peritoneal é usada comumente, embora a hemodiálise diária (para manter níveis de uréia abaixo de 200mg%), associada a nutrição enteral ou parenteral total, nos casos graves, em que há grande catabolismo, tenha mostrado maior eficiência na prevenção daquelas complicações e na redução da mortalidade^{17, 27}.

A profilaxia da leptospirose, nos países desenvolvidos, onde a doença é primordialmente profissional, é feita através de métodos de mecanização e higienização de agricultura e pecuária. A vacinação do homem tem sido realizada contra sorotipos específicos em pessoas sob exposição ocupacional no Japão, Itália e Espanha⁵ e seu efeito é temporário. Nas áreas em que a doença ocorre em consequência das más condições de moradia, a profilaxia depende de medidas de educação e de saneamento básico: rede de esgoto, drenagem de águas pluviais, disposição apropriada do lixo e eliminação dos roedores.

Em termos individuais, a profilaxia com doxiciclina mostrou-se eficaz na dose de 200mg por semana, usada durante três semanas, em soldados servindo no Panamá³⁶.

LEPTOSPIROSE E INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA NO HU-UFRJ (1985-1987)

A leptospirose é doença comum na área do Grande Rio^{12, 21, 30}. No Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, desde sua inauguração até agora (1978-1987), foram internados 322 pacientes com leptospirose. Pela sua localização e por ser um centro universitário,

provido de melhores recursos humanos e tecnológicos, o hospital funciona como centro de referências, recebendo também os doentes em situação clínica mais crítica, o que torna a amostragem viciada, não permitindo estabelecer projeções quanto à incidência da doença em nossa cidade e do número de casos graves em relação a todos aqueles que são diagnosticados.

No período de abril de 1985 a julho de 1987, dos 108 doentes internados com o diagnóstico clínico e epidemiológico de leptospirose, 76 (70,4%) tinham insuficiência renal aguda, assim considerados aqueles que, já convenientemente hidratados, tinham creatinina sérica igual ou superior a 2mg% no exame de admissão ou logo após. Quarenta desses doentes fizeram estudo sorológico (Instituto Oswaldo Cruz — Departamento de Bacteriologia, Dr. Jarbas Andrade) e todos tiveram títulos de microaglutinação positivos (1:200 a 1:819.000) para leptospirose, sendo o sorovar *icterohaemorrhagiae* responsável por todos eles. Sessenta e seis doentes (87%) eram homens e a idade variou de 9 a 67 anos (mediana = 40 ± 13,8 anos). Metade dos pacientes não exercia atividade capaz de sujeitá-lo à infecção, o que mostra a importância das enchentes e das condições precárias de moradia na eclosão da doença e de seus surtos epidêmicos.

A nítida predominância entre os homens é observação comum na literatura e não tem ainda explicação definitiva¹⁴.

Nas tabelas 23.1, 23.2 e 23.3 estão assinalados os dados clínicos e laboratoriais observados nesses doentes. Entre os dados clínicos, a desidratação e a hipotensão arterial associada foram a regra. As manifestações hemorrágicas ou cardíacas (arritmias, insuficiência ventricular, alterações eletrocardiográficas, elevações de CPK-mb) foram frequentes e metade dos doentes tinha insuficiência renal não oligúrica. Os níveis séricos de potássio variaram entre normais e baixos, assim como as transaminases se elevaram pouco, exceto em um paciente. Os doentes foram tratados, de início, com infusão venosa de solução de glicose a 5% em cloreto de sódio 0,9% e, se necessário, furosemida pela mesma via. Nos doentes em que não houve resposta diurética e/ou que houve agravamento do quadro metabólico, apesar da hidratação conveniente, foi instituído o tratamento dialítico (diálise peritoneal intermitente pela técnica habitual).

Tabela 23.1 — Leptospirose. Insuficiência renal aguda — dados clínicos.

Pressão arterial	Manifestações
Sistólica 110 ± 20,7 (70-180)	Hemorrágicas
Diastólica 70 ± 14,2 (40-110)	18 (24%)
Diurese	Manifestações
Inferior a 17ml/h — 36 (47%)	Cardíacas (n = 55)
Superior a 17ml/h — 40 (53%)	Clínicas 8 (11%)
	EGG 34 (62%)

Tabela 23.2 — Leptospirose. Insuficiência renal aguda — dados laboratoriais.

	Mediana — Desvio-padrão		
Ureia (mg%)	153 ± 70,1 (32-376)	Bilirrubina total (n = 70) (mg%)	18,6 ± 12,4 (0,5-49)
Creatinina (mg%)	4,9 ± 1,8 (2,0-5,8)	TGO (UI/l) (n = 70)	70 ± 114,3 (5-700)
Na (mEq/l)	138 ± 4,4 (126-144)	TGP (UI/l) (n = 69)	48 ± 64 (15-431)
K (mEq/l)	4,0 ± 0,6 (2,7-5,8)	CPK (UI/l) (n = 56)	67 ± 477,7 (4,2-2.228)
		CPK-mb (n = 54) (UI/l)	8,9 ± 17,7 (0-66)

Tabela 23.3 — Leptospirose. Insuficiência renal aguda — exame de urina (n = 62).

Proteinúria qualitativa	62	(100%)
Proteinúria	29	(47%)
Hematuria	23	(37%)
Glicidúria		
Granulosa	29	(47%)
Hialina	20	(32%)
Cérea	12	(14%)
Piocitária	10	(16%)

Tabela 23.4 — Leptospirose. Insuficiência renal aguda.

Evolução		Óbitos	
Alta			
(n = 66) — (87%)		(n = 10) — (13%)	
Creatinina inferior a 2mg%	65	Dialisados	8
Creatinina superior a 2mg%	1	Não dialisados	2
		(faleceram ao entrar)	

Dezoito pacientes (24%) foram dialisados. A grande maioria (66 = 87%) dos doentes obteve alta, sendo que somente um deles com creatinina ainda superior a 2mg%, mostrando o potencial de reversibilidade da lesão renal, o que já foi assinalado na literatura³⁸. O número de óbitos (10 = 13%) foi superior à média relatada na literatura¹⁸ (Tabela 23.4), mas deve ser assinalado que dois doentes faleceram antes de qualquer tratamento e outro, com cetoacidose diabética associada. Nos demais doentes, as complicações hemorrágicas (digestiva ou pulmonar) e miocárdicas foram as causas determinantes do êxito letal. É possível que o tratamento dialítico mais precoce ou mais intensivo pudesse ter evitado algumas dessas mortes.

Infelizmente, a leptospirose continuará sendo importante problema de saúde pública em nosso meio e tudo faz crer, ainda por muito tempo, com seus surtos epidêmicos ocorrendo após cada grande enchente. O conhecimento de suas variadas manifestações tem permitido um tratamento mais racional

e eficiente e a contribuição do nefrologista — sem dúvida — tem sido importante para reduzir sua mortalidade.

— Trabalho realizado no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

— Os autores agradecem ao Sr. Cláudio Silva Machado pelo trabalho de digitação e processamento de dados e ao Sr. Edson Motta Boente, pela datilografia do texto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACHA, P.N. & SZYFRES, B. — Zoonosis y enfermedades transmissibles comunes al hombre y a los animales. 2ª ed., OPAS/OMS: Publicação Científica n.º 503, 1986.
2. ALEXANDER, A.D. & RULE, P.L. — Penicillins, cephalosporins, and tetracyclines in treatment of hamsters with fatal leptospirosis, *Antimicrob. Agents Chemother.* 30:835, 1986.
3. ANDRADE, J. & BRANDÃO, A.P. — Contribuição ao conhecimento da epidemiologia da leptospirose humana, com especial referência ao Grande Rio, Brasil, no período de 1970 a 1982, *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 82:91, 1987.
4. AREAN, V.M., SARASIN, G. & GREEN, J.H. — The pathogenesis of leptospirosis. Toxin production by *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Am. J. Vet. Res.* 25:836, 1964.
5. BLENDER, D.C. — Aspectos epidemiológicos de la leptospirosis, OMS — *Publicação Científica n.º* 510:160, 1986.
6. BRITO, E., SILVA, I.C., CERQUEIRA, C., OLIVEIRA, I.R., MIRANDA F. G. & ROCHA, H. — Alterações imunológicas na nefropatia da leptospirose humana, *Anais IX Congresso Brasileiro de Nefrologia*, Rio de Janeiro, 1978, pág. 31.
7. BRITO, E., SILVA, I.C., CERQUEIRA, C. & ROCHA, H. — Nefropatia da leptospirose: estudo comparativo de pacientes com e sem glomerulopatia, *Anais X Congresso Brasileiro de Nefrologia*, Fortaleza, 1980.
8. BRITO, T., FREYMÜLLER, E., PENNA, D.O., SANTOS, H.S., ALMEIDA, S.S., GALVÃO, P.A.A. & PEREIRA, V.G. — Electron microscopy of the biopsied kidney in human leptospirosis, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 14:397, 1965.
9. EDWARDS, G.A. & DOMM, B.M. — Human leptospirosis, *Medicine* 39:117, 1960.

10. FAINES, S. — Leptospirosis — here, now, *Pathology* 13:1, 1981.
11. FARRAR, W.E. — *Leptospira* species (Leptospirosis). In Mandell, G.L., Douglas, R.G. & Bennett, J.E.: *Principles and practice of infectious disease* New York, Wiley Medical, 1985, p. 1338.
12. GONÇALVES, A.J.R., LAZERA, M., PINTO, A.M.M. & ANDRADE, J. — leptospiroses: visão das formas graves. Estudo de 38 casos, numa série de 124 do Hospital Estadual São Sebastião, *Arq. Bras. Med.* 57:213, 1983.
13. HEATH, C.W., ALEXANDER, A.D. & GALTON, M.M. — Leptospirosis in the United States. Analysis of 483 cases in man, 1949-1961, *N. Engl. J. Med.* 273:857, 1965.
14. HODGEN, A.N. & STUCKEY, M.S. — Leptospirosis in Western Australia, 1983-1984, *Med. J. Aust.* 144:567, 1986.
15. JOHNSON, D.W. — The Australian leptospirosis, *Med. J. Aust.* 2:724, 1950.
16. KAWAHARA, H., YASSUDA, P., ARRIAGA, A.J., BRITO, T. & ROCHA, A.S. — Estudo funcional do rim na leptospirose, Anais X Congresso Brasileiro de Nefrologia, Fortaleza, 1980.
17. KENNEDY, N.D., PUSEY, C.D., RAINFORD, D.J. & HIGGINSON, A. — Leptospirosis and acute renal failure — clinical experiences and a review of the literature, *Postgrad. Med. J.* 55:176, 1979.
18. KNIGHT, L.L., MILLER, N.G. & WHITE, R.J. — Cytotoxic factor in the blood and plasma of animals during leptospirosis, *Infect. Immun.* 8:401, 1973.
19. KROHN, K., MERO, M., OKSANEN, A. & SANDHOLM, M. — Immunological observations in canine interstitial nephritis, *Am. J. Pathol.* 65:157, 1971.
20. LAI, K.N., AARONS, I., WOODROFFE, A.J. & CLARKSON, A.R. — Renal lesions in leptospirosis, *Aust. N.Z. J. Med.* 12:276, 1982.
21. LIMA, M.B.C. & PORTO, L.F.B. — Leptospirose, *Arq. Bras. Med.* 60:361, 1986.
22. MAGALDI, A.J.B., KUDO, L.H., YASSUDA, P., ARRIAGA, A.J., BRITO, T. & ROCHA, A.S. — Insuficiência renal aguda na leptospirose: transporte de água e uréia no ducto coletor papilar, Anais X Congresso Brasileiro de Nefrologia, Fortaleza, 1980.
23. MCLAIN, J.B.L., BALLON, W.R., HARRISON, S.M. & STEINWAY, D.L. — Doxycycline therapy for leptospirosis, *Ann. Intern. Med.* 100:696, 1984.
24. MORRISON, W.I. & WRIGHT, N.G. — Canine leptospirose: an immunopathological study of interstitial nephritis due to *Leptospira canicola*, *J. Pathol.* 120:83, 1978.
25. MYERS, D.M. — Manual de métodos para el diagnóstico de laboratorio de la leptospirosis. OPAS — Centro Panamericano de Zoonosis, Nota Técnica n° 30, 1985.
26. OOL, B.S., CHEN, B.T.M., TAN, K.K. & KHOO, O.T. — Human renal leptospirosis, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 21:336, 1972.
27. PECCHINI, F., BORGHI, M., BODINI, U., COPERCINI, B., GRUTTA D'AURIA, C., ROMANINI, G.L. & ROMANO, C. — Acute renal failure from leptospirosis: New trends of treatment (letters to the Editor), *Clin. Nephrol.* 18:164, 1982.
28. PENNA, D., BRITO, T., PUPO, A.A., MACHADO, M.M., GALVÃO, P.A.A. & ALMEIDA, S.S. — Kidney biopsy in human leptospirosis, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 12:896, 1963.
29. PEREIRA, M.M. & PEREIRA, J.B. — Aspectos epidemiológicos da leptospirose em áreas rurais do Brasil, *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 20(Supl):138, 1987.
30. PEREIRA, N.G., VIEIRA, W. & MARTINS, F.S.V. — Leptospirose: estudo clínico de 160 casos internados no Serviço de DIP do HU-UFRJ no período de 1978 a 1983. Resumos do XX Congresso da Soc. Bras. Med. Trop. e I Congresso Latinoamericano Med. Trop., Salvador, 1984.
31. RAMOS F., C.F., VIEIRA, W., MARTINS, F.S.V. & PEREIRA, N.G. — Leptospirose, In Pereira, N.G. & cols.: *DIP/Antibioticoterapia*, 1ª ed. Rio de Janeiro, ELEA, 1985.
32. SEGURO, A.C., DIAMENT, D., FILIPPINI, M.F.M. & ROCHA, A.S. — Características das formas não oligúricas e hipocalêmicas de insuficiência renal aguda na leptospirose. Anais XII Congresso Brasileiro de Nefrologia, Salvador, 1984.
33. SITPRIJA, V., PIPATANAGUL, V., MERTOWIDJOJO, K., BOONPUCKNAVIG, V. & BOONPUCKNAVIG, S. — Pathogenesis of renal disease in leptospirosis: Clinical and experimental studies, *Kidney Int.* 17:827, 1980.
34. STOENNER, H.G. — Treatment and control of leptospirosis. In Johnson, R.G.: *The biology of parasitic spirochetes*, New York, Academic Press, 1976, p. 375.
35. SULZER, C.R. & JONES, W.L. — Leptospirosis. Methods in laboratory diagnosis. Georgia (USA), *HHS Publ. nr. (CDC) 82-8275*, 1982.
36. TAKAFUJI, E.T., KIRKPATRICK, J.W., MILLER, R.N., KARWACKI, J.J., KELLEY, P.N., GRAY, M.R., McNEILL, K.M., TIMBOE, H.L., KANE, R.E. & SANCHEZ, J.F. — An efficacy trial of doxycycline chemoprophylaxis against leptospirosis, *N. Engl. J. Med.* 310:497, 1984.
37. WEIL, A. — Ueber eine eigenthümliche mit milztumor, ikterus und nephritis egehende, akute infektionkrankheit, *Dtsch. Arch. Klin. Med.* 39:29, 1886.
38. WINEARLS, C.G., CHAIN, L., COGHILAN, J.D., LEDINGHAM, J.G.G. & OLIVER, D.O. — Acute renal failure due to leptospirosis: clinical features and outcome in six cases, *Q. J. Med.* 212:487, 1984.

AValiação DO PACIENTE COM LITÍASE RENAL

Ita Pfeferman Heilberg
Nestor Schor



INTRODUÇÃO

A manifestação clínica mais comum da litíase renal, ao lado da hematúria, é a cólica nefrética, ocasionada pela mobilização do(s) cálculo(s) ou eventuais coágulos no trajeto urinário levando à obstrução parcial ou total do fluxo urinário. Classicamente, a dor é descrita como de forte intensidade, em região lombar ou abdominal, com irradiação para os testículos no homem e grandes lábios na mulher, podendo ser acompanhada de hematúria, náuseas e vômitos. A associação com infecção urinária não é incomum, podendo a disúria também fazer parte do quadro sintomático.

A avaliação do paciente com litíase renal deve ser portanto dirigida inicialmente a este episódio agudo doloroso, com a pronta instituição de terapia sintomática.

Para fins diagnósticos, os exames subsidiários necessários nesta fase aguda incluem: urina tipo I, raios X simples de abdome e ultra-som renal e, eventualmente, urocultura. A avaliação do sedimento urinário geralmente revela hematúria, apesar de que a ausência deste achado não exclui presença de calculose. Os raios X simples de abdome são muito importantes, já que os cálculos, em sua maioria, são radiopacos, podendo ser facilmente visualizados. A realização de exames radiológicos que se utilizam de contraste deve ser evitada neste período precoce. Sabe-se que a obstrução ureteral aguda leva à redução do fluxo plasmático renal e da filtração glomerular (via ativação de prostaglandinas tipo tromboxano com prejuízo na capacidade de concentração urinária. Portanto, o efeito radiográfico do contraste também se torna prejudicado. O ultra-som renal é um bom exame substitutivo para urografia excretora, já que também avalia presença de dilatação pielocalicial ou hidronefrose e adicionalmente demonstra a presença de cálculos radiotransparentes

A urocultura poderá ser realizada nos casos suspeitos de infecção superajuntada, com o qual se determinará ou não a necessidade de instituição de terapêutica antimicrobiana específica.

Dentre as drogas mais utilizadas para tratamento da cólica renal a nível hospitalar figuram antiespasmódicos e/ou analgésicos, como o brometo de hioscina (Buscopan®) e a meperidina (Dolantina®), por via endovenosa em dose única ou diluída em soro para gotejamento lento nos casos de dor subentrante. É mister que se hidrate adequadamente o paciente seja pela via oral ou endovenosa, a fim de facilitar a mobilização e até mesmo expulsão dos cálculos ou coágulos existentes. Atualmente vem-se utilizando com frequência cada vez maior os antiinflamatórios não hormonais que, pelo seu potencial antiflogístico, reduzem o edema ao redor do cálculo, facilitando sua expulsão, além de reduzirem a intensidade do processo doloroso. O emprego deste tipo de drogas também se justifica pelo bloqueio que promovem nas prostaglandinas vasoconstritoras ativadas durante o processo de semi-obstrução. Estas prostaglandinas, como o tromboxano, diminuem o fluxo urinário e a pressão hidráulica intratubular, dificultando a progressão do cálculo nas vias urinárias. O diclofenac sódico (Voltaren®) pode ser utilizado por via intramuscular e a indometacina (Indocid®), por meio de supositórios. Uma vez controlado o surto doloroso inicial, a abordagem do paciente passa a ter um caráter preventivo incluindo medidas de cunho geral e específico adotadas após uma investigação clínico-laboratorial minuciosa a nível ambulatorial.

O avanço substancial que vem ocorrendo recentemente na elucidação das bases fisiológicas implicadas na litogênese tem propiciado uma abordagem diagnóstica e terapêutica mais racional do paciente portador de litíase renal, modificando a história natural desta patologia.

Existem pelo menos quatro condições fisiopatológicas envolvidas na formação de cálculos no trato urinário: o estado de supersaturação, redução das substâncias inibidoras de cristalização urinária, presença de infecção e/ou obstrução urinária e alterações metabólicas.

Recentemente, especial ênfase tem sido dada ao conhecimento de distúrbios metabólicos, devido à sua elevada frequência (80 a 95%) na população de litíasicos^{5, 17} e fácil detecção.

O conhecimento de tais alterações possibilita a instituição de medidas profiláticas, além de um tratamento clínico mais específico para cada paciente. Os principais distúrbios metabólicos que devem ser investigados incluem: hipercalcúria, hiperexcreção de ácido úrico, hipocitratúria, hiperoxalúria, cistinúria e acidose tubular renal (Quadro 24.1).

Quadro 24.1 — Principais distúrbios em urolitíase

- | |
|--|
| A) Hipercalcúria |
| 1. Hipercalcúria idiopática |
| — Hipercalcúria renal |
| — Hipercalcúria absorviva (hiperabsorção intestinal de cálcio) |
| 2. Hipercalcúria reabsorviva |
| — Hiperparatireoidismo primário |
| — Imobilização prolongada |
| B) Hiperexcreção de ácido úrico |
| C) Hipocitratúria |
| D) Hiperoxalúria |
| E) Cistinúria |
| F) Acidose tubular renal |

HIPERCALCÚRIA IDIOPÁTICA

A hipercalcúria idiopática traduz-se por elevada excreção renal de cálcio, em vigência de normocalcemia. A hipercalcúria, por sua vez, constitui-se em importante fator de risco para a formação de cálculos, incidindo em 30 a 50% dos litíasicos^{5, 8}.

Considera-se que existe hipercalcúria quando a dosagem de cálcio na urina de 24 horas for superior a 250mg para o sexo feminino e 300mg para o sexo masculino, ou, ainda, superior a 4mg/kg de peso corporal em 24 horas para ambos os sexos. Há ainda quem considere como excreção anormal de cálcio valores a partir de 150mg em 24 horas, definindo-a como hipercalcúria marginal⁶.

A hipercalcúria idiopática pode resultar de um decréscimo na reabsorção tubular renal de cálcio ou de uma absorção intestinal excessiva de cálcio. No primeiro caso, parece existir um defeito intrínseco na reabsorção tubular renal de cálcio, levando à perda renal crônica deste íon. Esta excreção excessiva leva à redução transitória do cálcio sérico, com estímulo secundário à secreção do paratormônio e conseqüente elevação dos níveis urinários de adenosina monofosfato (AMP-cíclico). O PTH, por sua vez,

estimula a hidroxilação renal de vitamina D elevando os níveis circulantes de seu metabólito ativo, 1,25-diidroxicolecalciferol (1,25 (OH)₂-D₃). Esta última leva a aumento secundário na absorção intestinal de cálcio e mobiliza cálcio ósseo, ações que operam no sentido de normalizar os níveis outrora reduzidos de cálcio sérico. Entretanto, apesar da compreensão destes mecanismos fisiopatológicos, alguns ensaios clínicos não conseguiram demonstrar a elevação do AMP-cíclico urinário em hipercalcúria renal como prova do envolvimento do PTH¹².

Quando a hipercalcúria decorre da absorção intestinal excessiva de cálcio, como na hiperabsorção intestinal de cálcio (HAInt), o mecanismo fisiopatológico proposto é outro. O aumento na concentração de cálcio circulante decorrente desta excessiva absorção leva à supressão da atividade das paratireóides, com reduzida secreção de PTH e, portanto, também de AMP-cíclico urinário. Adicionalmente, esta elevação do cálcio sérico aumenta a carga filtrada deste íon, culminando em hipercalcúria. Tanto a supressão do PTH quanto a eliminação urinária de cálcio tendem a compensar o aumento de absorção pelo trato gastrointestinal. A HAIInt pode ser primária ou secundária. Existem duas variantes de HAIInt primária: na HAIInt conhecida como tipo 2, o aumento na absorção intestinal de cálcio só ocorre quando existe maior oferta deste íon na dieta. Já na HAIInt tipo 1, a elevada absorção ocorre independentemente da quantidade de cálcio ingerido. Esta diferenciação implica maior rigor na restrição de cálcio dietético para o tipo 2 em relação ao 1.

Alguns autores acreditam que a hipercalcúria decorra de distúrbios funcionais do metabolismo de cálcio, podendo coexistir num mesmo paciente a hiperabsorção intestinal e a reduzida reabsorção tubular do cálcio com predomínio de um ou outro mecanismo⁷.

Por fim, conforme mencionado anteriormente, a hipercalcúria idiopática pode ser secundária, como quando ocorre por hiperfosfatúria renal. Com a perda crônica de fósforo urinário e conseqüente hiperfosfatúria, há estímulo para hidroxilação renal da vitamina D e aumento secundário na absorção intestinal de cálcio (HAInt tipo 3).

Além da hipercalcúria idiopática, tem-se também a hipercalcúria conseqüente à hipercalcemia. Entre os estados hipercalcêmicos, que cursam com hipercalcúria, figuram o hiperparatireoidismo (HPT), sarcoidose, hipertireoidismo, intoxicação por vitamina D, imobilização prolongada no leito e neoplasias. Estima-se que 1 a 3% dos pacientes com litíase renal sejam portadores de hiperparatireoidismo¹⁰, sendo no entanto a hipercalcemia quem chama a atenção para o diagnóstico de HPT, mais do que a própria hipercalcúria¹⁹. Alguns trabalhos têm demonstrado maior incidência de nefrolitíase quando de imobilização prolongada¹¹. Por outro lado, apesar da presença da hipercalcúria, não é comum a ocorrência de litíase renal em hipertireoidismo ou neoplasias^{14, 20}. Estas observações sugerem necessidade de prolongada

HIPEREXCREÇÃO DE ÁCIDO ÚRICO

hipercalcúria para que ocorra litíase, o que talvez não seja possível em neoplasias malignas ou hipertireoidismo sintomático.

Para o diagnóstico de hipercalcúria renal, seja qual for sua fisiopatogenia, são necessários coletas de urina de 24 horas, em duas ou três amostras, devido à variabilidade na excreção deste íon. Para esclarecer se a HAInt se faz ou não presente como responsável pela hipercalcúria, deve ser realizada a prova de sobrecarga oral de cálcio¹⁸. Para a realização desta prova, o paciente pode manter-se em dieta habitual nos dias que antecedem o exame, suspendendo o uso de medicamentos por no mínimo 72 horas antes deste. Na véspera, após o jantar, inicia-se uma pausa alimentar com ingestão de 300ml de água às 21 e 24 horas. No dia do exame, ainda em jejum, o paciente ingere ainda 300ml de água. A prova propriamente dita consta de dois períodos consecutivos, de jejum e após a sobrecarga oral de cálcio. No período de jejum é coletada uma amostra de sangue onde são dosados cálcio (Ca), fósforo (P), ácido úrico (Ac Ur) e creatinina (Cr), e toda urina formada durante 2 horas onde serão dosados Ca e Cr. Após este período, submete-se o indivíduo a uma sobrecarga oral de 1g de cálcio, ingerido juntamente com bolachas e chá, que terão por função facilitar a absorção intestinal deste íon. Neste segundo período, que dura 3 e meia horas, são novamente dosados Ca e Cr na urina que foi coletada. Os pacientes com diagnóstico provável de HAInt aumentarão no mínimo 3,5 vezes a excreção de cálcio (índice Ca/Cr urinários) após a sobrecarga.

O conhecimento da etiologia de hipercalcúria se justifica pelas suas implicações terapêuticas.

No caso de HAInt tipo 1, como a absorção excessiva do cálcio independe da quantidade ingerida do mesmo, a restrição passa a ser apenas parcial, para que se tenha uma absorção proporcionalmente menor. As medicações adjuvantes incluem o fosfato de celulose (não utilizado em nosso meio), ortofosfato, farelo de arroz e os tiazídicos, que na realidade são mais comumente prescritos em hipercalcúria renal (HCaR).

Na HAInt tipo 2, como a hiperabsorção só ocorre na vigência de maior oferta dietética de cálcio, a restrição deste torna-se imperativa. Preconiza-se uma dieta contendo em torno de 400mg de cálcio por dia, o que se consegue através de restrição do leite e seus derivados como queijos, iogurtes, cremes, etc.

As mesmas drogas descritas poderão ser utilizadas no caso de não aderência à dieta.

Na HAInt tipo 3, secundária à hipofosfatemia, o tratamento a ser instituído é a reposição de fosfato sob a forma neutra.

Já na HCaR, os tiazídicos representam o tratamento de escolha, pelo seu efeito em reduzir a calcúria.

Na hipercalcúria reabsortiva, decorrente da reabsorção excessiva do cálcio ósseo, o tratamento relaciona-se com a moléstia de base como, por exemplo, paratireoidectomia em casos de hiperparatireoidismo primário severo.

Entende-se como hiperexcreção de ácido úrico (HEAcUr) uma quantidade anormalmente elevada de ácido úrico na urina, independentemente de elevação de seus níveis séricos. Os valores admitidos como normais para excreção de ácido úrico em urina de 24 horas não devem exceder 800mg nos homens e 750mg nas mulheres e dentro desta faixa existe grande variação de acordo com a ingestão de purinas.

A HEAcUr decorre de ingestão excessiva de purinas, produção endógena aumentada ou alteração na reabsorção tubular renal de ácido úrico. A excreção excessiva de ácido úrico aumenta a supersaturação urinária com relação ao ácido úrico dissociado e/ou do urato monossódico, sendo que estes cristais podem servir como núcleo para a formação de cálculos de oxalato de cálcio. Por esta razão, a HEAcUr tem sido encontrada em até 38% dos pacientes portadores da litíase cálcica². A incidência de cálculos puros de ácido úrico é variável, mas geralmente não ultrapassa 5 a 10%. Sua incidência é maior em pacientes com gota primária, situação onde mesmo níveis urinários subnormais de ácido úrico já podem ser relacionados com a formação de cálculos²¹.

A precipitação do cristal de ácido úrico não é função exclusiva do grau de excreção e concentração dos cristalóides na urina, dependendo também de sua solubilidade. O ácido úrico sob a forma de ácido livre é menos solúvel em meios ácidos, tendendo a se precipitar. Em urina alcalina existe maior quantidade do sal (urato), que por sua vez é mais solúvel. Os pacientes gotosos habitualmente exibem produção deficiente de amônia, acarretando em excreção de urina ácida, condição favorável para que haja precipitação do ácido úrico. A compreensão destes fatores torna mais óbvias medidas terapêuticas para HEAcUr, como alcalinização urinária.

Classicamente, para alcalinização utiliza-se do bicarbonato de sódio por via oral. Entretanto, em pacientes com efeitos colaterais a nível gastrointestinal, como aerofagia, ou mesmo em hipertensos, tem-se dado preferência à utilização do citrato de potássio. Este último, além do seu efeito alcalinizante, favorece a formação de urato de potássio, mais solúvel que o urato de sódio, dificultando a precipitação do ácido úrico. Adicionalmente, este agente possui a vantagem de elevar a citrúria, cujo benefício na inibição da litogênese será comentado a seguir.

Além da alcalinização, considerando-se a fisiopatogenia deste distúrbio metabólico, impõe-se o tratamento dietético e/ou uso de drogas inibidoras da produção de ácido úrico.

A restrição dietética de purinas, por vezes de difícil aderência por parte do paciente, deve-se restringir aos alimentos cujo teor de purinas for muito elevado como: vísceras (coração, rim, fígado), vitela, cabrito, carneiro, "bacon", extratos de carne, ovas de peixe, sardinha, anchova, bacalhau, "haddock", salmão, truta, arenque, peru, etc.

Os alimentos com médio teor de purinas podem ser ingeridos com moderação, como é o caso dos cereais, carne de vaca ou de porco, e grãos de uma maneira geral.

Para reduzir a formação do ácido úrico, diminuindo o seu nível sérico e urinário, utiliza-se um inibidor de síntese (inibe a xantina oxidase e hipoxantina oxidase) como o alopurinol.

HIPOCITRATÚRIA

A hipocitratúria é, ao lado da hipercaleiúria idlopática e hiperexcreção de ácido úrico, uma das alterações metabólicas mais freqüentemente detectada (isolada ou associada) em até 50% dos pacientes com calculose renal¹⁶.

Considera-se que existe hipocitratúria quando os níveis urinários de citrato forem inferiores a 320mg em urina de 24 horas.

O citrato exerce efeito inibitório sobre o crescimento de cristais (fosfato de cálcio), bem como reduz a saturação urinária de sais de oxalato de cálcio, através de formação de complexos solúveis com o cálcio. A origem da hipocitratúria ainda é desconhecida, mas o aumento de sua reabsorção tubular como ocorre em acidose tubular renal, hipomagnesemia e hipopotassemia seguramente tem importante participação. Causas adicionais como diminuição na carga filtrada devido a má absorção intestinal ou degradação aumentada por bactérias em pacientes com infecção urinária também têm sido apontadas.

O tratamento desta anormalidade reside na administração de citrato por via oral, sob a forma preferencial de citrato de potássio. A elevação do pH urinário que acompanha a administração de citrato aumenta a solubilização do ácido úrico, como já mencionado anteriormente. Adicionalmente à normalização da citratúria, observa-se, com o uso do citrato de potássio, uma redução da calciúria devido a aumento na reabsorção tubular renal de cálcio.

HIPEROXALÚRIA

Apesar do oxalato ser um dos constituintes mais abundantes nos cálculos, a maioria dos pacientes com litíase não excretam oxalato em maior concentração do que indivíduos normais.

A hiperoxalúria pode ser primária ou secundária, caracterizando-se por excreção de oxalato urinário geralmente superior a 100mg em 24 horas. A hiperoxalúria primária, entidade rara, ocorre por defeito enzimático de transmissão genética autossômica recessiva, que resulta em elevada excreção urinária de oxalato. No caso de hiperoxalúria secundária, existe hiperabsorção intestinal de oxalato, que pode ser decorrente de ressecções intestinais, "bypass" ileal, elevada ingestão de oxalato, fosfato de celulose, etilenoglicol, ou ainda de má absorção de gorduras. É uma anormalidade cujo tratamento é bastante difícil.

Uma dieta pobre em gorduras pode reduzir a absorção de oxalato. Os alimentos ricos em oxalato como espinafre, chá, coca-cola, e chocolate devem ser evitados. Hidratação vigorosa e correção de distúrbios do ácido úrico comumente associados à hiperoxalúria fazem-se necessários. Para a hiperoxalúria primária, quando houver deficiência de piridoxina associada, poderá ser feita a reposição desta última. Em hiperoxalúria secundária, o tratamento alternativo é a colestiramina, que deverá ser associada à redução de gorduras e oxalato da dieta, além de suplementação oral de cálcio.

CISTINÚRIA

A cistinúria é uma doença hereditária rara, de transmissão autossômica recessiva, porém com penetrância tardia, de modo que seu pico de incidência pode ocorrer na idade adulta. Caracteriza-se pela elevada excreção urinária de cistina entre outros aminoácidos como arginina, ornitina e lisina.

Entretanto, devido à pequena solubilidade da cistina, há perigo de precipitação com formação de cálculos. Estima-se que a urolitíase por cistina ocorra em 1 a 3% dos pacientes⁹. A presença de cistinúria pode ser detectada em termos qualitativos através da reação colorimétrica utilizando-se nitroprussiato de sódio, hidróxido de amônio e cianeto de sódio, com aparecimento de cor violácea no caso de positividade. Em uma segunda etapa, então, procede-se com a determinação quantitativa do aminoácido.

O objetivo do tratamento de cistinúria é o de manter a concentração de cistina urinária abaixo do nível de supersaturação para evitar sua precipitação com formação de cálculos. Para tanto, preconiza-se aumento da ingestão hídrica, redução do teor protéico da dieta e alcalinização urinária. Entre as drogas utilizadas, tem-se a D-penicilamina, alfa-mercaptopropionilglicina e a N-acetilcisteína que, como "tióis", quebram as pontes dissulfeto da L-cistina, tornando-a mais solúvel. A primeira delas, entretanto, traz consigo muitos efeitos colaterais; a segunda não é disponível em nosso meio e a última droga não é tão eficiente quanto as duas primeiras. Recentemente, tem-se verificado que a glutamina associada à dieta rica em sódio e também a vitamina C podem ter efeito benéfico no tratamento da cistinúria.

ACIDOSE TUBULAR RENAL

A acidose tubular renal (ATR) incide de 1 a 3% dos pacientes com litíase⁶. Caracteriza-se pela presença de urina inapropriadamente alcalina, ante um quadro de acidose sistêmica hiperclorêmica. A ATR pode ser proximal ou distal, dependendo do sítio do néfron onde ocorre a predominante deficiência na acidificação urinária. A ATR pode ainda ser primária ou secundária a doenças tubulares de origem imu-

nológica, intoxicação medicamentosa ou associada a outras disfunções como na síndrome de Fanconi por exemplo, na qual há também aminoacidúria e glicosúria. Habitualmente, tanto a proximal quanto a distal cursam com hipercaleiúria. No entanto, a magnitude da hipercaleiúria e a incidência de cálculos costumam ser maiores na ATR distal (tipo 1). Isto se deve ao fato de que na ATR proximal a excreção de citrato urinário é elevada (devido à reabsorção deficiente), fator protetor contra litogênese. A origem de hipercaleiúria na ATR ainda não está bem estabelecida, mas provavelmente envolve diminuição na reabsorção tubular de cálcio, bem como mobilização do cálcio ósseo para tamponamento da acidez.

A triagem diagnóstica desta doença pode ser feita pela determinação do pH urinário após 12 horas de jejum com restrição hídrica. Se nestas condições o pH for superior a 5,5, deve-se prosseguir a investigação com a realização de prova de acidificação com sobrecarga de cloreto de amônia.

O tratamento da ATR visa à correção de acidez metabólica. Os agentes mais utilizados para a alcalinização incluem o bicarbonato de sódio, o citrato de potássio ou a solução de Shohl que contém ácido cítrico associado a citrato de sódio.

Além dos distúrbios metabólicos descritos, outros fatores podem ainda participar na fisiopatogenia de urolitíase, os quais são destacados a seguir.

INFECÇÃO

A presença de infecção urinária constitui condição potencialmente litogênica. Bactérias produtoras de urease hidrolisam a uréia, geram pH alcalino, tornando o ambiente urinário propício para a ocorrência de cristalização. Os cálculos de infecção são geralmente mistos, constituídos de estruvita (fosfato amoníaco-magnésiano) e carbonato de apatita. Entre as bactérias produtoras de urease mais comumente implicadas na formação de cálculos figuram as da espécie *Proteus*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas* e *Klebsiella*. Estas bactérias às vezes servem de nicho para a formação de cálculos. Entretanto, mais recentemente, tem sido observado que mesmo bactérias não produtoras de urease como a *Escherichia coli* podem criar condições litogênicas por centralizarem o processo de cristalização. Além destes mecanismos, restos celulares de urotélio podem centralizar o processo de nucleação.

A litíase por infecção incide entre 15 e 20% do total das litíases¹⁵, caracterizando-se pelo crescimento rápido, formando cálculos coraliformes, muitas vezes assintomáticos. A recorrência da infecção após remoção cirúrgica dos cálculos é elevada. Por outro lado, a presença do cálculo mantém a infecção.

O tratamento da infecção urinária crônica ou recidivante é de fundamental importância na prevenção de novos cálculos, devendo-se utilizar antibioticoterapia específica de acordo com a bactéria envolvida. Quando necessário, uma fase de manutenção

deve ser prescrita, utilizando-se doses baixas de antibióticos em dose única diária. A utilização do ácido aceto-hidroxiâmico (Lithostat®), não disponível em nosso meio, tem por função diminuir a alcalinidade da urina, bem como a formação de amônia, por bloquear a urease. Este agente tende a limitar o crescimento do cálculo, embora não o dissolva. Além disso, permite melhor atividade dos antibióticos a nível urinário.

ALTERAÇÕES URODINÂMICAS

Estas alterações, comumente causadas por anomalias congênitas urinárias ou decorrente de iatrogenia, se associam freqüentemente à infecção e, por dificultarem a livre passagem de urina no trato urinário, favorecem a precipitação dos cristais em suspensão. O tratamento cirúrgico de tais alterações deve ser indicado quando houver repercussão significativa sobre a função renal, infecção urinária resistente ao tratamento ou então litíase renal de repetição.

O rim em esponja medular é uma patologia caracterizada por dilatação dos ductos coletores renais envolvendo uma ou mais papilas renais, que se associa à presença de cálculos pela presença do fator obstrutivo aqui mencionado.

Considerando todos estes fatores em conjunto e conhecida a elevada recorrência e risco potencial da doença litíásica, impõem-se uma investigação clínico-laboratorial minuciosa, a fim de tratarmos mais racionalmente cada doente portador desta moléstia. No quadro 24.2 são especificados os principais exames subsidiários para diagnóstico. Ao lado de todos esses exames já rotineiros em nosso meio, atualmente tem-se focado o estudo dos inibidores da cristalização urinária. Entre estes, os glicosaminoglicanos urinários são um dos mais importantes, sendo que a sua determinação em urina de pacientes litíásicos tem mostrado redução significativa.

Além da terapêutica específica de cada distúrbio metabólico, cumpre ainda salientar a necessidade de se orientar o paciente com medidas gerais comuns a qualquer dos distúrbios.

Quadro 24.2 — Avaliação laboratorial do paciente com urolitíase.

1. Urina tipo I
2. Raios X simples de abdome/urografia excretora
3. Ultra-som renal
4. Urocultura com antibiograma
5. Determinação de cálcio, ácido úrico e creatinina em urina de 24 horas (no mínimo 2 amostras)
6. Prova de sobrecarga oral de cálcio
7. Determinação do cálcio, fósforo, ácido úrico e creatinina séricos
8. Determinação do pH urinário em jejum e/ou prova de acidificação urinária
9. Determinação de cistinúria qualitativa
10. AMP-cíclico urinário

A primeira delas, de fundamental importância, reside no estímulo à maior ingestão de líquidos por parte do paciente. Esta acarreta diluição urinária, reduz a saturação dos sais urinários e a concentração de substâncias constituintes dos cálculos. A quantidade mínima de líquidos preconizada gira em torno de 2 litros, não devendo exceder 4 litros para evitar diluição dos fatores inibitórios de cristalização urinária. Em termos dietéticos gerais, sugere-se dieta reduzida em carboidratos e proteínas de origem animal, sem excesso de sal. A oferta de carboidratos em excesso pode levar indiretamente à elevação de calcúria além de obesidade, que juntamente com atividade sedentária estão relacionadas com maior risco de litíase¹³. A dieta rica em proteínas de origem animal leva à acidificação da urina, reduz excreção de citrato e eleva a excreção de ácido úrico, favorecendo principalmente a formação de cálculos de ácido úrico⁵. A elevada ingestão de sódio também pode conduzir a aumento na excreção de cálcio, e por esta razão excessos de sal devem ser evitados. Deve haver também estímulo à maior atividade física pelos motivos mencionados anteriormente.

O aumento da ingestão hídrica associada às recomendações dietéticas gerais exerce *per se* efeito benéfico para os pacientes litíase, conhecido como "stone clinic effect" ou efeito ambulatorial.

Em resumo, a avaliação clínica do paciente com litíase renal nos dias de hoje toma novos rumos; que, ao lado de intervenções cirúrgicas, endoscópicas ou extracorpóreas menos agressivas, tentam modificar a história natural desta patologia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARROS, E.J.G., SANTOS, D.R., BOIM, M.A., PINHEIRO, M.E., AIZEN, H., RAMOS, O.L. & SCHOR, N. — Calcúria, sobrecarga de cálcio e AMP cíclico urinário na avaliação de pacientes com litíase cálcica, *A.M.B.* 32:96, 1986.
2. BLEICH, H.L. & BORO, E.S. — Hypercalciuria and hyperuricosuria in patients with calcium nephrolithiasis, *N. Engl. J. Med.* 291:1344, 1974.
3. BRESLAU, N.A., BRINKLEY, L., HILL, K.D. & PAK, C.Y.C. — Relationship of animal protein — rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 66:140, 1988.
4. BRESLAU, N.A. & PAK, C.Y.C. — Practical outpatients evaluation for recurrent nephrolithiasis, *Urol. Clin. North Am.* 8:253, 1981.

5. COE, F.L. — Treated and untreated recurrent calcium nephrolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria, hyperuricosuria or no metabolic disorder, *Ann. Intern. Med.* 87:404, 1977.
6. COE, F.L. — Clinical and laboratory assessment of patients with kidney stones. In Coe, F.L. *Nephrolithiasis — pathogenesis and treatment*, Chicago, Year Book, 1978, p. 1.
7. COE, F.L. & BUSHISNKY, D.A. — Pathogenesis of hypercalciuria, *Am. J. Physiol. (Lond.)* 247:F1, 1984.
8. COE, F.L. & FAVUS, M.J. — Disorders of stone formation. In Brenner, B.M. & Rector Jr., F.C.: *The kidney*, 2nd ed., Philadelphia, Saunders, 1981, vol. 2, p. 1950.
9. CRAWHALL, J.C. & WATTS, R.W.E. — Cystinuria, *Am. J. Med.* 45:736, 1968.
10. GHASH, B.N., NOTHUR, S.C. & BLAT, H.S. — Primary hyperparathyroidism in renal calculi, *Int. Surg.* 58:625, 1973.
11. HWANG, T.I.S., HILL, K., SCHNEIDER, V. & PAK, C.Y.C. — Effect of prolonged bed rest on the propensity for renal stone formation, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 66:109, 1988.
12. LIEN, J. & KEANE, P. — Urinary cAMP and calcium excretion in the fasting state and their response to oral calcium loading in patients with calcium urolithiasis, *J. Urol.* 129:401, 1983.
13. MATES, J. — External factors in the genesis of urolithiasis. In Hodgkinson, A. & Nordin, B.E.C.: *Renal stone research symposium*, London, Churchill, 1969, p. 59.
14. MUNDY, G.R. & MARTIN, T.J. — The hypercalcemia of malignancy: pathogenesis and management, *Metabolism*, 31:1247, 1982.
15. NARINS, R.G. — Nephrolithiasis. In Narins, R.G.: *Nephrology — Management of renal electrolyte disorders*, Boston, Harvard Medical School, 1979, p. 1.
16. NICAR, M.J., SKURLA, C., SAKHAE, K. & PAK, C.Y.C. — Low urinary citrate excretion in nephrolithiasis, *Urology* 21:8, 1983.
17. PAK, C.Y.C. — Medical management of nephrolithiasis, *J. Urol.* 128:1157, 1982.
18. SANTOS, D.R. & SCHOR, N. — Litíase renal, *Rev. Bras. Clin. Ter.* 15:157, 1986.
19. SIMINOVITCH, J.M.P., ESSELSTYN Jr., C.B. & STRAFON, R.A. — Renal lithiasis and hyperparathyroidism: diagnosis, management and prognosis, *J. Urol.* 126:720, 1981.
20. WALKER, D. — Hyperthyroidism and urinary tract calculus, *J. Urol.* 105:868, 1971.
21. YU, T.F. & GUTMAN, A.B. — Uric acid nephrolithiasis in gout. Predisposing factors, *Ann. Intern. Med.* 67:1133, 1967.

REATIVIDADE VASCULAR NA HIPERTENSÃO ARTERIAL — PAPEL DO ENDOTÉLIO

Regina Scivoletto
Zuleica B. Fortes
Maria H. C. de Carvalho
Dorothy Nigro

INTRODUÇÃO

A pressão sanguínea no sistema vascular é controlada, a cada instante, pela contratilidade da musculatura lisa dos vasos. Os agentes que modulam esta contratilidade são de grande importância e têm sido objeto de intenso estudo.

Embora conhecidas de longa data a importância e a participação da regulação neural, dos hormônios circulantes (catecolaminas, vasopressina), dos mediadores do controle local do fluxo sanguíneo (adenosina, histamina, bradicinina e ácido araquidônico), das condições locais (pH, osmolaridade) e da angiotensina, dados atuais mostram que a célula endotelial participa da modulação da reatividade vascular.

O primeiro trabalho que demonstrou a participação do endotélio na resposta do músculo liso vascular a drogas foi feito por Furchgott e Zawadzki⁴⁰. Os autores observaram, em aorta isolada de coelho, que a acetilcolina acarretava relaxamento apenas em preparações nas quais se mantinha o endotélio íntegro. A retirada mecânica do endotélio abolia a resposta relaxante, tornando-a mesmo constritora com concentrações crescentes de acetilcolina. Na figura 25.1 encontram-se registros típicos obtidos de anéis de aorta, com e sem endotélio, isolados de rato, pré-contraindo com noradrenalina e submetidos a concentrações crescentes de acetilcolina.

O mesmo fenômeno foi demonstrado também para os vasos da microcirculação^{8, 36}, sendo que a dependência de fenômenos endoteliais aumenta com a diminuição do diâmetro dos vasos⁶³. Portanto, a influência vasodilatadora do endotélio é mais intensa nos vasos de resistência.

Embora os estudos iniciais tenham sido realizados em vasos sanguíneos de coelhos, trabalhos posteriores demonstraram que a célula endotelial é ne-

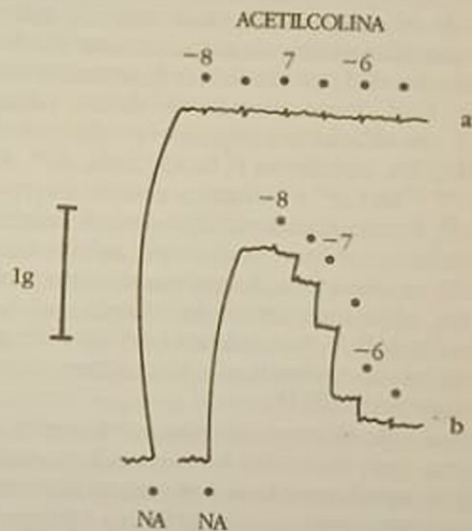


Figura 25.1 — Respostas típicas induzidas por acetilcolina em anéis isolados de aorta torácica de rato, pré-contraindo com noradrenalina (NA). As doses estão expressas em logaritmo da concentração final do sal na solução nutriente. Em a o endotélio foi removido mecanicamente, em b o endotélio foi mantido intacto.

cessária para o relaxamento induzido pela acetilcolina em artérias de outras espécies animais, inclusive o homem³⁷. O sistema venular relaxa-se através de mecanismo semelhante, porém em intensidade menor do que o da artéria correspondente²¹.

Como o tratamento prévio das preparações com atropina abole o efeito da acetilcolina, sugere-se que o fenômeno ocorra através da interação do agonista colinérgico com receptores do tipo muscarínico, localizados na camada íntima dos vasos.

Qual seria a importância do fenômeno descrito?

É conhecido o papel fisiológico da acetilcolina como vasodilatador em áreas muito restritas, como na genitália, por exemplo. Entretanto, o seu papel vasodilatador na circulação sistêmica não está claro. Em grandes vasos, a acetilcolina, liberada pelos eventuais nervos colinérgicos aí encontrados, não pode alcançar a camada íntima vascular. Em vasos de resistência, porém, as barreiras de difusão são poucas. Entretanto, a presença de acetiltransferase em algumas células endoteliais sugere uma síntese local desta substância que, uma vez liberada, poderia atuar nas células vizinhas⁶⁷.

Embora se desconheça o papel preciso da acetilcolina como vasodilatador sistêmico, deve-se considerar que o mecanismo descrito acima por: a) ter sido evidenciado em diversos territórios vasculares (grandes artérias, microcirculação, veias); b) ter sido observado em diversas espécies animais e c) expressar-se em concentrações baixas da substância, deve estar envolvido em processos importantes da função vascular.

À descoberta do fenômeno vasodilatador endotélio-dependente seguiram-se investigações sistemáticas, em vários laboratórios de todo o mundo, no sentido de se reestudar o mecanismo de ação de agentes vasodilatadores, visando constatar a influência ou não da célula endotelial no desencadeamento do efeito final dessas substâncias. Assim, consideram-se: 1. vasodilatadores dependentes de endotélio — acetilcolina, substância P, bradicinina, ATP, ADP, ionóforo^{20, 37} de Ca^{2+} e histamina atuando em receptor H_1 ^{69, 86}; 2. vasodilatadores de ação independente do endotélio — o fator natriurético atrial⁷², adenosina, AMP, prostaciclina, histamina atuando em receptor H_2 , nitro compostos vasodilatadores, minoxidil, diazóxido^{27, 35}; 3. vasodilatadores parcialmente dependentes do endotélio — hidralazina, papaverina e isoproterenol^{9, 60}.

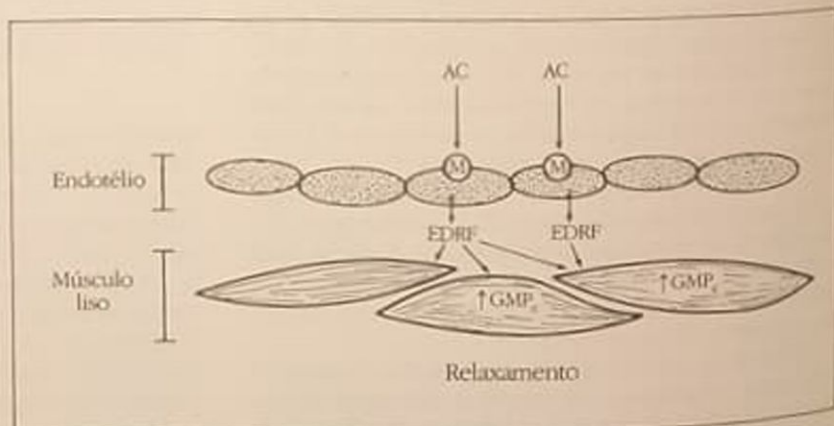
A recuperação da resposta relaxante à acetilcolina, em artérias cujo endotélio foi removido mecanicamente, é possível quando tais estruturas são colocadas em contato com a camada íntima (endotelial) de uma artéria com endotélio preservado⁴⁰. Este dado sugere um processo de transferência de um agen-

te do vaso íntegro (com endotélio) para o vaso destituído de endotélio. A partir destas observações, propôs-se que o mecanismo de vasodilatação dependente de endotélio envolve a liberação de um (ou mais) fator (es) desta camada celular que, por sua vez, iria atuar, após a sua difusão, diretamente sobre a musculatura lisa vascular. Este (s) fator (es) foi (foram) denominado (s) de "endothelium derived relaxing factor", passando a ser conhecido pela sigla EDRF⁴⁰ (Fig. 25.2).

A preocupação imediata, após a caracterização da intermediação do fenômeno pelo EDRF, foi a sua identificação. Assim, verificou-se que substâncias inibidoras do metabolismo do ácido araquidônico, via ciclooxigenase, não impedem o relaxamento endotélio-dependente⁵⁸, os leucotrienos ou os ácidos eicosatetraenóicos, derivados do ácido araquidônico via lipoxigenase, não relaxam as preparações arteriais⁵⁰. Concluiu-se, portanto, que não há participação direta dos derivados do ácido araquidônico no relaxamento endotélio-dependente. A identificação química do EDRF mostrou-se difícil, particularmente por tratar-se de substância muito instável. Apesar desta dificuldade técnica, demonstrou-se que a bradicinina libera nitróxido (NO) da célula endotelial⁶⁶. Este, por sua vez, apresenta atividade biológica, labilidade, susceptibilidade a inibidores e potenciadores, indistinguíveis das do EDRF. Estes dados levaram à sugestão de que o EDRF é o NO. Por outro lado, em ensaios mais amplos para se detectar a atividade músculo-relaxante, utilizando-se, além de músculo liso vascular, músculos de outros órgãos ou sistemas (traquéia, intestino e útero), demonstrou-se diferença de seletividade entre o EDRF e o NO⁷⁶. Como se observa, apesar da fina tecnologia disponível atualmente, ainda não se conseguiu identificar, definitivamente, a substância química em questão. Há concordância quanto à sua meia-vida, que é curta e variável conforme a espécie animal estudada e as condições experimentais, tendo sido avaliada desde 6 segundos^{12, 44} até 50 segundos³¹.

A liberação do EDRF é um processo ativo envolvendo a participação do íon cálcio, cujos canais não são sensíveis ao bloqueio exercido pelo verapamil⁸⁷.

Figura 25.2 — Em vaso sanguíneo isolado, a acetilcolina (AC) acarreta relaxamento através da interação com receptores muscarínicos (M) localizados na célula endotelial. Esta, por sua vez, libera um ou mais fatores relaxantes (EDRF). O EDRF causa relaxamento de musculatura lisa vascular pela ativação da guanilato-ciclase acarretando aumento do GMP-cíclico (GMP_c).



O EDRF relaxa o músculo liso vascular através da ativação da enzima guanilatociclase com consequente aumento do GMP-cíclico intracelular que, por sua vez, por meio de uma fosforilação, modifica a conformação de algumas proteínas, havendo como consequência menor quantidade de Ca^{2+} disponível para a contração^{38, 39, 49, 69}.

Não somente substâncias vasodilatadoras liberam o EDRF, mas também algumas substâncias vasoconstritoras têm esta propriedade. Observou-se que aortas isoladas de rato, das quais o endotélio havia sido removido, eram mais sensíveis à ação da noradrenalina que aortas com o endotélio íntegro³². Nesta última condição, o efeito final da noradrenalina seria a resultante da soma algébrica de sua ação constritora sobre o músculo liso vascular e sua ação relaxante através da liberação do EDRF. Conforme descreve-se adiante, existem condições patológicas que alteram os componentes dessa soma algébrica, havendo, assim, alteração dos efeitos finais. Este efeito da noradrenalina é extensivo aos vasos da microcirculação⁸⁹. O receptor, localizado no endotélio, com o qual a noradrenalina interage promovendo liberação de EDRF foi caracterizado como sendo do subtipo α_2 ^{1, 11, 25}.

De forma semelhante ao que ocorre com os vasodilatadores, as substâncias vasoconstritoras foram reestudadas sob este novo enfoque. Assim, a angiotensina II^{33, 83} e a serotonina^{11, 14} acarretam vasodilatação em artérias pré-contraídas, vasodilatação esta que desaparece quando o endotélio é removido.

Em vasos, sem tensão inicial, substâncias do tipo da noradrenalina, angiotensina II e serotonina são constritoras, porém, a constrição é significativamente menor quando o endotélio está íntegro. Este efeito, aparentemente paradoxal, tem implicações fisiopatológicas importantes. A figura 25.3 mostra a curva de aumento de tensão da aorta isolada de rato, com e sem endotélio, sob a ação de concentrações crescentes de noradrenalina.

Consideremos a concentração de $10^{-9}M$, ou seja, $1nM$ de noradrenalina. Esta concentração situa-se dentro dos valores basais da amina na posição supina ($0,4-3,4nM/l$) e abaixo dos valores basais na posição ortostática ($1,4-6,2nM/l$). A aorta com endotélio (símbolo fechado) desenvolve uma tensão baixa, de aproximadamente $0,4g$, enquanto a aorta sem endotélio (símbolos vazios) desenvolve, nas mesmas condições, uma tensão de $2,3g$, ou seja, $5,7$ vezes maior. Nas concentrações mais elevadas mantém-se a resposta vascular aumentada nas preparações sem endotélio. Condição semelhante poderá ocorrer *in vivo* durante o estresse de vasos com algum tipo de alteração funcional do endotélio. O efeito final é uma contratilidade vascular aumentada. Corroborando o exposto, comprovou-se em artérias coronárias de cão estudadas *in vivo* que o segmento vascular, contendo placa de ateroma, se encontra não só em espasmo mas também com maior sensibilidade em vasoconstritores⁷⁷. As regiões que contêm placas ateromatosas correspondem àquelas com ausência

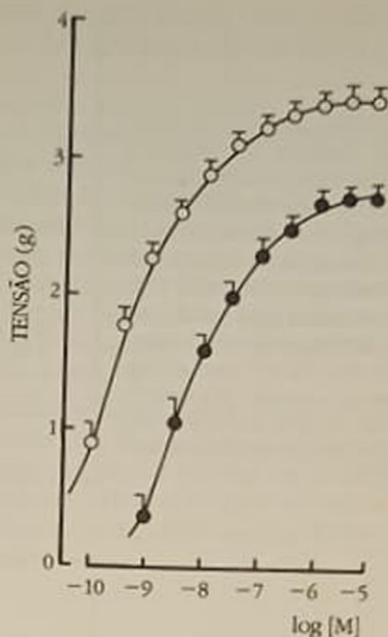


Figura 25.3 — Curvas concentração-efeito cumulativas à noradrenalina obtidas das respostas de dois anéis isolados da mesma aorta. Em um dos anéis o endotélio foi mantido íntegro (●) e no outro, foi removido mecanicamente (○). Cada ponto representa a média de 7 determinações com respectivo erro-padrão da média.

de endotélio. Este quadro é comum na angina de Prinzmetal ou angina variante, em traumas vasculares e, até mesmo, nos quadros pós-angioplastia, onde a introdução de balão na artéria lesa, com facilidade, o endotélio vascular. Em resumo, as disfunções endoteliais propiciam o surgimento de vasoespasmos em resposta a vasoconstritores circulantes, mesmo que em concentrações equivalentes às consideradas normais.

Substâncias geradas durante a agregação plaquetária também apresentam este efeito "paradoxal" sobre o vaso. Plaquetas agregadas liberam nucleotídeos (ATP e ADP), serotonina, tromboxano A_2 , fator ativador das plaquetas (PAF), assim como iniciam o processo de coagulação com produção de trombina. O endotélio íntegro previne, ou antagoniza, o processo de agregação plaquetária através da prostaciclina que também possui propriedade vasodilatadora. O PAF (em altas concentrações), a serotonina, a vasopressina, os nucleotídeos e a trombina estimulam a liberação do EDRF^{19, 21} que, como já foi dito, é relaxante da musculatura lisa vascular (Fig. 25.4). A vasodilatação propicia condições de remoção, através do fluxo sanguíneo, de qualquer agregação ou trombo em desenvolvimento. O endotélio íntegro e a membrana basal servem, ainda, de barreira para a difusão destas substâncias até o músculo liso.

Em condições de lesão endotelial, a agregação plaquetária é ativada pelo contato com as camadas subendoteliais expostas. A trombina, a serotonina e

Figura 25.4 — Plaquetas em processo de agregação liberam nucleotídeos (ADP e ATP), fator de ativação plaquetária (PAF), serotonina (5-HT) e trombolastina (Tbp). Esta última inicia o processo de coagulação originando trombina. Trombina, ADP, ATP, PAF, 5-HT atuam na célula endotelial com conseqüente liberação de um ou mais fatores relaxantes (EDRF) que acarretará relaxamento vascular. A prostaciclina (PGI_2) de origem endotelial inibe a agregação plaquetária em desenvolvimento.

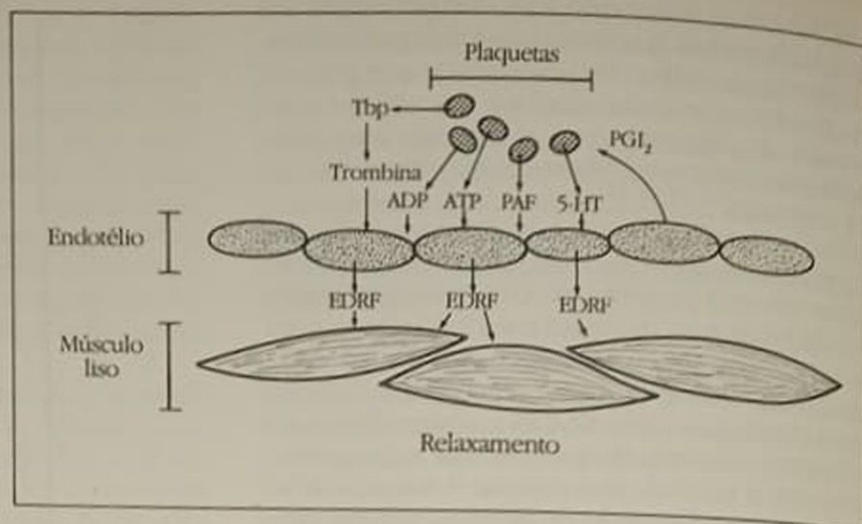
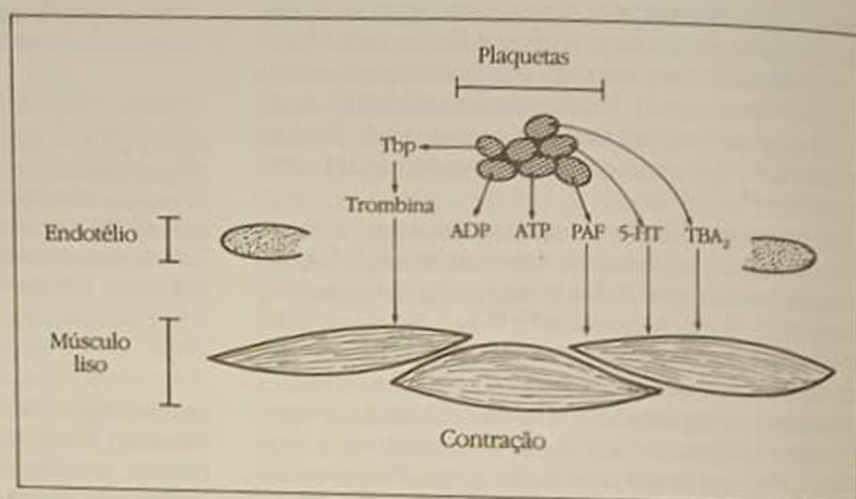


Figura 25.5 — Plaquetas agregadas liberam trombolastina (Tbp — que acarretará formação de trombina), ADP, ATP, PAF, serotonina (5-HT) e tromboxano A_2 (TBA_2). Na vigência de lesão endotelial, estas substâncias atuarão diretamente no músculo liso acarretando vasoconstrição.



o tromboxano A_2 liberados no processo podem, agora, atuar diretamente no músculo liso, resultando em vasoespasmo (Fig. 25.5). É o que ocorre, por exemplo, em sítios submetidos a traumas vasculares e em regiões nas quais se formaram placas de aterosclerose. No primeiro caso, a vasoconstrição final auxilia o processo de hemostasia. No segundo caso, a formação do trombo, com conseqüente liberação de substâncias vasoativas, intensifica o vasoespasmo já induzido por catecolaminas, agindo segundo o mecanismo previamente exposto.

O agente vasoativo, vasopressina, merece referência particular. Este hormônio tem potente efeito vasoconstritor, porém, nas artérias cerebrais (demonstrado em cão) e, de forma menos intensa, nas artérias coronarianas, acarreta vasodilatação dependente de endotélio via receptor V_1 ⁵³. Esta ação contrátil sistêmica, associada à vasodilatação localizada, favorece a redistribuição de fluxo sanguíneo da periferia para o cérebro durante o choque e hemorragias, condições estas que propiciam níveis circulantes aumentados de vasopressina.

O EDRF não só é liberado pelos estímulos acima descritos; há uma liberação basal que pode ser incre-

mentada pela distensão da parede, como, por exemplo, na vigência de aumento de fluxo. Assim, em situações de fluxo sanguíneo aumentado ocorre vasodilatação dependente do endotélio. Portanto, a distensão por causas hemodinâmicas pode ter repercussões vasculares que dependem da fisiologia ou da fisiopatologia da célula endotelial^{44, 70}.

Alterações hormonais crônicas também podem propiciar vasodilatação endotélio-dependente. Demonstrou-se que artérias de ratos, tratados cronicamente com triiodotironina e tiroxina, para provocar um quadro com características do "hipertireoidismo", respondem a concentrações medianas de noradrenalina (10-30nM/l) com vasodilatação. Este efeito foi observado em aorta isolada e nos vasos de resistência *in vivo*. A remoção do endotélio torna a noradrenalina apenas vasoconstritora, como ocorre em animais não tratados com os hormônios⁷⁵. Esta alteração endotélio-dependente pode se constituir na causa ou em um dos fatores que levam à diminuição da resistência periférica durante as crises de tireotoxicose.

Alguns dados obtidos através da experimentação animal sugerem que, sob determinadas condições,

a célula endotelial pode propiciar ou intensificar um fenômeno de vasoconstrição. Diversos territórios vasculares (artérias femoral, esplênica, coronariana, cerebral e pulmonar e veias esplênica e femoral) desenvolvem aumento de contratilidade quando em condições agudas de hipóxia ou anóxia. Este aumento na contratilidade é abolido quando o endotélio vascular é removido^{21, 55, 71} e não é contrabalançado por inibidores do metabolismo do ácido araquidônico ou por antagonistas adrenérgicos, serotoninérgicos ou histaminérgicos. Por outro lado, inibidores da ação muscular do EDRF não afetam a facilitação anóxica, indicando que a espasticidade observada não decorre de uma diminuição na liberação deste fator⁷¹. Em condições de hipóxia ou anóxia, portanto, parece haver liberação de um fator vasoconstritor, que foi denominado "endothelium-derived contracting factor" (EDCF), fator este ainda não caracterizado quimicamente⁸⁷. Tal fator poderia explicar a vasoconstrição pulmonar observada em condições de hipóxia, bem como prolongar episódios vasoespásticos nas circulações coronariana, cerebral e sistêmica, podendo provocar até isquemia.

O estiramento mecânico também promove constrição dependente de endotélio. Foi observado na artéria basilar isolada de cão que a tensão se desenvolve em poucos segundos após a aplicação do estímulo e é abolida pela remoção do endotélio⁵⁴. A correlação entre o aumento de contratilidade vascular e o estiramento mecânico da parede arterial é conhecida de longa data e foi demonstrada, inicialmente, em artéria carótida de cão². Entretanto, apenas recentemente se conseguiu avaliar os mecanismos envolvidos nestas respostas. O aumento de contratilidade é bloqueado por inibidores da ciclooxigenase, sugerindo aumento concomitante na liberação de prostaglandinas⁵⁴. O tempo necessário para o desenvolvimento desta contratilidade é semelhante ao observado *in vivo* nas respostas de auto-regulação da circulação cerebral iniciadas por alterações de pressão intramural. Durante o aumento de pressão transmural o endotélio poderia, portanto, contribuir no processo de auto-regulação de fluxo sanguíneo cerebral. Por outro lado, em quadros crônicos de redução de fluxo sanguíneo arterial, foi observada diminuição de calibre vascular. A remoção do endotélio impede esta modificação vascular⁵⁷. Conseqüentemente, o endotélio parece, também, modular a resposta vascular em determinadas circunstâncias, liberando fatores vasoconstritores derivados ou não do ácido araquidônico.

Pelo exposto, conclui-se que a participação do endotélio como modulador da resposta vascular pode ser tanto excitatória quanto inibitória. Além disso, a célula endotelial é sensível a estímulos diversos, de natureza química, físico-química e física. Isto faz com que estas células se constituam em importantes sensores capazes de captar alterações na composição e no fluxo sanguíneos e, assim, ajustar momento a momento o diâmetro dos vasos.

REATIVIDADE VASCULAR EM ANIMAIS HIPERTENSOS

A hipertensão arterial crônica é distúrbio da homeostasia da pressão arterial, sendo de origem complexa, multifatorial e, no caso da hipertensão essencial, poligênica. Caracteriza-se, na sua fase estável, por débito cardíaco normal e resistência periférica aumentada, geralmente associada a diminuição do diâmetro arteriolar. O fator desencadeante da elevação da pressão arterial na hipertensão secundária é conhecido, enquanto o mesmo não ocorre na hipertensão essencial.

Os estudos relacionados às causas do aparecimento e manutenção do nível pressórico aumentado são, na sua maioria, desenvolvidos em modelos animais de hipertensão. Dentre os diversos modelos descritos na literatura, faremos apenas breve relato dos principais.

MODELOS EXPERIMENTAIS DE HIPERTENSÃO

Hipertensão de origem genética

Diversas colônias de ratos geneticamente hipertensos foram desenvolvidas como a da Nova Zelândia (GH-genetic hypertensive rats), a de Milão (MHS-Milan Hypertensive Strain), a de ratos sensíveis ao sal (Dahl-S) e no Japão a SHR-Spontaneous Hypertensive Rats^{4, 18, 62, 78}.

Os modelos experimentais de hipertensão espontânea (genética) foram descritos em outras espécies animais além do rato, mas, devido ao custo relativamente baixo, ao porte pequeno e facilidade de manutenção de colônias, à curta duração de vida desses animais, eles se tornaram os mais adequados para o estudo da história natural, determinantes genéticos e alterações fisiopatológicas da doença hipertensiva.

Os SHR foram desenvolvidos por cruzamento genético metuloso (irmãos com irmãs) de ratos Wistar-Kyoto. O cruzamento inicial foi feito entre um macho com hipertensão leve e uma fêmea com nível relativamente alto. Os descendentes foram selecionados para o cruzamento fazendo-se determinação repetida da pressão arterial, pelo menos durante um mês antes do cruzamento. Conseguiu-se, assim, estabelecer colônia cujos ratos desenvolveram hipertensão em 100% dos descendentes¹⁸. Após a terceira geração, os ratos desta colônia tornaram-se invariavelmente hipertensos, a pressão arterial tendo se elevado a níveis que, por exemplo na colônia neozelandesa (GH), levariam 15 anos ou 27 cruzamentos sucessivos entre irmãos para serem atingidos. Em outras colônias de ratos geneticamente hipertensos, a elevação da pressão arterial é significativa apenas após várias semanas de vida (GH) ou somente após período prolongado de ingestão aumentada de sal (Dahl-S).

Originalmente, os SHR foram distribuídos pelo NIH (National Institutes of Health) e receberam grande atenção da comunidade científica mundial envolvida com os estudos de regulação da pressão arterial e da hipertensão. Por estes motivos, o maior número de estudos em hipertensão arterial concentrou-se nesses animais.

O SHR é considerado por alguns autores como o melhor modelo para a investigação da hipertensão essencial humana⁸⁵.

Hipertensão de origem renal

A hipertensão renal é considerada secundária, pois aparece como consequência de doença renovascular ou do parênquima renal. Em animais de laboratório, pode-se induzir experimentalmente alterações no parênquima ou na circulação renal, ocorrendo, freqüentemente, aumento da pressão arterial. Estes modelos animais apresentam estreita relação com determinadas patologias renais em humanos.

Os modelos experimentais de hipertensão renal parenquimal, nos quais os glomérulos, túbulos ou papilas encontram-se afetados, assemelham-se à hipertensão secundária à doença do parênquima renal, observada em pacientes com glomerulonefrite, pielonefrite e outras renopatas. A hipertensão renovascular, devida à estenose uni ou bilateral da artéria renal, pode ser causada por lesão aterosclerótica ou por fibrodilatação e é semelhante a modelos experimentais nos quais a circulação renal é diminuída por clampamento da (s) artéria (s) renal (is).

Esse modelo foi idealizado em 1934 por Goldblatt e cols.⁴¹ que demonstraram que a hipertensão crônica poderia ser produzida experimentalmente em cães por constrição da artéria renal com "clip" de prata.

Variantes do procedimento original de Goldblatt têm sido utilizadas para produzir hipertensão renovascular em diferentes espécies de animais de laboratório. As duas técnicas mais usadas são: oclusão parcial unilateral da artéria renal, deixando o rim contralateral intacto (hipertensão 2 rins-1 "clip" ou 2 rins Goldblatt — G II) ou constrição parcial da artéria renal remanescente, após nefrectomia unilateral (hipertensão 1 rim-1 "clip" ou 1 rim Goldblatt—G I).

Outra forma de se produzir a hipertensão renovascular é através da compressão externa do parênquima renal, por injeção de colódio no espaço perirrenal, ou por colocação de seda⁴⁵ ou celofane⁴⁶ na superfície externa do (s) rim (ns). Acredita-se que através destes procedimentos haja redução do fluxo sanguíneo para os rins por diminuição na pressão transmural.

A hipertensão secundária ainda pode estar associada à perda parcial ou total da massa renal. Este tipo de hipertensão é denominado de renopriva e pode ser induzido por: a) nefrectomia unilateral com ablação parcial do rim contralateral⁴⁶; b) injeção intra-renal de bactérias⁸⁸ ou de proteínas estranhas⁸⁴; irradiação por raios X⁸⁷ ou microembolismo⁸⁹.

Hipertensão por mineralocorticóides

A hipersecreção de alguns esteróides da adrenal em humanos (aldosteronismo primário) geralmente é acompanhada de hipertensão arterial. Em animais também é possível reproduzir o fenômeno administrando-se hormônios esteroidais, principalmente mineralocorticóides.

O acetato de desoxicorticosterona (DOCA) foi usado inicialmente para aumentar a pressão arterial de ratos⁷². Esse modelo experimental tem sido utilizado para induzir hipertensão em outros animais tais como: porcos, coelhos e cães.

Em ratos, foi demonstrado que, quando além da administração de DOCA é feita nefrectomia unilateral e é oferecida solução salina (0,9% NaCl) no lugar de água, a hipertensão arterial atinge níveis mais elevados e em menor tempo. Verificou-se também que o tratamento com DOCA e com solução salina provoca depleção de potássio, sendo necessária sua reposição, o que é feito adicionando-se KCl 0,2% à solução salina.

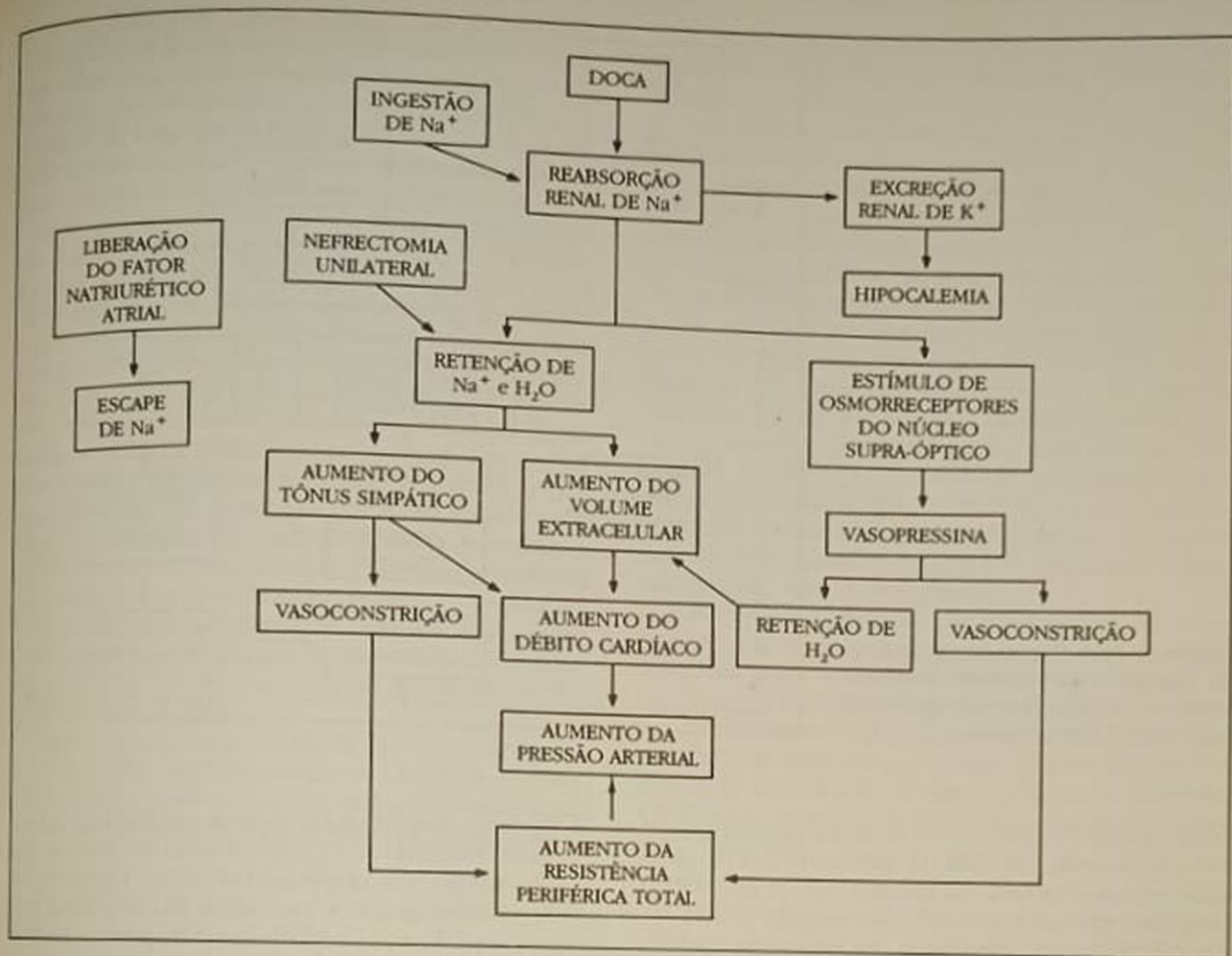
O mecanismo de ação responsável pelo aumento da pressão arterial neste modelo não está bem estabelecido. O efeito final parece ser resultante de um mecanismo complexo resumido no esquema 25.1.

Mecanismos geradores de hipertensão

Apesar de estar bem estabelecido que a causa primordial da hipertensão seja o aumento da resistência periférica total, o mecanismo responsável por esse aumento ainda está sujeito a discussões. Influências hormonais, neurais e auto-reguladoras merecem ser consideradas e dentre elas pode-se destacar:

- hiperatividade simpática;
- níveis excessivos de substâncias vasoconstritoras ou deficiência de substâncias vasodilatadoras circulantes;
- tônus miogênico aumentado;
- alteração estrutural da parede vascular;
- hiperreatividade vascular inespecífica a substâncias vasoconstritoras;
- hipersensibilidade a vasoconstritor específico ou hipossensibilidade a agente vasodilatador específico;
- alteração do sistema renina-angiotensina.

Parece não haver dúvidas da influência do sistema nervoso simpático nos modelos experimentais de hipertensão como SHR, DOCA-sal e renal, uma vez que a destruição dos neurônios simpáticos centrais com 6-OH-dopamina previne a elevação da pressão arterial⁴⁶. Além disso, foi demonstrado também um aumento do tônus simpático periférico^{50, 51, 52, 82}. Portanto, pode-se concluir que o tônus simpático aumentado deve participar na instalação e manutenção da hipertensão.



Esquema 25.1 — Provável mecanismo de hipertensão no modelo experimental DOCA-sal, em ratos.

Alterações estruturais também podem ser responsabilizadas pelo nível pressórico elevado na hipertensão tais como: rarefação arteriolar, espessamento da camada muscular média (aumento da relação parede/luz vascular) e/ou alterações na camada íntima dos vasos sanguíneos⁹⁰.

A rarefação arteriolar pode ser devida a menor número de vasos por unidade de tecido ou a oclusão por constrição de alguns^{47, 61, 68}. Demonstrou-se que oclusão de grande fração de arteríolas, mais do que constrição parcial generalizada, é a causa mais provável do aumento na resistência periférica total⁵. Permanece, entretanto, ainda em aberto a questão, pois estudos histológicos favorecem a hipótese da vasoconstrição, enquanto estudos fisiológicos fazem crer que a redução do número de arteríolas seja a responsável⁶¹. No que se refere ao espessamento da camada média dos vasos sanguíneos, demonstrou-se que, sob a ação do mesmo estímulo vasoconstritor, o espessamento da camada média promoveria maior aumento de resistência nos vasos dos hipertensos do que nos dos controles^{28, 29, 91, 92}. Como consequência, os vasos de resistência dos animais hipertensos apresentam força de contração máxima maior, redu-

ção exagerada da luz em determinado nível de contração e também maior rigidez da parede vascular. Existem ainda controvérsias sobre a causa do aumento na massa muscular da parede vascular: se é devido ao aumento no tamanho (hipertrofia) ou no número de células (hiperplasia)⁶⁴.

Descreeveram-se ainda alterações na camada íntima de aorta de ratos hipertensos DOCA-sal, SHR e renal^{6, 48}. Duplicação do número de células endoteliais, freqüentemente apresentando formas bizarras, com núcleos enrugados que se projetavam para o lúmen, foi encontrada em animais hipertensos DOCA-sal. Alterações semelhantes ocorreram nos SHR⁴⁸.

O sistema renina-angiotensina tem sido freqüentemente indicado como componente importante na gênese e/ou manutenção da hipertensão arterial.

Em animais SHR, nenhuma alteração funcional deste sistema foi detectada que pudesse ser responsabilizada pela pressão arterial elevada. Entretanto, como o bloqueio desse sistema reduz a pressão arterial desses animais, a sua participação na elevação do nível pressórico é uma hipótese plausível⁷⁹. Existem, entretanto, dúvidas sobre o mecanismo pelo

rada do endotélio houve potenciação da resposta contrátil, que foi de mesma intensidade em SHR e controles (Fig. 25.6). Portanto, pode-se excluir a influência do endotélio na capacidade contrátil de aortas de SHR, bem como a hiper-responsividade à noradrenalina como determinante do estado hipertensivo⁹. Demonstrou-se ainda que o relaxamento provocado por acetilcolina era de menor intensidade em aortas isoladas de SHR com endotélio intacto. A retirada mecânica do endotélio levou à perda da capacidade relaxante de aortas isoladas de ambos os grupos, SHR e controles, conforme esperado, pois a acetilcolina é vasodilatador dependente do endotélio (Fig. 25.7). Por outro lado, o nitroprussiato de sódio provocou efeitos relaxantes semelhantes em aortas isoladas de SHR e controles. Como este agente vasodilatador não depende do endotélio para provocar o relaxamento, sugere-se que a capacidade relaxante do músculo liso está preservada. Portanto, a alteração está em uma etapa anterior do mecanismo vasodilatador da acetilcolina, ou seja, o endotélio. O isoproterenol e a papaverina são vasodilatadores parcialmente dependentes do endotélio e seus efeitos se mostraram potenciados em aortas sem endotélio isoladas de SHR.

Tanto a acetilcolina (via EDRF) como o nitroprussiato de sódio (independente do endotélio) levam a aumento do GMP-cíclico por ativação da guanilato-ciclase. Isoproterenol e papaverina mobilizam o sis-

tema AMP-cíclico adenilato-ciclase. Tendo havido, em vasos de SHR, resposta potenciada a estes últimos agentes, mesmo em aortas sem endotélio, sugere-se que as células musculares lisas desenvolveram mecanismo compensatório para intensificar a resposta vasodilatadora dependente do sistema do AMP-cíclico, uma vez que o sistema do GMP-cíclico, dependente do endotélio, está menos ativo⁹.

Estudos realizados na microcirculação mesentérica *in situ-in vivo* demonstraram que, apesar de não haver alteração da resposta à noradrenalina, a resposta à acetilcolina está diminuída nos SHR. A resposta ao nitroprussiato de sódio não está alterada (Fig. 25.8). Embora indiretos, estes resultados permitem concluir que, também ao nível da microcirculação, há alteração funcional do endotélio, confirmando os achados em aorta^{9, 56}. Por outro lado, as alterações observadas na resposta vascular à acetilcolina em SHR foram revertidas por tratamento crônico, mas não agudo, com hidralazina.

Em animais hipertensos DOCA-sal e G II demonstrou-se que aortas intactas (músculo liso + endotélio) são mais sensíveis à noradrenalina do que as dos animais controles (Fig. 25.8). Este dado poderia ser interpretado de duas maneiras: a) o músculo liso ser interpretado de duas maneiras: a) o músculo liso da aorta de hipertensos é mais reativo à noradrenalina; b) o endotélio destes vasos estaria alterado, exercendo menor influência vasodilatadora sobre estes músculos.

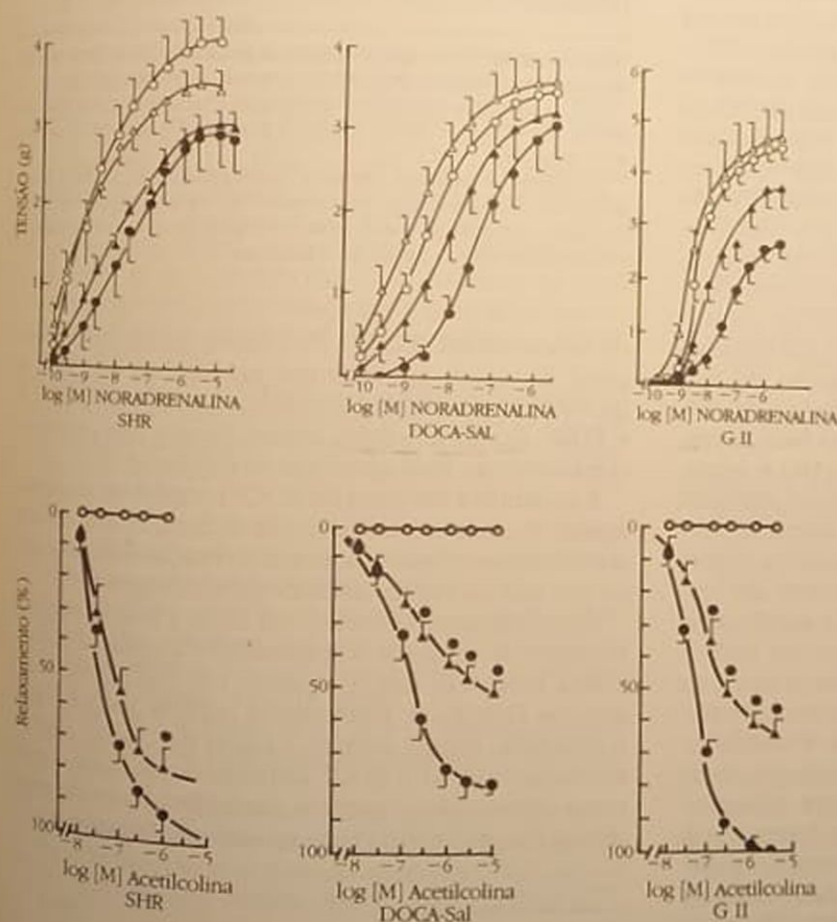
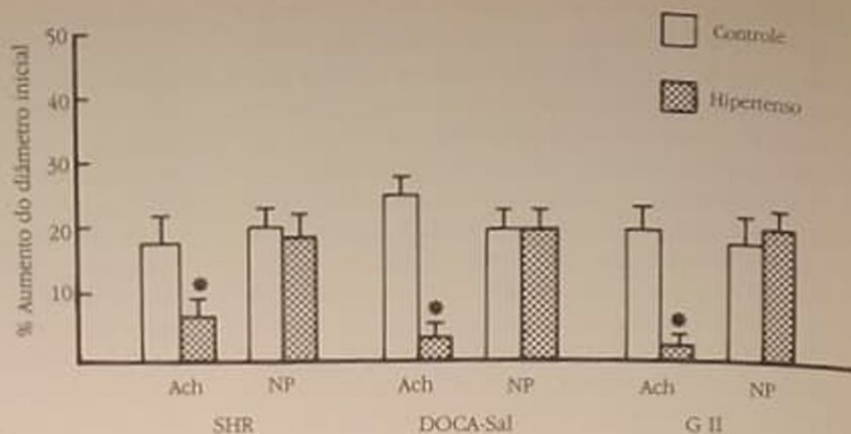


Figura 25.6 — Curvas concentração-efeito à noradrenalina em aortas torácicas isoladas de ratos hipertensos e controles. Em abscissa: concentração molar de noradrenalina; em ordenada: tensão em g desenvolvida pela aorta. ● ○ — controle, ▲ △ — hipertensos. Símbolos cheios: aortas com endotélio intacto. Símbolos vazios: aortas em que o endotélio foi removido mecanicamente.

Figura 25.7 — Curvas concentração-efeito à acetilcolina em aortas torácicas isoladas de ratos e pré-contráidas com noradrenalina (10^{-7} M). Em abscissa: concentração molar de acetilcolina; em ordenada: porcentagem de relaxamento. ● ○ — controle, ▲ △ — hipertensos. Símbolos cheios: aortas com endotélio intacto. Símbolos vazios: aortas em que o endotélio foi removido mecanicamente. * $p < 0,05$ (em comparação com respectivos controles).

Figura 25.8 — Aumento do diâmetro inicial de arteriolas (em %) da microcirculação mesentérica estudada *in vivo-in situ* induzido por acetilcolina (ACh) ou nitroprussiato de sódio (NP) em ratos controles e hipertensos. * $p < 0,05$ (em comparação com respectivos controles)



Quando aortas sem endotélio, isto é, apenas o músculo liso vascular de animais hipertensos e controles foram comparados entre si, nenhuma diferença à resposta à noradrenalina foi detectada, excluindo-se assim a hipótese de hiperatividade do músculo liso a esse agente. Portanto, sugere-se alteração de função do endotélio de animais hipertensos DOCA-sal e G II*.

Os efeitos relaxantes da acetilcolina (vasodilatador dependente de endotélio) foram menores em aortas de animais hipertensos do que em controles, entretanto, os efeitos do nitroprussiato (vasodilatador independente de endotélio) foram idênticos. Estes dados reforçam a hipótese de que o endotélio estaria alterado na hipertensão DOCA-sal e G II (Fig. 25.7).

Em arteriolas mesentéricas estudadas *in vivo-in situ*, a DE 50 da noradrenalina (dose capaz de provocar parada de fluxo em arteriolas de 50% dos animais) foi menor quando determinada em hipertensos DOCA-sal e G II do que nos controles (Tabela 25.1). Isto indica maior sensibilidade dos vasos da microcirculação de hipertensos à noradrenalina, pois menor dose deste agente foi capaz de provocar parada de fluxo em hipertensos do que nos controles. A resposta relaxante induzida por acetilcolina mostrou-se diminuída na microcirculação de animais hipertensos, expressa como aumento de diâmetro de menor magnitude. Por outro lado, a resposta induzida por nitroprussiato de sódio é semelhante nos dois grupos (Fig. 25.8). Portanto, também em microvasos a resposta vascular foi alterada pelo estado hipertensivo, sendo que as alterações observadas foram semelhantes, isto é, aumento de resposta à noradrenalina, menor resposta à acetilcolina e resposta semelhante ao nitroprussiato de sódio*.

Uma hipótese plausível para explicar a resposta diminuída à acetilcolina de vasos sanguíneos de animais hipertensos seria menor produção e/ou liberação de EDRF. Entretanto, foi demonstrado que tanto a produção quanto a liberação do fator relaxante não estão diminuídas em aortas de ratos hipertensos DOCA-sal e renal⁸⁶. Por outro lado, observou-se que a acetilcolina promove em aortas torácicas isoladas de SHR, mas não naquelas dos controles, liberação

Tabela 25.1 — Microcirculação mesentérica *in vivo-in situ*: DE 50* de noradrenalina em arteriolas de animais hipertensos e controles.

Animais	DE 50	DE 50 controle/ DE 50 hipertensos
Controle	80	
G II**	17	4,7
Controle	84,1	
DOCA-sal***	27,0	3,1

*DE 50 — dose tóxica capaz de provocar parada de fluxo em arteriolas da microcirculação de 50% dos animais, expressa em ng.

**G II — animais tornados hipertensos por clameamento da artéria renal (G II — 2 rins, 1 "clip") e utilizados quatro semanas após cirurgia.

***DOCA-sal — animais tornados hipertensos por nefrectomia unilateral, administração de acetato de desoxicorticosterona (DOCA) e solução de NaCl + KCl. Os animais foram utilizados seis semanas após o início do tratamento.

de fator contrátil (EDCF). Propõe-se, assim, que a resposta diminuída induzida por acetilcolina em SHR é provavelmente devida à liberação simultânea de EDCF e EDRF. Como os efeitos desses fatores são opostos, o relaxamento final apresenta-se diminuído^{89, 87}.

Estudando a natureza do EDCF conclui-se que este agente é produto da ação da ciclooxigenase sobre o ácido araquidônico, pois sua formação foi bloqueada por indometacina, inibidor de ciclooxigenase⁸⁹.

Semelhante ao ocorrido em SHR, a indometacina foi capaz de restaurar a resposta diminuída da acetilcolina tanto em macro quanto em microvasos de animais DOCA-sal. Estes dados podem indicar que o endotélio destes animais é capaz de liberar simultaneamente EDRF e EDCF, explicando-se assim a resposta diminuída a agentes vasodilatadores dependentes do endotélio neste modelo de hipertensão⁹⁰.

* Dados ainda não publicados.

CONCLUSÃO

Embora o papel do endotélio na reatividade vascular de animais hipertensos não esteja completamente elucidado, pode-se afirmar que há alteração funcional da célula endotelial nesta patologia, contribuindo, provavelmente, para o desenvolvimento e/ou manutenção da hipertensão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLAN, G., BROOK, C.D., CAMBRIDGE, D. & HLADK-WISKY, J. — Enhanced responsiveness of vascular smooth muscle to vasoconstrictor agents after removal of endothelial cells, *Br. J. Pharmacol.* 79 (Suppl.):334P, 1983.
- BAYLISS, W. — On the local regulation of the arterial wall to changes of internal pressure, *J. Physiol. (Lond.)* 28:220, 1902.
- BHATTACHARYA, B.K., DADKAR, N.K. & DOHADWALLA, A.N. — Vascular reactivity of perfused vascular bed in spontaneously hypertensive and normotensive rats, *Br. J. Pharmacol.* 59:243, 1977.
- BIANCHI, G., FOX, E. & IMBASCIATI, E. — The development of a new strain of spontaneous hypertensive rats, *Life Sci.* 14:339, 1974.
- BOHLEN, H.G. — Arteriolar closure mediated by hyperresponsiveness to noradrenaline in hypertensive rats, *Am. J. Physiol.* 236:H157, 1979.
- BOYD, G.W. — The patho-physiology of chronic arterial hypertension: a hypothesis, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 7:541, 1980.
- CARRETERO, O.C. & ROMERO, J.C. — Production and characteristics of experimental hypertension in animals. In Genest, J., Koiv, E. Kuchel, D.: *Hypertension*, New York, McGraw-Hill Book, 1977, p. 485.
- CARVALHO, M.H. & FURCHGOTT, R.F. — Vasodilation of the rabbit mesenteric vascular bed by acetylcholine and A23187, *Pharmacologist* 23:223, 1981.
- CARVALHO, M.H.C., SCIVOLETTO, R., FORTES, Z.B., NIGRO, D. & CORDELLINI, S. — Reactivity of aorta and mesenteric microvessels to drugs in spontaneously hypertensive rats: role of the endothelium, *J. Hypertens.* 5:377, 1987.
- CHENG, J.B. & SHIBATA, S. — Pressor response to 5-hydroxytryptamine, norepinephrine and KCl in the perfused hindquarter preparation from the spontaneously hypertensive rat, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 214:488, 1980.
- COCKS, T.M. & ANGUS, J.A. — Endothelium-dependent relaxation of coronary arteries by noradrenaline and serotonin, *Nature* 305:627, 1983.
- COCKS, T.M., ANGUS, J.A., CAMPBELL, J.H. & CAMPBELL, G.R. — Release and properties of endothelium-derived relaxing factor from endothelial cells in culture, *J. Cell Physiol.* 123:310, 1985.
- COHEN, M.L. & BERKOWITZ, B.A. — Decreased vascular relaxation in hypertension, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 196:396, 1976.
- COHEN, R.A., SHEPHERD, J.T. & VANHOUTTE, P.M. — 5-hydroxytryptamine released from aggregating platelets can mediate endothelium-dependent inhibition of coronary smooth muscle, *Am. J. Physiol.* 245:H 1077, 1983.
- COLEMAN, T.G. — Hemodynamics in renovascular and renal hypertension. In Zanchetti, A. & Tarazi, R.C.: *Handbook of hypertension, Pathophysiology of hypertension: cardiovascular aspects*, New York, Elsevier Science, 1986, vol. 7.
- COLEMAN T.G. & GUYTON, A.C. — Hypertension caused by salt loading. III. Onset transients of cardiac output and other circulatory parameters, *Cir. Res.* 25:153, 1969.
- DADKAR, N.K., AROSKAR, V.A. & DOHADWALLA, A.N. — Peripheral vascular smooth muscle relaxation in normotensive and hypertensive rats, *J. Pharm. Pharmacol.* 32:74, 1980.
- DAHL, L.K., HEINE, M. & TASSINARI, L. — Role of genetic factors in susceptibility to experimental hypertension due to chronic excess salt ingestion, *Nature* 194:431, 1962.
- DE MEY, J.G., CLAEYS, M. & VANHOUTTE, P.M. — Endothelial dependent inhibitory effects of acetylcholine, adenosine triphosphate, thrombin and arachidonic acid in the canine femoral artery, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 222:166, 1982.
- DE MEY, J.G. & VANHOUTTE, P.M. — Role of the intima in cholinergic and purinergic relaxation of isolated canine femoral arteries, *J. Physiol. (Lond.)* 316:347, 1981.
- DE MEY, J.G. & VANHOUTTE, P.M. — Heterogenous behavior of the canine arterial and venous wall, *Circ. Res.* 51:439, 1982.
- DE MEY, J.G. & VANHOUTTE, P.M. — Anoxia and endothelium dependent reactivity of the canine femoral artery, *J. Physiol. (Lond.)* 335:65, 1983.
- DERAGON, G., REGOLI, D. & RIOUX, F. — The effects of vasodilators in the perfused hind limbs of spontaneously hypertensive and normotensive rats, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 56:624, 1978.
- EGGENA, P., GLEGG, K., BARRETT, J.D., FREDAL, A.M. & SAMBHI, M.P. — A comparison of the renin-angiotensin system in aortic tissue of spontaneously hypertensive and Wistar Kyoto rats, *J. Hypertens.* 4 (Suppl. 3):S365, 1986.
- EGLME, C., GODFRAIN, T. & MILLER, R.C. — Enhanced responsiveness of rat isolated aorta to clonidine after removal of the endothelial cells, *Br. J. Pharmacol.* 81:16, 1984.
- FINCH, L. & HAEUSLER, G. — Vascular resistance and reactivity in hypertensive rats, *Blood Vessels* 11:145, 1974.
- FISCUS, R.R., RAPAPORT, R.M. & MURAD, F. — Endothelium-dependent and nitrovasodilator-induced activation of cyclic GMP-dependent protein kinase in rat aorta, *J. Cyclic Nucleotide Protein Phosphor. Res.* 9:415, 1983-1984.
- FOIDART, J.M., HUSTIN, J., LAMBOTTE, R., SAVALAINEN, E.R. & BARIETY, J. — Modifications des artères rénales et utéro-placentaires maternelles au cours des grossesses compliquées d'hypertension, *Rev. Med. Liège* 38:519, 1983.
- FOLKOW, B. — Physiological aspects of primary hypertension, *Physiol. Rev.* 62:34, 1982.
- FORSTERMANN, U. & NEUFANG, B. — C-6-sulfidopeptide leukotrienes are unlikely to be involved in the endothelium-dependent relaxation of rabbit aorta by acetylcholine, *Prostaglandins* 27:181, 1984.

31. FORSTERMANN, U., TROGISCHE, G. & BUSSE, R. — Species-dependent differences in the nature of endothelium-derived vascular relaxing factor, *Eur. J. Pharmacol.* 106:639, 1985.
32. FORTES, Z.B., GARCIA-LEME, J. & SCIVOLETTO, R. — Vascular reactivity in diabetes mellitus: role of the endothelial cell, *Br. J. Pharmacol.* 79:771, 1983.
33. FRIDOVICH, I., HAGEN, P.O. & MURRAY, J.J. — Endothelium-derived relaxing factor: in search of the endogenous nitroglycerin, *N. Physiol. Sci.* 2:61, 1987.
34. FUKUDA, M., GREENE, J.R. & VANDER, A.J. — Plasma renin activity during development of experimental antiserum glomerular nephritis, *J. Lab. Clin. Med.* 71:148, 1968.
35. FURCHGOTT, R.F. — The role of endothelium in the responses of vascular smooth muscle to drugs, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 24:175, 1984.
36. FURCHGOTT, R.F., CARVALHO, M.H., KHAN, M.T. & MATSUNAGA, K. — Evidence for endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels by acetylcholine, *Blood Vessels* 24:145, 1987.
37. FURCHGOTT, R.F., CHERRY, P.D. & ZAWADZKI, J.V. — Endothelium dependent relaxations of arteries by acetylcholine, bradykinin and other agents. In Bevan, J. & cols: *Vascular neuroeffector mechanisms*, 4th International Symposium, New York, Raven, 1983.
38. FURCHGOTT, R.F., CHERRY, P.D., ZAWADZKI, J.V. & JOTHIANANDAN, D. — Endothelial cells as mediators of vasodilation of arteries, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 6 (Suppl. 2):336, 1984.
39. FURCHGOTT, R.F. & JOTHIANANDAN, D. — Relation of cyclic GMP levels to endothelium-dependent relaxation by acetylcholine in rabbit aorta, *Fed. Proc.* 42:619, 1983.
40. FURCHGOTT, R.F. & ZAWADZKI, J.V. — The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine, *Nature* 288:373, 1980.
41. GOLDBLATT, H., LYNCH, J., HANZAL, R.F. & SUMMERVILLE, W.W. — Studies on experimental hypertension. I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia, *J. Exp. Med.* 59:347, 1934.
42. GRAVAS, H., BRUNNER, H.R. & LARAGH, J.H. — Malignant hypertension resulting from deoxycorticosterone acetate and salt excess, *Circ. Res.* 36:300, 1975.
43. GREKIN, R.J., TERRIS, J.M. & BOHR, D.F. — Electrolyte and hormonal effects of deoxycorticosterone acetate in young pigs, *Hypertension* 2:326, 1980.
44. GRIFFITH, T.M., EDWARDS, D.H., LEWIS, M.J., NEWBY, A.C. & HENDERSON, A.H. — The nature of endothelium-derived vascular relaxant factor, *Nature* 308:645, 1984.
45. GROLLMAN, A. — A simplified procedure for inducing chronic renal hypertension in the mammal, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 57:102, 1944.
46. HAEUSLER, G., FINCH, L. & THEONEW, H. — Central adrenergic neurones and the initiation and development of experimental hypertension, *Experientia* 28:1200, 1972.
47. HASHIMOTO, H., PREWITT, R.L. & EFAW, C.W. — Alterations in the microvasculature of one-kidney one-clip hypertensive rats, *Am. J. Physiol.* 253:H 933, 1987.
48. HAUDENSCHILD, C.C., PRESCOTT, M.F. & CHOBANIAN, A.V. — Aortic endothelial and subendothelial cells in experimental hypertension and aging, *Hypertension* 3 (Suppl. 1):I 148, 1981.
49. HOLZMANN, S. — Endothelium-induced relaxation by acetylcholine associated with larger rises in cyclic GMP in coronary arterial strips, *J. Cyclic Nucleotide Protein Phosphor. Res.* 8:409, 1982.
50. IRIUCHIJIMA, J. — Role of splanchnic nerves in spontaneously hypertensive rats, *Jpn. Circ. J.* 37:1251, 1973a.
51. IRIUCHIJIMA, J. — Sympathetic discharge rate in spontaneously hypertensive rats, *Jpn. Heart J.* 14:350, 1973b.
52. JUDY, W.V., WATANABE, A.M., HENRY, D.P., BESH, JR., H.R., MURPHY, W.R. & HOCKEL, G.M. — Sympathetic nerve activity: role in regulation of blood pressure in the spontaneously hypertensive rat, *Circ. Res.* 38 (Suppl. 2):21, 1976.
53. KATUSIC, Z., SHEPHERD, J.T. & VANHOUTTE, P.M. — Vasopressin causes endothelium-dependent relaxation of the canine basilar artery, *Circ. Res.* 55:575, 1984.
54. KATUSIC, Z.S., SHEPHERD, J.T. & VANHOUTTE, P.M. — Endothelium-dependent contraction to stretch in canine basilar arteries, *Am. J. Physiol.* 252:H 671, 1987.
55. KATUSIC, Z. & VANHOUTTE, P.M. — Anoxic contractions in isolated cerebral arteries. Contribution of endothelium derived factors, metabolites of arachidonic acid and calcium entry, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 8 (Suppl. 8):S 97, 1986.
56. KONISHI, M. & SU, C. — Role of endothelium in dilator responses of spontaneous hypertensive rat arteries, *Hypertension* 5:881, 1983.
57. LANGILLE, B.L. & O'DONNELL, F. — Reduction in arterial diameter produced by chronic decreases in blood flow are endothelium-dependent, *Science* 231:405, 1986.
58. LOCKETTE, W., OTSUKA, Y. & CARRETERO, O. — The loss of endothelium-dependent vascular relaxation in hypertension, *Hypertension* 8 (Suppl. II):II-61, 1986.
59. LUSCHER, T.F. & VANHOUTTE, P.M. — Endothelium-dependent contractions to acetylcholine in the aorta of the spontaneously hypertensive rat, *Hypertension* 8:344, 1986.
60. MARTIN, W., FURCHGOTT, R.F., VILLANI, G.M. & JOTHIANANDAN, D. — Phosphodiesterase inhibitors induce endothelium-dependent relaxation of rat and rabbit aorta by potentiating the effect of spontaneously released endothelium-derived relaxing factor, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 237:539, 1986.
61. MULVANY, M.J. — Do resistance vessel abnormalities contribute to the elevated blood pressure of spontaneously hypertensive rats? *Blood Vessels* 20:1, 1983.
62. OKAMOTO, K. & AOKI, K. — Development of a strain of spontaneously hypertensive rats, *Jpn. Circ. J.* 27:282, 1963.
63. OWEN, M. & BEVAN, J. — Acetylcholine induced endothelial dependent vasodilation increases as artery diameter decreases in the rabbit ear, *Experientia* 41:1057, 1985.
64. OWENS, G.K. & SCHWARTZ, S.M. — Vascular smooth muscle cell hypertrophy and hyperploidy in the Goldblatt hypertensive rat, *Circ. Res.* 53:491, 1983.
65. PAGE, I.H. — The production of persistent arterial hypertension by cellophane perinephritis, *JAMA* 113:2046, 1939.
66. PALMER, R.M.J., FERRIGE, A.G. & MONCADA, S. — Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor, *Nature* 327:524, 1987.

67. PARNAVELAS, J.G., KELLY, W. & BURNSTOCK, G. — Ultrastructural localization of choline acetyltransferase in vascular endothelial cells in rat brain, *Nature* 316:408, 1985.
68. PREWITT, R.L., ONO, Z. & HASHIMOTO, H. — Role of small arterioles in the development of renal hypertension, *Blood Vessels* 25:46, 1988.
69. RAPAPORT, R.M. & MURAD, F. — Agonist-induced endothelium dependent relaxations in rat thoracic aorta may be mediated through cGMP, *Circ. Res.* 52:352, 1983.
70. RUBANYI, G.M., LORENZ, R.R. & VANHOUTTE, P.M. — Bioassay of endothelium-derived relaxing factor(s). Inactivation by catecholamines, *Am. J. Physiol.* 249:H95, 1985.
71. RUBANYI, G.M. & VANHOUTTE, P.M. — Hypoxia releases a vasoconstrictor substance from the canine vascular endothelium, *J. Physiol. (Lond.)* 364:45, 1985.
72. SCIVOLETTO, R. & CARVALHO, M.H.C. — Cardionatriin causes vasodilation in vitro which is not dependent on the presence of endothelial cells, *Eur. J. Pharmacol.* 101:143, 1984.
73. SCIVOLETTO, R., FORTES, Z.B. & GARCIA-LEME, J. — Thyroid hormones and vascular reactivity: role of the endothelial cell, *Eur. J. Pharmacol.* 129:271, 1986.
74. SELZE, H., HALL, C.E. & ROWLEY, E.M. — Malignant hypertension produced by treatment with deoxycorticosterone acetate and sodium chloride, *Can. Med. Assoc. J.* 49:88, 1943.
75. SHIBATA, S. & CHENG, J.B. — Vascular relaxation in hypertensive rats. Mechanisms of vasodilation. In: *Proceedings Satellite Symposium, 27th International Congress Physiological Sciences, Wilrijk, 1977*, Basel, Karger, 1978.
76. SHIKANO, K., OHLSTEIN, E.H. & BERKOWITZ, B.A. — Differential selectivity of endothelium-derived relaxing factor and nitric oxide in smooth muscle, *Br. J. Pharmacol.* 92:483, 1987.
77. SHIMOKAWA, H., TOMOIKE, H., NABEYAMA, S., YAMAMOTO, H. & NAKAMURA, M. — Coronary artery spasm induced in atherosclerotic miniature swine, *Science* 221:560, 1983.
78. SMIRK, F.H. & HALL, W.H. — Inherited hypertension in rats, *Nature* 182:727, 1958.
79. SOKABE, H. — Renin-angiotensin system in the spontaneously hypertensive rat, *Nature* 205:90, 1965.
80. SOLEZ, K. & TICHTER, G.W. — Microembolic renal disease in rats induced with Sephadex: hypertension, lesions and serum urea nitrogen, *Am. J. Pathol.* 66:163, 1972.
81. SPECTOR, S., FLEISCH, J.H., MALING, H.M. & BRODIE, B.B. — Vascular smooth muscle reactivity in normotensive and hypertensive rats, *Science* 166:1300, 1969.
82. TAKEDA, K. & BUNAG, R.D. — Augmented sympathetic nerve activity and pressor responsiveness in DOCA hypertensive rats, *Hypertension* 2:97, 1980.
83. TODA, N. — Endothelium-dependent relaxation induced by angiotensin II and histamine in isolated arteries of dog, *Br. J. Pharmacol.* 81:301, 1984.
84. TRINER, L., VULLIEMOZ, Y., VEROSKY, M. & MANGER, W.M. — Cyclic adenosine monophosphate and vascular reactivity in spontaneously hypertensive rats, *Biochem. Pharmacol.* 24:743, 1975.
85. TRIPPODO, N.C. & FROLIC, E.D. — Similarities of genetic (spontaneous) hypertension, *Circ. Res.* 48:309, 1981.
86. VAN DE VOORDE, J. & LEUSEN, I. — Role of endothelium in the vasodilator response of rat thoracic aorta to histamine, *Eur. J. Pharmacol.* 87:113, 1983.
87. VANHOUTTE, P.M. — Endothelium and the control of vascular tissue, *N. Physiol. Sci.* 2:18, 1987.
88. VIVALDI, E., ZANGWILL, D.P., COTRAN, R. & KASS, E.H. — Experimental pyelonephritis consequent to induction of bacteriuria. In Quinn E.L. & Kass, E.H. *Biology of pyelonephritis* (Henry Ford Hospital International Symposium), Boston, Little, Brown, 1960.
89. WHITE, R.E. & CARRIER, G.O. — Alpha₁- and alpha₂-adrenoceptor-agonist-induced contraction in rat mesenteric artery upon removal of endothelium, *Eur. J. Pharmacol.* 122:349, 1986.
90. WINDQUIST, R.J., WEBB, R.C. & BOHR, D.F. — Vascular smooth muscle in hypertension, *Fed. Proc.* 41:2387, 1982.
91. WOLINSKY, H. — Response of the rat aortic media to hypertension: morphological and clinical studies, *Circ. Res.* 26:507, 1970.
92. WOLINSKY, H. — Brief review: mesenchymal response of the blood vessel wall — a potential avenue for understanding and treating atherosclerosis, *Circ. Res.* 32:543, 1973.

HIPERTENSÃO ARTERIAL NO IDOSO

Eurico Thomaz de Carvalho Filho

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial representa atualmente pela elevada incidência e pelas sérias conseqüências que determina um dos mais importantes fatores de incapacidade e de morte prematura nas populações adultas do mundo civilizado.

Dados epidemiológicos coletados pelo Serviço Nacional de Saúde dos Estados Unidos⁷⁵ revelaram que a incidência de hipertensão arterial na população geral é de aproximadamente 16%, sendo 9% nos brancos e 22% nos negros.

Esta incidência aumenta extraordinariamente com a idade, pois, segundo a mesma pesquisa, após os 65 anos atinge 50% dos indivíduos, permanecendo mais elevada nos negros.

No entanto, a despeito do grande número de investigações sobre epidemiologia, mecanismos, riscos e esquemas terapêuticos da hipertensão arterial em jovens e adultos, até recentemente pouca atenção era dada ao grande contingente de hipertensos idosos. Assim, Koch-Weser⁵⁰, examinando a distribuição etária de 1.000 hipertensos em 41 estudos realizados entre 1973 e 1977, verificou que apenas 10% dos pacientes apresentavam mais de 60 anos de idade. Este fato dificultava a análise da hipertensão no idoso, assim como tornava difícil precisar seus riscos e os benefícios do tratamento. Porém, nesta última década, diversos investigadores têm se preocupado em estudar as particularidades dessa afecção na terceira idade e desde então vários aspectos estão sendo esclarecidos.

CARACTERIZAÇÃO
DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

Numerosos levantamentos têm sido realizados em grupos populacionais procurando verificar os limites da normalidade dos valores pressóricos sistólico e diastólico, assim como a sua variação com a idade do indivíduo. Os dados obtidos pelos diversos estudos são em geral concordantes, demonstrando que

com o passar dos anos há, na maioria dos indivíduos, elevação discreta da pressão arterial. Assim, em 6.525 pessoas com idade variando de 18 a 74 anos encontraram-se os seguintes valores médios: dos 18 aos 44 anos — 121,3 x 77,8mmHg; dos 45 aos 59 anos — 135,6 x 85,7mmHg; dos 60 aos 74 anos — 148,4 x 85,6mmHg⁷.

Essas investigações também têm procurado verificar o limite máximo da normalidade para o idoso, de modo a se caracterizar o nível a partir do qual se consideraria o paciente hipertenso.

Master e Lasser⁵⁹ estudaram 5.757 indivíduos aparentemente normais com idade variando entre 65 e 106 anos, concluindo que o limite máximo da normalidade seria de 160 x 100 para o sexo masculino e 170 x 90 para o sexo feminino.

Baseando-se em diversos estudos, a Organização Mundial de Saúde considera valores de 140 a 160 x 90 a 95mmHg como limítrofes em adultos e considera hipertenso o idoso que, em posição ortostática, apresenta pressão sistólica igual ou superior a 160mmHg e/ou pressão diastólica igual ou superior a 95mmHg⁸⁵.

HIPERTENSÃO ARTERIAL
COMO FATOR DE RISCO

Inúmeras controvérsias têm-se observado sobre a importância da hipertensão arterial no idoso e a necessidade de seu tratamento, pois alguns autores a consideravam, na maioria dos casos, como conseqüência "normal" do processo de envelhecimento. Mesmo recentemente, têm surgido afirmações de que uma elevação significativa da pressão arterial no idoso pode não ser prejudicial³⁷.

Por outro lado, devido à maior incidência de efeitos colaterais das drogas em pacientes idosos, existe uma certa relutância em se expor esses indivíduos à medicação anti-hipertensiva.

No entanto, nenhum estudo controlado foi publicado confirmando o ponto de vista de que a hipertensão no idoso é uma condição benigna. Ao contrário, diversas evidências têm demonstrado que ela

se constitui em uma das grandes causas de morbidade e de mortalidade, tanto no jovem como no idoso⁸⁵.

No estudo de Framingham⁴¹, observou-se mortalidade duas vezes maior nos hipertensos (PA \geq 160 x 95mmHg), em relação aos normotensos (PA \leq 140 x 90mmHg), em todos os grupos etários. O exame das causas que determinaram maior morbidade e mortalidade revelou que, nos hipertensos, a incidência de doença cardiovascular foi três vezes maior que nos normotensos. Por outro lado, alterações eletrocardiográficas e radiológicas demonstrando o comprometimento ventricular esquerdo correlacionaram-se com a intensidade da hipertensão, tanto em jovens como em idosos⁴⁰. Nesse estudo observou-se também que a incidência de insuficiência cardíaca foi sete vezes maior nos idosos hipertensos de ambos os sexos em relação aos normotensos.

Inúmeras investigações^{44, 92} também têm correlacionado a hipertensão com os acidentes vasculares cerebrais, observando-se uma incidência duas vezes maior nos idosos hipertensos.

A pressão arterial diastólica tem sido tradicionalmente considerada como o principal fator de risco, pois tem sido observado que a incidência de complicações cardiocirculatórias é proporcional ao nível da pressão diastólica⁸⁵. No entanto, tem se evidenciado que a hipertensão arterial sistólica isolada também se correlaciona com maior incidência de coronariopatia, insuficiência cardíaca e acidentes vasculares cerebrais^{26, 43, 92}.

Assim, no Chicago Stroke Study observou-se que o risco de acidente vascular cerebral era 2,5 vezes maior nos indivíduos com hipertensão arterial sistólica isolada em relação aos normotensos⁹².

Observou-se também que entre os hipertensos idosos há grupos de indivíduos que apresentam maior risco de complicações, como, por exemplo, os negros, os portadores de comprometimento aterosclerótico em órgãos vitais e os pacientes que apresentam retinopatia hipertensiva⁷.

ALTERAÇÃO DOS MECANISMOS REGULADORES DA PRESSÃO ARTERIAL

A pressão arterial está diretamente relacionada à distensão da parede arterial pelo volume de sangue que contém. Imediatamente antes da sístole cardíaca, o sistema está ocupado pelo volume pré-sistólico. Quando o ventrículo esquerdo lança o volume sistólico, parte deste ocupa as artérias e o restante é impulsionado ao sistema arteriolar, responsável pela resistência periférica. Na diástole, devido à elasticidade do sistema arterial, parte do sangue é impulsionada às arteríolas. Assim, a pressão sistólica depende fundamentalmente do volume sistólico e da elasticidade do sistema arterial e a pressão diastólica, da resistência arteriolar.

A hipertensão arterial é uma doença multifatorial que depende de diversos mecanismos interligados, muitos dos quais se alteram com o envelhecimento.

MECANISMO CARDIOCIRCULATÓRIO

Coração

As alterações cardíacas do envelhecimento têm sido observadas em todas as suas estruturas, constituindo o coração senil ou presbicaardia^{19, 81, 90}.

O pericárdio costuma apresentar espessamento irregular e depósito de gordura que não chegam a provocar prejuízo funcional.

Nas fibras miocárdicas observam-se alterações nucleares, mitocondriais e a presença do pigmento lipofuscínico no citoplasma. Há diminuição do número de fibras miocárdicas e as que persistem se mostram às vezes atrofiadas ou hipertrofiadas. Observa-se fibrose intersticial difusa sem correlação com obstrução coronária. A partir dos 80 anos é freqüente o depósito amilóide "em rede" ao redor de grupos de fibras miocárdicas.

O endocárdio é sede de espessamento difuso à custa de fibras colágenas. Eventualmente há fragmentação das fibras elásticas, depósito de gordura e trombose mural.

O comprometimento valvar é mais freqüente e acentuado nas valvas mitral e aórtica. Pode haver espessamentos, nodulações colágenas, deposição lipídica, fissuração, calcificação, além da degeneração mixomatosa da mitral.

Os nós sino-atrial e atrioventricular assim como todo o sistema de condução também sofrem alterações degenerativas com fibrose secundária.

A esse comprometimento das várias estruturas cardíacas associa-se a aterosclerose coronária, que se constitui na principal e mais freqüente causa de alteração cardíaca do idoso.

As modificações orgânicas correspondem alterações bioquímicas. Há menor quantidade de trifosfato de adenosina (ATP) disponível e diminui a capacidade oxidativa nas mitocôndrias, o que determina menor produção de energia. Há redução da atividade da trifosfatase de adenosina (ATPase) das miofibrilas, afetando a função contrátil. Há diminuição do teor de catecolaminas no miocárdio, menor síntese de noradrenalina nas terminações nervosas simpáticas e queda quantitativa dos beta-receptores.

Essas modificações observadas no idoso determinam redução do volume sistólico e do débito cardíaco, verificando-se que este último diminui de 30 a 40% entre os 25 e 65 anos de idade⁶⁸.

Vasos

Na parede da aorta e das grandes artérias observa-se fragmentação e diminuição progressiva das fibras elásticas da túnica média. Por outro lado, aumenta a quantidade de colágeno, formando uma rede que, com o envelhecimento, se torna mais densa, dando maior rigidez aos tecidos. Com tais alterações, a parede arterial torna-se menos elástica, mais rígida e há tendência ao aumento de calibre do vaso. A isso

se associam as alterações da íntima, onde ocorrem lipoidose difusa, proliferação de fibroblastos e finalmente calcificação^{34, 74}.

A perda de elasticidade da parede arterial é o fator fundamental determinante da elevação da pressão arterial sistólica e da pressão diferencial.

Nas arteríolas, vasos de resistência da circulação e principais responsáveis pela pressão arterial diastólica, observa-se aumento da espessura da parede em relação à luz vascular, o que, além de aumentar a resistência, acentua a sensibilidade e a resposta a agentes vasoconstritores e vasodilatadores²³.

Volume sanguíneo

Com o envelhecimento observa-se diminuição da volemia⁶². No entanto, devido à rigidez das paredes da aorta e das grandes artérias, há menor distensibilidade do sistema e em consequência há menor volume do continente, fato que permite a manutenção da pressão arterial normal ou elevada.

Esse sistema tem dificuldade em se adaptar às variações do volume sanguíneo. Assim, pequenos aumentos de volume podem acarretar grandes elevações da pressão arterial e pequenas diminuições de volume podem determinar acentuada queda, principalmente da pressão sistólica⁶⁹.

Esses fatos explicam as variações pressóricas, às vezes acentuadas, observadas no idoso em consequência da administração de sódio e de diuréticos.

MECANISMO NERVOSO

Os níveis de pressão arterial são controlados de modo a evitar reduções que comprometam a perfusão tecidual e elevações que determinariam alterações no sistema cardiovascular. Os mecanismos neurais constituem um complexo sistema formado por receptores sensitivos localizados em vários pontos do aparelho cardiovascular, nos músculos esqueléticos, nas vísceras e na pele.

Central

Os estímulos originados nesses receptores são transmitidos pelas fibras nervosas aferentes aos neurônios do núcleo do trato solitário. Essa estrutura tem conexões com núcleos hipotalâmicos (supra-óptico e paraventriculares) e com neurônios eferentes pós-ganglionares simpáticos e vagais^{24, 67}.

Esse sistema, em conjunto, age de maneira coordenada, elevando os níveis pressóricos quando eles diminuem e baixando-os quando eles se elevam.

Com o envelhecimento pode haver modificações dessas estruturas, pois observa-se diminuição do número de neurônios e os que permanecem exibem frequentemente alterações nucleares e citoplasmáticas. Esse fato pode ainda ser agravado pela isquemia decorrente de processo de aterosclerose na circulação cerebral⁹⁶.

Também na medula se encontram centros vasomotores que podem determinar vasoconstrição quando estimulados por fenômenos isquêmicos.

Sistema nervoso simpático e catecolaminas

As respostas cardiovasculares à tensão mediadas pelo sistema nervoso simpático diminuem com o envelhecimento, apesar de os hipertensos de um modo geral serem mais sensíveis às catecolaminas, seja por motivos genéticos, seja por alterações estruturais das arteríolas^{21, 69}.

A taxa de noradrenalina plasmática tende a aumentar nos idosos. Como diminui o número de receptores beta-adrenérgicos, pode-se admitir que o aumento de catecolaminas seja compensatório⁹⁷. Este fato pode explicar a menor resposta terapêutica aos beta agonistas e beta antagonistas nos pacientes idosos.

Receptores vasculares

As mudanças do estado circulatório são captadas por barorreceptores e quimiorreceptores que informam o centro vasomotor no sistema nervoso central.

Barorreceptores

São estruturas nervosas com múltiplas ramificações localizadas na parede do arco aórtico e das artérias carótidas internas. Nesses locais a parede arterial é mais fina, pelo fato de a musculatura lisa da média ser substituída quase que completamente por fibras elásticas.

Os baro ou pressorreceptores produzem impulsos aferentes em consequência da distensão da parede vascular provocada pela pressão sanguínea no seu interior. Impedindo-se essa distensão através do envolvimento do vaso com gesso, verifica-se que a elevação da pressão intravascular não provoca descargas neuronais⁵².

Com o envelhecimento, como diminui a elasticidade da aorta e das grandes artérias, os barorreceptores tornam-se menos sensíveis. Assim, o aumento brusco da pressão arterial não se acompanha de importante bradicardia e de vasodilatação periférica, bem como a queda da pressão arterial determina menor taquicardia e vasoconstrição⁶⁹.

Os barorreceptores das arteríolas glomerulares aferentes também se tornam menos sensíveis, de modo que frente à hipertensão arterial fracassa o mecanismo compensador de secreção de renina.

Quimiorreceptores

Encontram-se principalmente nas artérias carótidas externas e no arco aórtico, sendo sensível à queda da pressão parcial de oxigênio, ao aumento da pressão parcial de gás carbônico e à diminuição do pH sanguíneo. Essas alterações geram estímulos simpáticos que desencadeiam vasoconstrição e elevação da pressão sanguínea⁶⁷.

Rins

Acompanhando a redução do débito cardíaco, há queda do fluxo plasmático renal. Esse fator associado à diminuição da população de néfrons e à menor capacidade funcional dos remanescentes determina diminuição da filtração glomerular e comprometimento da função tubular⁸⁹. Pode alterar-se a capacidade de reter e excretar sódio em resposta respectivamente à espoliação e à administração desse cátion, predispondo por exemplo o idoso à hipovolemia, quando submetido à terapêutica diurética.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

A atividade da renina plasmática diminui progressivamente com a idade, tanto em indivíduos normotensos como em hipertensos¹³. Alterações nos níveis de renina plasmática em resposta à restrição dietética de sódio ou à administração de furosemida também estão diminuídas nos idosos. Apesar de que esta redução dos níveis de renina pode refletir parcialmente uma resposta fisiológica à elevação da pressão arterial, uma explicação mais provável seria o decréscimo da capacidade funcional do aparelho justaglomerular como resultado da fibrose renal, hialinização das arteríolas e menor sensibilidade à estimulação beta-adrenérgica^{13, 64, 72}.

Da mesma maneira, a aldosterona basal diminui com o envelhecimento. A redução é geralmente menos acentuada que a da renina e torna-se mais rápida após os 60 anos de idade devido à menor secreção do hormônio⁷².

Baseado na atividade desse sistema, os pacientes hipertensos poderiam ser catalogados em três grupos⁵⁷:

- Atividade baixa da renina plasmática, predominando portanto o fator volume e não o fator vasoconstrição.
- Atividade alta de renina plasmática, predominando portanto o fator vasoconstrição.
- Atividade normal da renina plasmática. Admite-se que nesses pacientes os níveis de atividade da renina plasmática seriam previamente elevados e o estado hipertensivo que se seguiria é que determinaria a queda e a normalização dos níveis.

De modo geral, na população de hipertensos, 20% é hiper-reninêmica, 50% é normoreninêmica e 30% é hiporreninêmica³⁷.

Após os 65 anos de idade, observa-se que cerca de 70% dos indivíduos são hiporreninêmicos e apenas 30% são normo ou hiper-reninêmicos⁶⁹. Os níveis baixos de renina encontrados nos idosos são, no entanto, suficientes para estimular o córtex supra-renal e provocar a secreção de aldosterona, porém em níveis inferiores aos habituais, caracterizando um padrão hiporreninêmico e hipoaldosterônico⁶⁹.

Sistema das prostaglandinas, caliceínas e cininas

A conhecida hipertensão renopriva que ocorre nos animais com nefrectomia bilateral levou à suposição da existência de substâncias hipotensoras nos rins.

Em 1965 isolou-se da região medular do rim um lípido insaturado que provocava importante queda da pressão diastólica quando injetado na circulação. Posteriormente, outros compostos foram identificados e agrupados como prostaglandinas. Destas, os tipos E₁ e F₂, por exemplo, provocam vasodilatação renal e mesentérica, além de aumentarem a eliminação de sódio e água, possivelmente por aumento do fluxo renal⁵⁵. A redução nos metabólitos de prostaglandinas observada em idosos³¹ poderia explicar tanto a alteração da atividade da renina plasmática como da resistência vascular, porém novos estudos são necessários para melhor esclarecimento⁷².

Na regulação humoral da pressão arterial intervem também o sistema das caliceínas. Elas liberam a calidina que logo se transforma em bradicinina, induzindo à dilatação arterial por intermédio da síntese de prostaglandinas. A caliceína, que possivelmente também interfere na conversão de pró-renina em renina, reduz-se com a idade⁶⁶.

CLASSIFICAÇÃO DA HIPERTENSÃO

A observação dos pacientes idosos evidencia que nessa faixa etária a hipertensão arterial sistêmica apresenta-se com algumas características particulares.

HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÓLICA

Caracteriza-se pela elevação da pressão arterial sistólica a níveis iguais ou superiores a 160mmHg⁸⁵.

Alguns autores, no entanto, propõem cálculos para a sua avaliação. Segundo Koch-Weser⁴⁹, ela estaria caracterizada quando a pressão sistólica fosse maior que o dobro do valor da pressão diastólica menos 15mmHg, ou seja: $PS > 2(PD - 15mmHg)$. Esta equação seria adequada à avaliação da hipertensão sistólica, mesmo na eventualidade em que a pressão diastólica esteja algo elevada. Também tem sido utilizada a fórmula $PS = 3/2 PD$ que seria mais útil para definir os casos de hipertensão sistólica isolada⁷⁰.

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que a pressão sistólica tem importância prognóstica, correlacionando-se melhor com a ocorrência de acidente vascular cerebral, coronariopatia e insuficiência cardíaca de que as pressões arterial diastólica e arterial média^{32, 42}.

As características hemodinâmicas da hipertensão sistólica diferem no jovem e no idoso. No jovem com coração hiperdinâmico, a hipertensão sistólica é devida fundamentalmente ao aumento do débito cardíaco. No idoso, o débito cardíaco é normal ou diminuído, há geralmente hipovolemia e observa-se enrijecimento e perda da elasticidade da parede arterial^{1, 32, 34}.

O trabalho cardíaco relaciona-se mais à pressão arterial sistólica que às pressões diastólica e arterial média e portanto encontra-se aumentado na hipertensão sistólica^{26, 34}. Isto acarretará maior consumo de oxigênio pelo miocárdio, em pacientes onde o suprimento de oxigênio através da circulação coronária encontra-se frequentemente comprometido por lesões ateroscleróticas.

Segundo Niarchos e Laragh⁷⁰, a hipertensão arterial sistólica pode ser discreta (160 a 200mmHg), moderada (200 a 250mmHg) e acentuada (> 250 mmHg).

A hipertensão sistólica discreta ainda poderia ser considerada como fisiológica em indivíduos com mais de 70 anos de idade. As formas moderada e acentuada têm sido observadas em idosos com comprometimento mais intenso da aorta e das grandes artérias pela aterosclerose. Parece que os negros, de ambos os sexos, tendem a apresentar valores mais elevados que os brancos.

Entre os idosos com hipertensão arterial sistólica podemos observar três grupos bem definidos:

Hipertensão sistólica isolada — nesses pacientes a pressão arterial diastólica está entre 80 e 95mmHg. É a forma mais freqüente, sendo que, entre os 75 e 79 anos, 27% dos homens brancos, 33% das mulheres brancas, 39% dos homens negros e 43% das mulheres negras a apresentam²⁶.

Hipertensão sistólica com pressão diastólica baixa — caracteriza-se pela elevação da pressão sistólica, geralmente discreta ou moderada e pressão diastólica baixa, inferior a 80mmHg. Ocorre nos idosos portadores de insuficiência aórtica, bloqueio atrioventricular total, doença de Paget, anemia e hipertireoidismo³².

Hipertensão sistólica predominante — observa-se acentuada elevação da pressão arterial sistólica, desproporcional ao grau de elevação da pressão diastólica, o que pode ser melhor evidenciado através da fórmula de Koch-Weser⁴⁹. Portanto, além da redução da elasticidade das paredes da aorta e das grandes artérias, há vasoconstrição arteriolar.

HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÓLICA-DIASTÓLICA

Ocorre por aumento primordial da resistência arteriolar periférica e também por hipervolemia determinada por balanço positivo de sódio, sendo em aproximadamente 89% dos pacientes de todas as idades essencial ou idiopática²⁵. Esses casos representam o padrão clássico da hipertensão com elevação proporcional das pressões sistólica e diastólica, que se inicia no adulto e acompanha o envelhecer do indivíduo.

Ao contrário da hipertensão arterial sistólica que aumenta progressivamente com a idade, a hipertensão diastólica atinge sua maior incidência entre os 50 e 59 anos, declinando a seguir^{46, 94}. Segundo Mia-

tello⁶⁴, 22% dos idosos são portadores de hipertensão arterial sistólica-diastólica, sendo que raramente se observam as etapas finais da hipertensão maligna após os 65 anos de idade.

A atividade normal ou aumentada da renina plasmática tem sido encontrada em apenas 30% dos idosos portadores de hipertensão diastólica, sendo que em alguns, com hiper-reninemia acentuada também se observa hiperaldosteronismo⁷⁰.

A proporção de idosos que apresenta hipertensão renino-dependente pode aumentar no entanto durante terapêutica diurética, que provoca hiper-reninemia secundária, responsável pela manutenção da pressão arterial elevada.

Considerando-se os hipertensos de todas as faixas etárias, observa-se que em cerca de 11% dos casos a hipertensão arterial diastólica é secundária a outras causas²⁵. A hipertensão secundária às nefropatias é a mais freqüente (5%) e ocorre nos casos de pielonefrite crônica, nefropatia diabética, glomerulonefrite crônica, rim policístico, hidronefrose e tumores renais. A oclusão arteriosclerótica da artéria renal que ocorre em cerca de 4% dos casos tende a apresentar maior incidência nos idosos e deve ser sempre lembrada quando a hipertensão surge ou agrava-se de maneira rápida e progressiva. Bem mais raramente, o hiperaldosteronismo primário, o feocromocitoma e a síndrome de Cushing surgem nessa faixa etária³⁴.

A hipertensão arterial diastólica pode ser classificada como leve (pressão diastólica de 95 a 110mmHg), moderada (pressão diastólica de 111 a 130mmHg) e acentuada (pressão diastólica acima de 130mmHg), sendo esta última raramente observada no idoso.

AVALIAÇÃO DO HIPERTENSO

A análise do hipertenso idoso deve ser completa porém não exaustiva. Uma avaliação diagnóstica deve ser realizada a fim de esclarecer o tipo da hipertensão e a sua repercussão clínica.

Assim, com uma anamnese e um exame físico, cuidadosamente realizados, pode-se suspeitar ou afastar causas de hipertensão secundária e, também, com alguns exames complementares de rotina pode-se avaliar a severidade da hipertensão, o estado da circulação cerebral e periférica, o grau de comprometimento cardíaco e a função renal.

Somente em determinadas circunstâncias, como nas hipertensões rapidamente progressivas e nas hipertensões refratárias aos vários esquemas terapêuticos, é que devemos recorrer a provas diagnósticas mais complexas e que requerem maiores recursos técnicos.

CARACTERIZAÇÃO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

Para a determinação precisa da pressão arterial, o idoso deve previamente permanecer em repouso, deitado comodamente, durante pelo menos dois a três minutos.

A medida da pressão arterial deve ser realizada nos dois membros superiores, em decúbito dorsal. Posteriormente, estando o paciente em pé, mede-se novamente a pressão arterial em um dos membros superiores. Essas determinações devem ser realizadas pelo menos duas vezes durante o exame físico e principalmente no controle do tratamento anti-hipertensivo, devido ao risco de hipotensão postural no idoso.

O comprimento e a largura da braçadeira devem ser adequados à circunferência do membro. Porém, como não dispomos de bolsas infláveis com diferentes medidas, devemos determinar a circunferência do braço e corrigir, segundo as tabelas disponíveis, como a de Maxwell⁶⁰, a pressão arterial obtida com a braçadeira habitual. Essa correção é importante para o idoso, onde frequentemente encontramos indivíduos tanto obesos como caquéticos⁶⁰.

Variações da pressão arterial

Habitualmente, quando se passa do decúbito horizontal para a posição ortostática, pode haver discreto aumento, até 10mmHg, nas pressões sistólica e diastólica, devido à vasoconstrição determinada pelo reflexo postural. Mais raramente, os valores pressóricos mantêm-se ou apresentam pequena queda. No entanto, em 10% dos idosos a pressão sistólica cai 30mmHg ou mais na posição em pé, o que pode ser agravado com o emprego de drogas hipotensoras⁶⁷.

O nível tensional dos idosos pode sofrer variações transitórias em consequência de emoções, trabalho, atividade sexual, sendo particularmente importante o estresse físico ou psíquico, capaz de originar às vezes uma acentuada e brusca elevação da pressão por liberação de catecolaminas.

A variabilidade dos valores pressóricos depende também das alterações que ocorrem, com a idade, nos mecanismos de controle da pressão arterial. No entanto, através do controle contínuo da pressão arterial, tem-se observado que as variações pressóricas do idoso durante as 24 horas do dia são similares às dos jovens.

Pseudo-hipertensão

Quando é acentuado o enrijecimento das artérias braquiais pela aterosclerose, a parede arterial pode resistir à compressão do manguito e como consequência pode-se obter um valor pressórico falsamente elevado.

Este fato tem sido comprovado em alguns hipertensos idosos, através da comparação entre o valor da pressão intra-arterial e o da obtida pelo esfigmomanômetro⁶⁶.

Deve-se suspeitar de pseudo-hipertensão quando a terapêutica hipertensiva, corretamente aplicada, produz manifestações clínicas de hipotensão postural em presença de pressão normal ou elevada obtida pelo esfigmomanômetro.

Em 1985 Messerli⁶³, baseado em observações de Osler, sugeriu uma manobra propedéutica para distinguir a pseudo-hipertensão da hipertensão verdadeira. Insufla-se o manguito até que o pulso radial desapareça e em condições normais a artéria radial não deve permanecer palpável. Caso seja palpável, significa que suas paredes estão endurecidas pelo processo aterosclerótico e a manobra, denominada de Osler, é considerada positiva. Comparando-se a medida da pressão arterial obtida pelo método convencional com aquela obtida diretamente na artéria, observou-se que os idosos portadores de pseudo-hipertensão apresentavam manobra de Osler positiva.

Buraco ou hiato auscultatório

Consiste na ausência dos sons de Korotkoff durante certo período da determinação da pressão arterial, favorecendo erro de interpretação. Isto pode ser evitado insuflando-se o manguito até níveis mais elevados sob controle palpatório do pulso radial correspondente.

O buraco auscultatório é observado com certa frequência nos idosos com vasculopatia aterosclerótica e portadores de hipertensão arterial⁷⁰.

AVALIAÇÃO DO COMPROMETIMENTO ORGÂNICO

Através da anamnese, do exame físico e dos exames complementares, pode-se realizar a avaliação do comprometimento orgânico, particularmente cerebral, cardíaco, renal e retiniano.

Esses dados são de fundamental importância na avaliação prognóstica do hipertenso, bem como são úteis na orientação terapêutica a ser seguida.

São relativamente poucos os exames complementares de rotina necessários para o esclarecimento e a orientação da grande maioria dos idosos com hipertensão arterial. Esses exames devem ser realizados, de preferência, antes de se iniciar a terapêutica, sendo fundamentais a determinação da uréia, creatinina, glicose, sódio e potássio plasmáticos, a análise da urina e se necessário a sua cultura, o eletrocardiograma, a radiografia de tórax e o exame de fundo de olho.

IDENTIFICAÇÃO DOS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS

Embora apresentem menor importância nos idosos em relação aos jovens, deve-se procurar identificar fatores que poderiam acentuar a hipertensão ou contribuir para aumentar os riscos das complicações ateroscleróticas, agravando o prognóstico e interferindo no tratamento farmacológico da hipertensão.

Como fatores mais importantes a serem considerados, temos o fumo, a hiperlipidemia, o diabetes, a obesidade e inclusive os valores pressóricos.

INVESTIGAR POSSÍVEIS FATORES ETIOLÓGICOS

É de fundamental importância a identificação de fatores etiológicos passíveis de serem tratados clinicamente ou cirurgicamente, particularmente os processos infecciosos, as afecções renais e supra-renais, as alterações vasculares.

A impressão atual é de que nos idosos as hipertensões secundárias, exceto a renovascular, são extremamente raras³⁴.

COMPLICAÇÕES DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

Elas referem-se fundamentalmente ao cérebro, coração e rins. Nestes casos o tratamento deve ser instituído imediatamente, pois quanto maior a duração e quanto mais elevada a cifra tensional, maior a probabilidade de complicações.

Cérebro

As alterações degenerativas determinadas pelo envelhecimento, associadas ao comprometimento circulatório pela aterosclerose, comprometem a função das estruturas responsáveis pelo controle dos reflexos autonômicos. Isto reduz a capacidade de auto-regulação do fluxo sanguíneo cerebral quando ocorrem flutuações súbitas e amplas na pressão arterial⁶⁹.

A hipertensão arterial acentua essas alterações e predispõe aos acidentes vasculares tanto isquêmicos como hemorrágicos. Deve-se lembrar que isquemia cerebral também tem ocorrido ocasionalmente como consequência da terapêutica anti-hipertensiva.

Coração

Nos idosos portadores de hipertensão arterial associam-se às modificações determinadas pelo envelhecimento as alterações determinadas pela sobrecarga crônica e pelo comprometimento da circulação coronária. Como consequência temos hipertrofia miocárdica e maior probabilidade de quadros de insuficiência coronária, de insuficiência cardíaca e de arritmias^{11, 34, 54}.

Recentemente tem sido chamada a atenção para a insuficiência cardíaca com função sistólica normal, observada em idosos hipertensos. Nesses pacientes, a hipertrofia acentuada causa redução da complacência ventricular, funcionando como fator restritivo ao enchimento diastólico⁵.

Rim

As alterações renais são semelhantes nos idosos hipertensos e não hipertensos, porém nos primeiros a degeneração hialina das pequenas artérias e arteríolas parece ser mais acentuada. Em nosso meio³⁸, observou-se que, enquanto o idoso normal apresenta redução da filtração glomerular e do fluxo plasmático renal mantendo inalterada a fração de filtração,

no idoso hipertenso verifica-se queda mais acentuada da filtração glomerular com redução da fração de filtração.

TERAPÊUTICA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

A terapêutica da hipertensão arterial no idoso tem por objetivo, excetuando-se os raros casos de crise hipertensiva, a redução lenta e progressiva da pressão arterial, para atenuar ou aliviar os sintomas porventura existentes e diminuir a possibilidade de complicações.

Em alguns pacientes, a normalização dos valores pressóricos, discreta ou moderadamente elevados, pode ser contra-indicada, pois nesses casos a hipertensão atua como mecanismo compensador que assegura a irrigação de órgãos vitais. Nesses idosos, a redução da pressão arterial a níveis considerados como normais pode determinar o aparecimento de fenômenos isquêmicos principalmente cerebrais e coronários³⁹.

Nos idosos que apresentam valores pressóricos próximos aos limites máximos da normalidade, apenas medidas, como a restrição da ingestão de sal, são muitas vezes suficientes. A terapêutica com drogas anti-hipertensivas seria instituída para aqueles com pressão sistólica superior a 180mmHg e/ou pressão diastólica acima de 110mmHg.

O comportamento do idoso em relação aos anti-hipertensivos geralmente difere daquele apresentado pelo jovem. Este fato ocorre por vários motivos, como, por exemplo, maior sensibilidade de certos sistemas e órgãos à ação de determinadas drogas e a interação com outros medicamentos que o paciente freqüentemente vem usando. A intensidade desses problemas pode se acentuar devido às alterações orgânicas e funcionais que condicionam comprometimento da absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos medicamentos⁹¹.

Assim, a terapêutica anti-hipertensiva deve ser iniciada prudentemente, com uma única droga, sendo a dose inicial habitualmente a metade da dose empregada no adulto jovem. O aumento da posologia deve ser lento e gradual, controlando-se rigorosamente seus efeitos e as manifestações colaterais, sendo que os anti-hipertensivos mais potentes devem ser evitados, especialmente no início da terapêutica.

No entanto os pacientes que apresentam persistentemente hipertensão sistólica acentuada (maior que 250mmHg) ou hipertensão diastólica grave (maior que 130mmHg) devem ser avaliados mais rapidamente e logo submetidos à terapêutica, principalmente se já são portadores de comprometimento de órgãos vitais.

A meta do tratamento é a obtenção de valores pressóricos de 150 a 160mmHg de pressão sistólica e 90 a 95mmHg de pressão diastólica em posição ortostática^{70, 73}. O controle com o paciente nessa posição é fundamental na vigência da terapêutica anti-hipertensiva, pois a sua queda a níveis inferiores

pode determinar, nos idosos, complicações isquêmicas.

Quando o tratamento não consegue normalizar a pressão arterial, a simples redução de seus níveis já é benéfica, pois regride as manifestações clínicas e diminuem os riscos de complicações.

MEDIDAS GERAIS DE TRATAMENTO

O controle da hipertensão arterial por meios não farmacológicos tem recebido ultimamente maior atenção, devido principalmente ao custo e aos efeitos adversos dos medicamentos. A restrição de sódio e a redução do peso são as duas principais medidas a serem tomadas^{29, 45, 93}.

Estudos clínicos, experimentais e epidemiológicos têm demonstrado que a incidência de hipertensão arterial é diretamente proporcional à quantidade de sal ingerida na dieta, assim como dietas sem restrição de sódio tornam difícil o controle da pressão arterial a despeito do uso de diuréticos⁴⁵.

Portanto a dieta hipossódica constitui-se no ponto de partida da terapêutica anti-hipertensiva, pois só a redução da ingestão de sal diminui a pressão diastólica em 10mmHg na maioria dos pacientes, sendo que em alguns com hipertensão diastólica discreta pode haver normalização dos níveis tensionais. No entanto nem sempre há queda da pressão arterial acompanhando a redução da ingestão de sódio, parecendo ser mais sensíveis à restrição os idosos, os pacientes com níveis pressóricos mais elevados e aqueles com menores níveis de renina e aldosterona^{45, 51}.

Nos idosos as restrições dietéticas podem ser extremamente prejudiciais, pois são geralmente mal aceitas e podem conduzir o paciente à desnutrição. Recomenda-se manter, dentro do possível, os hábitos alimentares do idoso, restringindo a ingestão de sal acerca de 5g diárias, correspondentes a cerca de 90mEq de sódio.

Na vigência de insuficiência renal a ingestão deve ser balanceada em função da excreção, pois nesses casos a retenção de sódio ocorre com maior intensidade, levando à expansão do extracelular, causa de resistência à terapêutica e de complicações como insuficiência aguda ventricular esquerda e encefalopatia hipertensiva²⁰.

Há também evidências de que o emprego de dietas ricas em ácidos graxos insaturados e em certos elementos como potássio, cálcio e magnésio teria efeito benéfico na terapêutica anti-hipertensiva^{45, 47}.

Em obesos hipertensos, a associação de dieta hipocalórica e hipossódica determina perda de peso e menor ingestão de sódio, observando-se maior redução da pressão arterial nos pacientes que perderam mais peso.

Portanto, a redução de peso nos idosos hipertensos e obesos estaria indicada não só para redução de pressão arterial, mas também pelo fato de a obesidade representar um fator adicional de risco cardiovascular⁴⁵.

As atividades físicas habituais não necessitam ser restritas nas hipertensões não complicadas.

Por outro lado, embora faltem dados para concluir que o exercício regular, programado, possa por si só controlar a pressão arterial cronicamente elevada, ele deve ser estimulado de maneira prudente nos hipertensos idosos.

Deve-se sempre considerar que no idoso o exercício quando levado a efeito sem os indispensáveis cuidados e sem orientação adequada pode determinar complicações sérias, principalmente relacionadas aos aparelhos cardiocirculatório e locomotor.

Sedativos e tranqüilizantes em doses moderadas constituem um complemento da terapêutica anti-hipertensiva nos pacientes ansiosos e tensos, sendo as indicações semelhantes às dos não hipertensos.

TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA

Quando a restrição dietética de sódio, o controle de obesidade e a modificação de fatores ligados ao estilo de vida do paciente não reduzem suficientemente a pressão arterial, torna-se necessária a introdução da terapêutica farmacológica.

Catalogamos os anti-hipertensivos disponíveis em drogas de primeira, segunda e terceira escolhas. Esta classificação baseia-se fundamentalmente na ação terapêutica e nos efeitos colaterais das várias drogas, permitindo instituir o tratamento de maneira progressiva.

Drogas de primeira escolha

Os diuréticos constituem atualmente a base da terapêutica da hipertensão arterial tanto sistólica isolada como sistólica-diastólica do idoso, sendo empregados isoladamente ou em associação com outros hipotensores^{3, 8, 10, 14, 15, 47, 76, 84}. Eles determinam maior excreção de sódio e água e como consequência redução da volemia e do débito cardíaco. Por outro lado, há mobilização e depleção de sódio nas paredes vasculares, provocando vasodilatação periférica e menor resposta à estimulação simpática e aos vasos constritores^{27, 76}.

Os diuréticos tiazídicos são os mais empregados, reduzindo a pressão arterial em posição ortostática em 40 a 66% dos idosos hipertensos e chegando a normalizá-la em 30 a 40% dos casos⁷⁶, principalmente naqueles que apresentam baixa atividade de renina plasmática. Niarchos e Laragh⁷⁰ observaram que em idosos com hipertensão sistólica isolada a redução da pressão arterial foi em média 31 x 6mmHg e naqueles com hipertensão sistólica e diastólica foi em média 32 x 11mmHg.

O efeito diurético não costuma ser muito acentuado, preferindo-se os compostos que agem por período mais longo como a clortalidona, na dose inicial de 50mg cada 24 a 48 horas, pois assim obtém-se uma redução da pressão arterial suave e uniforme.

Os diuréticos de alça (furosemida, bumetanida e ácido etacrínico), apesar do maior efeito diurético,

apresentam a longo prazo efeito anti-hipertensivo semelhante ao dos tiazídicos. Devido à rapidez e intensidade de sua ação, estão indicados em crise hipertensiva e nos casos de hipertensão acompanhada de insuficiência cardíaca ou renal.

Os diuréticos poupadores de potássio (espirolactona, amilorida e triantereno) são utilizados em associação com os diuréticos tiazídicos ou de alça, para potencializar sua ação e combater a hipopotassemia^{65, 83}.

Os efeitos colaterais desses medicamentos tornam-se mais frequentes e intensos com o envelhecimento, sendo observados principalmente após administração dos diuréticos de alça^{3, 10, 58, 76}.

A hipovolemia moderada pode causar hipotensão ortostática. Depleção de volume mais acentuada pode determinar hipotensão grave, com possibilidade de isquemia cerebral, coronária e comprometimento importante da função renal.

Dentre as alterações eletrolíticas a hipocalcemia é a mais frequente. A redução da calcemia em pacientes sob terapêutica tiazídica a longo prazo é de aproximadamente 0,5 a 1,0 mEq/l, sendo comum, portanto, a hipocalcemia discreta, que pode determinar fraqueza muscular, fadiga e câimbras⁶⁵.

Em pacientes idosos, que frequentemente utilizam dietas pobres em potássio e que são submetidos à terapêutica com diuréticos de alça, pode ocorrer importante depleção desse cátion, ocasionalmente alcalose metabólica, comprometimento da capacidade de concentração e acidificação renais, menor liberação de insulina, rhabdomiólise e alterações do ritmo cardíaco, às vezes extremamente graves, principalmente em pacientes digitalizados^{9, 35, 48, 58}. Essas alterações do ritmo cardíaco podem ser agravadas pela associação de hipomagnesemia, sendo nesses casos mais efetiva a suplementação conjunta de sais de potássio e magnésio que a de cada um isoladamente³⁶.

No entanto, o idoso também é propenso a apresentar hiperpotassemia, tanto pela administração de sais de potássio como pela associação dos diuréticos poupadores de potássio e, principalmente, quando ambos são utilizados concomitantemente⁵⁸.

Os idosos são mais propensos que os jovens a apresentar hiponatremia como complicação da terapêutica diurética. Hiponatremia acentuada pode ser induzida pela associação de dieta hipossódica e diurético de alça. Os sintomas em geral surgem com natremia inferior a 120 mEq/l e se caracterizam por manifestações neurológicas que incluem desde fraqueza e prostração até convulsões e coma⁵⁸.

A hiperuricemia é a mais frequente das alterações metabólicas, ocorrendo em 65% dos pacientes submetidos à terapêutica e podendo, ocasionalmente, desencadear crises agudas de gota. Mais raramente pode haver agravamento ou precipitação de diabetes, elevação do colesterol total, do LDL colesterol e dos triglicérides³⁰.

Excepcionalmente ocorrem leucopenia, trombocitopenia, vasculite, icterícia colestática e pancreatite.

O ácido etacrínico e a furosemida quando utilizados em altas doses podem causar alterações da audição, em geral reversível.

Deve-se lembrar a possibilidade de interação medicamentosa dos diuréticos com os anti-inflamatórios não hormonais, frequentemente utilizados nos idosos para o tratamento de processos osteoarticulares. Essas drogas inibem a prostaglandina sintetase, o que determina alterações no manuseio da água e sódio, mediado pela prostaglandina, no rim. Há tendência à retenção de sódio e água com subsequente elevação da pressão arterial. Apesar de que o aumento da dose do diurético pode compensar este fato, às vezes é necessário reduzir ou mesmo suspender o anti-inflamatório¹⁰¹.

Drogas de segunda escolha

Niarchos e Laragh⁷⁰ e O'Malley⁷³ consideram os beta-bloqueadores como a segunda opção terapêutica para os idosos portadores de hipertensão sistólica e diastólica, porém o seu efeito anti-hipertensivo parece ser menos evidente nos casos de hipertensão sistólica isolada^{12, 26}.

O efeito hipotensor dos beta-bloqueadores pode ser atribuído a diversos mecanismos: redução do débito cardíaco, inibição da liberação de renina, ação no sistema nervoso central, inibição da transmissão pós-ganglionar do simpático³³.

A dose ideal do beta-bloqueador deve ser determinada pela resposta clínica. No idoso deve-se iniciar a terapêutica com metade da dose habitualmente empregada no jovem. Assim o propranolol deve ser utilizado na dose inicial de 10 mg cada 8 a 12 horas¹⁶.

A adição de um diurético potencializa seu efeito e a sua associação aos vasodilatadores impede o aparecimento de manifestações reflexas como a taquicardia. Devido à sua ação na insuficiência coronária e nas arritmias cardíacas, os beta-bloqueadores estão indicados nos idosos hipertensos portadores dessas patologias.

Constituem contra-indicação ao seu emprego a presença de insuficiência cardíaca e a cardiomegalia acentuada. Hansson³³ observou em 38 idosos sem cardiopatia evidente que durante tratamento com alprenolol três desenvolveram insuficiência cardíaca, dois dos quais puderam continuar a terapêutica após adição de digitálico. Os compostos portadores de atividade simpatomimética intrínseca (practolol, oxprenolol, alprenolol e pindolol) que teoricamente não seriam contra-indicados em pacientes com propensão à insuficiência cardíaca, na prática não têm mostrado essa ação de maneira nítida. Os beta-bloqueadores também são contra-indicados em idosos portadores de bradicardia sinusal e de alterações da condução atrioventricular, condições frequentes nessa faixa etária⁷⁹. Nos pacientes que apresentam arteriopatia periférica pode haver desencadeamento ou agravamento das manifestações clínicas.

Na doença pulmonar obstrutiva crônica e na asma brônquica esses compostos estão absolutamente

contra-indicados, mesmo aquele com ação predominante nos receptores beta-1 como o atenolol e o metoprolol, pois a sua ação seletiva é parcial⁵³.

Fadiga, depressão, cefaléia, insônia, pesadelos são manifestações colaterais freqüentemente confundidas com alterações próprias do envelhecimento. Elas são mais observadas com os compostos lipossolúveis (propranolol, pindolol, alprenolol, timolol), que atravessam mais facilmente a barreira hemato-líquica⁵.

A interferência dos beta-bloqueadores nas manifestações da hipoglicemia e na ação dos hipoglicemiantes orais limita o seu emprego em hipertensos portadores de diabetes.

Em idosos com hipertensão sistólica isolada e naqueles onde o emprego dos bloqueadores dos receptores beta-adrenérgicos está contra-indicado, pode-se utilizar como drogas de segunda opção as bloqueadoras dos canais lentos de cálcio e as que agem através do sistema nervoso central^{6, 12, 17, 26, 28}.

Dentre as drogas bloqueadoras dos canais lentos de cálcio a nifedipina é a que tem sido mais utilizada na terapêutica da hipertensão arterial no idoso^{6, 14, 17}. Na musculatura lisa vascular ela induz ao relaxamento, tanto em grandes artérias, levando à redução da impedância, como também em arteríolas, ocasionando diminuição da resistência arterial periférica. Por outro lado, determina potente vasodilatação coronária, não ocasionando nas doses habitualmente empregadas depressão miocárdica ou dos sistemas de geração e de condução do estímulo cardíaco¹⁷. Os múltiplos efeitos farmacológicos da droga a tornam extremamente útil em idosos, nos quais freqüentemente observamos várias patologias cardiocirculatórias associadas.

Na dose de 10mg via oral cada 8 horas a nifedipina mostrou-se eficaz em 85% dos pacientes em que foi utilizada isoladamente e em 95% daqueles em que foi empregada associada a um diurético, reduzindo significativamente tanto a pressão arterial sistólica como a diastólica e freqüentemente normalizando-as¹⁷. Rubor facial, cefaléia, palpitação e edema ocorrem raramente e em geral não obrigam à suspensão da droga.

Das drogas que agem através do sistema nervoso central a alfa-metildopa é a mais empregada. Ela age no sistema nervoso central inibindo os estímulos simpáticos e periféricamente através de produção da metil-noradrenalina que bloqueia os receptores adrenérgicos^{47, 48}.

O débito cardíaco e o fluxo plasmático renal não costumam se alterar, sendo a droga indicada para hipertensos com insuficiência renal, pois baixa a pressão arterial sem comprometer a função renal²⁰.

A associação de um diurético permite obter efeito hipotensor aditivo. Com doses de 250 a 1.000mg diários, geralmente empregadas nos idosos, são pouco freqüentes as manifestações colaterais, como hipotensão postural, sonolência, impotência e prisão de ventre^{8, 10, 14, 47}.

A clonidina exerce seu efeito hipotensor através da inibição dos estímulos simpáticos no sistema nervoso central, sendo os resultados, com doses de 0,1 a 0,8mg diários¹⁰, semelhantes aos obtidos com a alfa-metildopa^{71, 77}. O maior inconveniente é a sonolência, que limita o seu emprego em alguns pacientes muito sensíveis⁴⁰. Os idosos que a utilizam devem estar cientes do risco de crise hipertensiva após a suspensão abrupta da medicação.

Os derivados da Rauwolfia, bastante utilizados no passado, atualmente têm sido evitados nessa faixa etária devido a seu efeito hipotensor muito discreto e à elevada incidência de complicações com a síndrome depressiva, exacerbação de úlcera gastroduodenal e hemorragia digestiva⁵.

Drogas de terceira escolha

Estes compostos só excepcionalmente são utilizados em pacientes idosos, sendo indicados apenas na terapêutica da hipertensão arterial diastólica acentuada e resistente às drogas de primeira e segunda escolhas associadas, o que é extremamente raro nessa faixa etária^{3, 10, 56, 78}.

Como drogas de terceira escolha temos os bloqueadores dos receptores alfa-1 adrenérgicos, os vasodilatadores e os inibidores da enzima conversora da angiotensina I em angiotensina II.

O alfa-1 bloqueador mais utilizado atualmente é o prazosin. Ele geralmente é empregado na dose inicial de 0,5 a 1mg para se testar a sensibilidade e evitar a hipotensão postural. Após essa primeira dose o paciente deve permanecer acamado e sob controle médico durante algumas horas. A dose de manutenção deve ser inicialmente de 1mg duas a três vezes ao dia, que será, se necessário, aumentada gradualmente até atingir 8 a 9mg diários¹⁰. É possível ocorrer também taquicardia e crises anginosas, que podem ser prevenidas pela associação de um beta-bloqueador.

O labetalol apresenta ação bloqueadora alfa e beta-adrenérgicas, o que é vantajoso pois aumenta a potência da droga, impedindo o aparecimento de certas manifestações como cefaléia, taquicardia e angina de peito⁶⁸.

As drogas vasodilatadoras agem diretamente na musculatura lisa dos vasos, sendo mais utilizados a hidralazina, o minoxidil, o diazóxido e o nitroprusiato de sódio. Exceto este último, elas agem seletivamente nas arteríolas, determinando aumento de retorno venoso e reflexamente taquicardia, aumento do volume sistólico e do débito cardíaco. Elas estimulam a liberação de renina e promovem a retenção de sódio. Em consequência, o idoso pode apresentar cefaléia, palpitações, crises anginosas, sendo necessária a associação de medicação diurética e beta-bloqueadora^{47, 71, 78}.

A hidralazina em doses baixas, entre 20 e 100mg diários, raramente determina hipotensão postural³. No entanto, o minoxidil é o mais potente vasodilatador utilizado por via oral, sendo, só excepcional-

mente, empregado no idoso em casos extremamente resistentes à medicação anti-hipertensiva e na dose máxima de 10mg diários^{3, 14}.

O diazóxido e o nitroprussiato de sódio são utilizados por via endovenosa para o tratamento das emergências hipertensivas. O principal risco desses medicamentos é a hipotensão acentuada, que em idosos pode desencadear quadros graves de isquemia cerebral e coronária.

Captopril e enalapril, drogas inibidoras da enzima conversora da angiotensina I, têm sido pouco utilizadas como anti-hipertensivos em idosos^{3, 61}. Admita-se que nessa faixa etária essas drogas teriam menor efeito devido ao elevado número de hipertensos hiporreninêmicos. No entanto, evidenciou-se que a elevação dos níveis circulantes de bradicina e de prostaglandinas vasodilatadoras contribuiria para a resposta hipotensora nesses pacientes⁴⁷. Por outro lado, os inibidores da enzima conversora são de grande utilidade na terapêutica da insuficiência cardíaca, freqüente complicação da cardiopatia hipertensiva.

Estudos recentes têm demonstrado que essas drogas apresentam um efeito anti-hipertensivo equivalente ao determinado pelos diuréticos⁶¹, em doses que para o captopril variam de 37,5 a 100mg diárias^{61, 99}.

Proteinúria, alterações do paladar, leucopenia e agranulocitose ocorrem raramente. Em idosos com estenose arterial renal bilateral pode ocorrer insuficiência renal, obrigando à suspensão imediata da droga¹⁰⁰.

TERAPÊUTICA CIRÚRGICA

Está indicada em algumas formas de hipertensão arterial secundária, das quais a mais freqüente é a oclusão aterosclerótica da artéria renal, cuja incidência aumenta com a idade. Sua presença deve ser sempre suspeitada nos idosos em que a hipertensão arterial diastólica surge ou se agrava de maneira rápida e progressiva.

A maioria desses pacientes pode ser controlada clinicamente, mantendo pressão arterial e função renal estáveis. Quando isto não ocorre, indica-se a angioplastia para pacientes selecionados. No entanto, a revascularização cirúrgica oferece melhores resultados tanto para o controle da hipertensão como para a preservação da função renal dos pacientes com doença renovascular aterosclerótica^{18, 100}.

Outras condições, extremamente raras no idoso, em que pode haver indicação cirúrgica são o feocromocitoma, o hiperaldosteronismo primário e a síndrome de Cushing.

RESULTADOS DA TERAPÊUTICA

Nestes últimos anos tem se procurado analisar os resultados do tratamento da hipertensão arterial no idoso, em relação à incidência de complicações e à mortalidade⁸⁵.

O estudo da evolução de idosos hipertensos no Veterans Administration Cooperative Study⁹⁸, mostrou que naqueles com pressão diastólica superior a 105mmHg a redução do nível pressórico acompanhava-se de significativa queda na incidência de acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca e comprometimento renal. Nos idosos com pressão diastólica entre 90 e 105mmHg houve redução na incidência de complicações, porém estatisticamente não significativa. No entanto, a observação realizada durante cinco anos no Hypertension Detection and Follow-up Study²² evidenciou redução da mortalidade tanto para os idosos com pressão arterial diastólica acima de 105mmHg, como para aqueles que apresentavam valores entre 90 e 105mmHg.

Priddle⁸², no Metropolitan Toronto Hospital for the Aged, acompanhou 183 idosos com pressão arterial igual ou superior a 180 x 100 e após quatro anos de observação verificou que a mortalidade dos hipertensos não tratados foi o dobro daquela dos pacientes tratados.

No Australian National Blood Pressure Study⁴, foram analisados 582 idosos com 60 a 69 anos, observando-se que o tratamento anti-hipertensivo reduziu as complicações cardiovasculares em 39% em relação ao grupo placebo.

O European Working Party on Hypertension in the Elderly² foi inteiramente devotado ao estudo do efeito do tratamento com controle duplo-cego em hipertensos idosos, observando-se redução de 38% na mortalidade cardiovascular total no grupo ativamente tratado.

Estudos epidemiológicos como o de Frammingham^{43, 44} também têm confirmado a importância da hipertensão arterial sistólica isolada como fator de risco de processos cardiovasculares, cerebrais e renais. Apesar da dificuldade de controle desse tipo de hipertensão no idoso, o tratamento deve ser sempre tentado, principalmente se há evidências de comprometimento orgânico, pois se tem demonstrado que a terapêutica anti-hipertensiva diminui a incidência de acidentes vasculares isquêmicos e hemorrágicos⁹⁵.

Os dados até agora obtidos confirmam a importância da terapêutica anti-hipertensiva no idoso, devendo-se, no entanto, lembrar que ela deve ser cuidadosamente controlada para evitar complicações, às vezes graves, relacionadas ao tratamento instituído.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADAMOPOULOS, P.N., CHRYSANTHAKOPOULIS, S.G. & FROHLICH, E.D. — Systolic hypertension. Nonhomogeneous disease, *Am. J. Cardiol.* 36:697, 1975.
2. AMERY, A., BRIKKO, P., CLEMENT, D. & cols. — Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial, *Lancet* 1:1349, 1985.
3. ANDERSON, R.J., REED, G. & KIRK, L.M. — Therapeutic considerations for elderly hypertensives, *Clin. Ther.* 5 (Spec. No):25, 1982.

- 4 AUSTRALIAN NATIONAL BLOOD PRESSURE STUDY — Treatment of mild hypertension in the elderly, *Med. J. Aust.* 68:398, 1981.
- 5 AZEVEDO, A.C. — Insuficiência cardíaca com função sistólica normal, insuficiência cardíaca diastólica, *Arq. Bras. Cardiol.* 47:157, 1985.
- 6 BEN-ISHAY, D., LEIBEL, B. & STESSMAN, J. — Calcium channel blockers in the management of hypertension in the elderly, *Am. J. Med.* 81(Suppl 6 A):30, 1986.
- 7 BREST, A.N. & MAJDAN, J. — Hypertension in the elderly. In Noble, R.J. & Rothbaum, D.A.: *Geriatric cardiology*, Philadelphia, Davis, 1981, p. 161.
- 8 BYNNY, R.L. — Hypertension in the elderly, *Am. J. Med.* 81:1055, 1986.
- 9 CARLIS, P.V. & PEREZ-STABLE, E. — Electrolyte abnormalities and ventricular arrhythmias, *Drugs* 31 (Suppl 4):85, 1986.
- 10 CARIS, T.N. — Hypertension in older patients: what drugs to use and when, *Geriatrics* 37(3):38, 1982.
- 11 CARVALHO FILHO, E.T., PASINI, U., MEDINA, J.A.H. & SERRO AZUL, L.G. — Eletrocardiograma em idosos portadores de hipertensão arterial, *Arq. Bras. Cardiol.* 41:357, 1983.
- 12 CHOBANIAN, A.V. — Therapeutic decision-making in systolic hypertension, *Geriatrics*, 36(3):36, 1981.
- 13 CHOBANIAN, A.V. — Pathophysiologic considerations in the treatment of the elderly hypertensive patient, *Am. J. Cardiol.* 52:49D, 1983.
- 14 CHOBANIAN, A.V. — Treatment of the elderly hypertensive patient, *Am. J. Med.* 77(2B):22, 1984.
- 15 CRESSMAN, M.D., VIDT, D.G. & GIFFORD Jr., R.W. — Geriatric hypertension controversies (Part 1): Initial TX, *Geriatrics* 40(9):45, 1985.
- 16 CRESSMAN, M.D., GIFFORD Jr., R.W. & VIDT, D.G. — Geriatric hypertension controversies: Uses of newer agents, *Geriatrics* 40(11):53, 1985.
- 17 CURIATI, J.A.E., CARVALHO FILHO, E.T., FORTI, N.A., TAKESHITA, O.Y., BARBIERI, C.L. & ALENCAR, Y.M.G. — Emprego da nifedipina no tratamento da hipertensão arterial no idoso, *Geriatrics Síntese* 3(3):9, 1986.
- 18 DEAN, R.H. & FOSTER, J.H. — Surgical management of renovascular hypertension in older patients, *Med. Clin. North Am.* 61:643, 1977.
- 19 DÉCOURT, L.V. & FILEGGI, F. — Aspectos cardiológicos do envelhecimento. In Serro Azul, L.G., Carvalho Filho, E.T. & Décourt, L.V.: *A clínica do indivíduo idoso*, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1981, p. 61.
- 20 FAUBERT, P.F. & PORUSH, J.G. — Managing hypertension in chronic renal disease, *Geriatrics* 42(1):49, 1987.
- 21 FELDBERG, W. & GUERTZENSTEIN, P.G. — Vasodepressor effects obtained by drugs acting on the ventral surface of the brain stem, *J. Physiol. (Lond.)* 258:337, 1976.
- 22 FIVE YEAR FINDINGS OF THE HYPERTENSION DETECTION AND FOLLOW-UP PROGRAM. II. Mortality by race, sex and age, *JAMA* 242:2572, 1979.
- 23 FOLKOW, B., HALLBACK, A., LUNDGREN, Y., SIVERTSON, R. & WEISS, L. — Importance of adaptive change in vascular design for establishment of primary hypertension studied in man and in spontaneously hypertensive rats, *Circ. Res.* 32(Suppl. 1):2, 1973.
- 24 FRANCISCHETTI, E.A., OIGMAN, W., FAGUNDES, V.G.A., CORREA NETTO, F.R.C., SANJULIANI, A.F. & BRAN-DÃO, A.P. — Alguns aspectos da fisiopatologia da hipertensão arterial, *Arq. Bras. Cardiol.* 42:153, 1984.
- 25 GIFFORD Jr., R.W. — Evaluation of the hypertensive patient with emphasis on detecting curable causes, *Milbank Mem. Fund. Q.* 47:179, 1969.
- 26 GIFFORD Jr., R.W. — Isolated systolic hypertension in the elderly, *JAMA* 247:781, 1982.
- 27 GIFFORD Jr., R.W. — The role of diuretics in the treatment of hypertension, *Am. J. Med.* 77 (4A):102, 1984.
- 28 GIFFORD Jr., R.W. — Management of isolated systolic hypertension in the elderly, *J. Am. Geriatr. Soc.* 34:106, 1986.
- 29 GILLUM, R.F., PRINEAS, R.J., JEFFERY, R.W., JACOBS, D.R., ELMER, P.J., GOMEZ, O. & BLACKBURN, H. — Nonpharmacologic therapy of hypertension: the independent effects of weight reduction and sodium restriction in overweight borderline hypertensive patients, *Am. Heart J.* 105:128, 1983.
- 30 GLUCK, Z., WEIDMANN, P. & MORDASINI, R. — Increased serum low density lipoprotein cholesterol in men treated short-term with the diuretic chlorthalidone, *Metabolism* 29:240, 1980.
- 31 GOTOH, S., OGIHARA, T. & NAKAMURA, M. — Effect of aging on 6-keto-PGF₁ alpha levels in normotensive and essential hypertensive males, *Jpn. Circ. J.* 47:309, 1983.
- 32 HALL, W.D. — Isolated systolic hypertension in the elderly, *Mod. Conc. Cardiovasc. Dis.* 56:29, 1987.
- 33 HANSSON, L. & WERKO, L. — Beta-adrenergic blockade in hypertension, *Am. Heart J.* 93:394, 1977.
- 34 HARRIS, R. — Clinical geriatric cardiology, Philadelphia, Lippincott, 1986.
- 35 HOLLAND, O.B. — Potassium loss, ventricular irritability, and the risk of sudden death in hypertensive patients, *Drugs* 31 (Suppl. 4): 78, 1986.
- 36 HOLLIFIELD, J.W. — Potassium and magnesium abnormalities: diuretics and arrhythmias in hypertension, *Am. J. Med.*, 77:28, 1984.
- 37 JACKSON, G., PIERSCIANOWSKI, T.A., MAHOW, W. & CONDON, J. — Inappropriate antihypertensive therapy in the elderly, *Lancet*, 2:1317, 1976.
- 38 JACOB FILHO, W., CARVALHO FILHO, E.T., PAPALÉO NETTO, M. & BAPTISTA, M.C. — Avaliação da função renal no idoso normotenso e hipertenso, *Arq. Bras. Cardiol.* 46:317, 1986.
- 39 JANSEN, P.A.F., SCHULTE, B.P.M., MEYBOOM, R.H.B. & GRIBNAU, F.W.J. — Antihypertensive treatment as a possible causa of stroke in the elderly, *Age Ageing* 15:129, 1986.
- 40 KANNEL, W.B., CASTELLI, W.P. & MC NAMARA, P.M. — Role of blood pressure in the development of congestive heart failure. The Framingham Study, *N. Engl. J. Med.* 287:781, 1972.
- 41 KANNEL, W.B. — Role of blood pressure in cardiovascular morbidity and mortality, *Prog. Cardiovasc. Dis.* 17:5, 1974.
- 42 KANNEL, W.B. & GORDON, T. — Evaluation of the cardiovascular risk in the elderly: the Framingham study, *Bull. N.Y. Acad. Med.* 54:573, 1978.
- 43 KANNEL, W.B., DAWBER, T.R. & MC GEE, D.L. — Perspectives on systolic hypertension: the Framingham study, *Circulation* 61:1179, 1980.

44. KANNEL, W.B., WOLF, P.A., MC GEE, D.L., DAWLER, T.R., MAC NAMARA, P. & CASTELLI, W.P. — Systolic blood pressure, arterial rigidity and risk of stroke: the Framingham study, *JAMA* 245:1225, 1981.
45. KAPLAN, N.M. — Non-drug treatment of hypertension, *Ann. Intern. Med.* 102:359, 1985.
46. KHUN, M.H., VOKATY, K.A. & FEUSSNER, J.R. — Overestimation of diastolic blood pressure in the elderly, *J. Am. Geriatr. Soc.* 33:659, 1985.
47. KIRKENDALL, W.M. — Treatment of hypertension in the elderly, *Am. J. Cardiol.* 57:63C, 1986.
48. KNOCHEL, J.P. — Diuretics induced hypokalemia, *Am. J. Med.* 77:18, 1984.
49. KOCH-WESER, J. — Correlation of pathophysiology and pharmacotherapy in primary hypertension, *Am. J. Cardiol.* 32:499, 1973.
50. KOCH-WESER, J. — Arterial hypertension in old age, *Herz* 3:235, 1978.
51. KOOLEN, M.I. & VAN BRUMMELEN, P. — Sodium sensitivity in essential hypertension: role of the renin-angiotensin-aldosterone system and predictive value of an intravenous furosemid test, *J. Hypertens.* 2:55, 1984.
52. KORNER, P.I. — Integrative neural cardiovascular control, *Physiol. Rev.* 51:312, 1971.
53. KRANE, N.K. & WALLIN, J.D. — Managing the elderly patient with both hypertension and pulmonary disease, *Geriatrics* 42(4):45, 1987.
54. LAKATTA, E.G. — Do hypertension and aging have a similar effect on the myocardium?, *Circulation* 75 (Suppl. 1): 69, 1987.
55. LEE, J.B. — Antihypertensive activity of kidney-renomedullary prostaglandins, *N. Engl. J. Med.* 2:277, 1967.
56. LIBOW, L.S. & BUTLER, R.N. — Treating mild diastolic hypertension in the elderly: Uncertain benefits and possible dangers, *Geriatrics* 36 (11):55, 1981.
57. LUNA, R.L. & CARRASCO, R.M. — Hipertensão arterial. Nova classificação e terapêutica baseada na atividade da renina plasmática, *Arq. Bras. Cardiol.* 28:277, 1975.
58. MADIAS, N.E. & ZELMAN, S.J. — What are the metabolic complications of diuretic treatment?, *Geriatrics* 37 (2):93, 1982.
59. MASTER, A.M. & LASSER, R.P. — Blood pressure elevation in the elderly patient. In Brest, A.N. & Moyer, J.H.: *Hypertension. Recent advances*, Philadelphia, Lea & Febiger, 1961, p.24.
60. MAXWELL, M.H., WAKS, A.V., SCHROTH, P.C., DARAM, M. & DORNFELD, L.P. — Error in blood pressure measurement due to incorrect cuff size in obese patients, *Lancet* 2:33, 1982.
61. M'BUYAMBA-KABANGU, J.R., FAGARD, R., LIJNEN, P., STAESSEN, J., VAN HOOF, R. & AMERY, A. — ACE-inhibitors in the treatment of elderly hypertensives, *Geriatrics* 42 (6): 45, 1986.
62. MESSERLI, F.H., GLADE, L.B. & DRESLINSKI, G.R. — Hypertension in the elderly. Haemodynamic, fluid volume and endocrine findings, *Clin. Sci.* 61 (Suppl.): 393, 1981.
63. MESSERLI, F.H., VENTURA, H.O. & AMODEO, C. — Osler's maneuver and pseudo hypertension, *N.Engl. J. Med.* 312:1548, 1985.
64. MOSSO, H.E. — Enfermedades cardiovasculares en el anciano, Buenos Aires, Edimed, 1982. p.66.
65. MYERS, M.G. — Hydrochlorothiazide with or without amiloride for hypertension in the elderly, *Arch. Intern. Med.* 147:1026, 1987.
66. NAKA, T., OGIHARA, T. & HATA, T. — The effect of aging on urinary Kallikrein excretion in normotensive subjects and in patients with essential hypertension, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 52:1023, 1981.
67. NASSIF, M. — Regulação da pressão arterial, *Arq. Bras. Cardiol.* 33:435, 1979.
68. NEJAT, M. & GREIF, E. — The aging heart, *Med. Clin. North Am.* 60:1059, 1976.
69. NIARCHOS, A.P. & LARAGH, J.H. — Hypertension in the elderly. I — Pathophysiology, *Mod. Conc. Cardiovasc. Dis.* 49:43, 1980.
70. NIARCHOS, A.P. & LARAGH, J.H. — Hypertension in the elderly. II — Diagnosis and treatment, *Mod. Conc. Cardiovasc. Dis.* 49:49, 1980.
71. NIES, A.S. — Clinical pharmacology of antihypertensive drugs, *Med. Clin. North Am.* 61:675, 1977.
72. NOTH, R.H. & MAZZAFERRI, E.L. — Age and the endocrine system, *Clin. Geriatr. Med.* 1 (1): 223, 1985.
73. O'MALLEY, K. & O'BRIEN, E. — Management of hypertension in the elderly, *N.Engl. J. Med.* 302:1397, 1980.
74. O'ROURKE, M.F., BLAZEK, J.V., MORREELS Jr., C.L. & KROVETZ, L.J. — Pressure wave transmission along the human aorta. Changes with age and in arterial degenerative disease, *Circ. Res.* 23:567, 1968.
75. OSTFELD, A.M. — Elderly hypertensive patient. Epidemiologic review, *N.Y. State J. Med.* 78:1125, 1978.
76. PAGE, L.B., YAGER, H.M. & SIDD, J.J. — Drugs in the management of hypertension. Part I, *Am. Heart J.* 91:810, 1976.
77. PAGE, L.B., YAGER, H.M. & SIDD, J.J. — Drugs in the management of hypertension. Part II, *Am. Heart J.* 92:114, 1976.
78. PAGE, L.B., YAGER, H.M. & SIDD, J.J. — Drugs in the management of hypertension. Part III, *Am. Heart J.* 92:252, 1976.
79. PASINI, U., CARVALHO FILHO, E.T., MEDINA, J.A.H., NELKEN, J.R., SPIRITUS, M.O. & SERRO AZUL, L.G. — Aspectos eletrocardiográficos em idosos, *Arq. Bras. Cardiol.* 38:85, 1982.
80. PASTOR, E.H. & FRIEDMANN, A.A. — Pressão arterial. In Serro Azul, L.G., Pileggi, F. & Transchesi, J.: *Prope-dêutica cardiológica*, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1977, p. 85.
81. POMERANCE, A. — Cardiac pathology in the aged, *Geriatrics* 23 (4):101, 1968.
82. PRIDDLE, W.W., LIN, S.F., BREITHAUPT, D.J. & GRANT, P.J. — Amelioration of high blood pressure in the elderly, *J. Am. Geriatr. Soc.* 16:887, 1968.
83. PROENÇA, M.V., CARVALHO FILHO, E.T., TAKESHITA, O., SCHAOIROWITY, L., JACOB FILHO, W. & RODRIGUES, C. — Associação de hidroclorotiazida e cloridrato de amilorida no tratamento da hipertensão arterial do idoso, Anais da VI Jornada Brasileira de Geriatria e Gerontologia, Porto Alegre, 1987, pg. 37.
84. PUBLIAM, J.P. & MC CARRON, D.A. — Hypertension: special concerns in geriatric patients, *Geriatrics* 39 (8): 34, 1984.
85. REED, G. & ANDERSON, R.J. — Epidemiology and risk of hypertension in the elderly, *Clin. Ther.* 5 (Spec. N°):1, 1982.
86. REED, G. & ANDERSON, R.J. — Physiological effects of aging and pathophysiology of hypertension in the elderly, *Clin. Ther.* 5 (Spec. N°):8, 1982.
87. ROBBINS, A.S. & RUBENSTEIN, L.Z. — Postural hypotension in the elderly, *J. Am. Geriatr. Soc.* 32:769, 1984.

88. ROSEI, E.A., FRASER, R.M., MORTON, J.J., BROWN, J.J., LEVER, A.F., ROBERTSON, J.I.S. & TRUST, P.M. — Labetalol, an alfa and beta-adrenergic blocking drug in the treatment of hypertension. *Am. Heart J.* 93:124, 1977.
89. SALDANHA, R.V. & SALDANHA, A.L.R. — Aspectos renais. In Serro Azul, L.G., Carvalho Filho, E.T. & Décourt, L.V.: *Clinica do indivíduo idoso*, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1981, p. 143.
90. SERRO AZUL, L.G., CARVALHO FILHO, E.T. & MOFFA, P.J. — Propedêutica Cardiológica na senilidade. *J. Bras. Med.* 41 (5):87, 1981.
91. SERRO AZUL, L.G., CARVALHO FILHO, E.T. & PASINI, U. — Problemas iatrogênicos na senilidade. *J. Bras. Med.* 43 (2): 76, 1982.
92. SHEKELLE, R.B., OSTFELD, A.M. & KAWANS, H.L. — Hypertension and risk of stroke in an elderly population. *Stroke* 5:71, 1974.
93. SMITH, W.M. — Epidemiology of hypertension. *Med. Clin. North Am.* 61:467, 1977.
94. STAMLER, J., STAMLER, R., RIEDLINGER, W.F., ALGERA, G. & ROBERTS, R.H. — Hypertension screening of one million Americans. *JAMA* 235:2299, 1976.
95. TARAZI, R.C. — Should you treat systolic hypertension in elderly patients? *Geriatrics* 33 (11):25, 1978.
96. VERNADAI, A. — The aging brain. *Clin. Geriatr. Med.* 1 (1):61, 1985.
97. VESTAL, R.E., WOOD, A.J.J. & SHAND, D.G. — Reduced beta-adrenoreceptor sensitivity in the elderly. *Clin. Pharmacol. Ther.* 26:181, 1979.
98. VETERANS ADMINISTRATION COOPERATIVE STUDY GROUP ON ANTIHYPERTENSIVE AGENTS — Effects of treatment on morbidity in hypertension. III. Influence of age, diastolic pressure, and prior cardiovascular disease. *Circulation* 45:991, 1972.
99. VIDT, D.G., BRAVO, E.L. & FONAD, F.M. — Captopril. *N. Engl. J. Med.* 306:214, 1982.
100. VIDT, D.G. — Geriatric hypertension of renovascular origin. Diagnosis and management. *Geriatrics* 42 (7): 59, 1987.
101. WEBER, M.A. & DRAYER, J.I.M. — Severe hypertension: special problems in the elderly. *Geriatrics* 38 (4):40, 1983.

ÍNDICE REMISSIVO



A

- Acesso vascular, hemodiálise 78-79, 102
Acetato 126, 129
Acetazolamida 6, 7, 8
Acetil CoA 126
Acetilcolina 279, 280, 287, 288
Acidente vascular cerebral 125
Acidente vascular cerebral hemorrágico 117
Acidez titulável 1
Acidificação no néfron distal 1-11
 introdução 1
 fatores reguladores 8-9
Ácido araquidônico 280, 288
Ácido eicosapentaenóico (AEP) 218
Acidose metabólica 180, 185
Acidose tubular renal 276, 277
Ácidos "fixos" 1
Ácido úrico 275
Acúmulo lipídico 224
Adenosina 279, 280
Adjuvante de Freund 217
ADP 280, 281
Agregação plaquetária (ver PAF, plaquetas) 224
AIDS 60
Albumina bovina 215
Alça de Henle 33
Alça de Henle, ramo ascendente grosso 2-3
Aldosterona 9, 126, 282
Algoritmo do tratamento da hipertensão em hemodiálise 118, 119
Aloanticorpo 133, 208
Aloenxerto 133
Alterações biológicas da uremia 143-156
Alterações da hemodinâmica glomerular 221-223
Alterações da hipertensão arterial no idoso 297
Alterações imunológicas da IRC 159
Alterações urodinâmicas da litíase renal 277
Alumínio 180, 186, 187, 188, 189
Amiloidose 14, 127, 180, 189-191, 247
Amiloidose osteoarticular 180, 189-191
Amilorida 3, 6
Amônia (NH₃) 1
Amônio (NH₄⁺) 1
AMP-cíclico 9, 144, 151, 274, 277, 280, 287
Anemia 107, 113, 127, 128, 129, 131
Anemia hemolítica microangiopática 37
Aneurisma dissecante da aorta 117
Angina de Prinzmetal 281
Angiotensina I 222, 223
Angiotensina II 114, 128, 129, 281
Anidrase carbônica 6
Antibiótico 237
Anticorpo 131, 132, 133, 134, 201, 207, 208, 210
Anticorpo anti-DNA 218, 239
Anticorpo antiendotélio 210
Anticorpo anti-HBc 163, 166, 168, 170
Anticorpo anti-HBs 164, 165, 166, 170, 171
Anticorpo antilinfócito B 208
Anticorpo antilinfócito T 208
Anticorpo anti-MBG 230-233
Anticorpo antimonócito 208
Anticorpo pré-formado 208
Anticorpos anti-DNA 39, 58, 61
Anticorpos HBs 247
Anticorpos monoclonais 203, 204
Antígeno 131, 132
Antígeno HLA-A 24, 131, 132, 134, 190, 197, 204
Anti-HBs 164, 165, 166, 170, 171, 247
Anti-HBc 163, 166, 168, 170
Arginina-vasopressina 146-147
Áreas endêmicas de esquistossomose 245
Ask-Upmark, rim de 259
Aspectos clínicos e tratamento do hiperparatireoidismo secundário 180-183
Aspectos sorológicos do lúpus 239-240
 anti-DNA nativo 239
 anti-LA (SS-B) 239
 anti-Ro (SS-A) 239
 anti-Rnp 239
 anti-Sm 239
Assistência da enfermagem na hemodiálise 98
Aterosclerose 117
Atividade de renina plasmática 114
ATP 1, 9, 280, 281, 294
ATPase (Na/K ATPase) 2, 3, 7, 8, 9, 114, 294
Atropina 279
Avaliação do paciente na unidade de diálise 98
Avaliação funcional do refluxo vesicoureteral 258
Avaliação laboratorial do paciente com litíase 277
Auto-anticorpos 208
Auto-anticorpos circulantes no lúpus 239
Azatioprina 56, 134, 197, 199, 200, 242

B

Barorreceptor 295
 Basófilos 25
 Beta-bloqueadores 121, 301
 Beta-1 C (B1C - C3) 15, 58, 231, 246, 247, 248, 249, 269
 B2M 190
 Bicarbonato (HCO_3^-) 1, 2, 4, 5, 7, 8, 129
 "Big bang", teoria 254
 Biocompatibilidade 127
 Biologia da uremia 137-156
 Biópsia aspirativa com agulha fina 19-20, 26
 Biópsia renal 32, 34, 41, 42, 43, 45, 47, 51, 55, 56, 58, 59, 64, 65, 245, 247
 Bloqueadores de canais de Ca 121, 122, 223, 302
 Bomba Na/K (Na/K ATPase) 2, 3, 7, 8, 9, 114, 294
 Bowman, cápsula de 247
 Bowman, espaço de 233
 Bradicinina 113, 280, 296
 Buraco auscultatório 298

C

Ca 113, 179, 191, 223, 280, 281
 Calcificações ectópicas ou metastáticas 180, 183, 191
 Calcitonina 144
 Calcitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) 108, 181, 183, 185
 Caliceína 296
 Caliceína urinária 114
 Cáibras 129
 Camundongo com nefrite lúpica 217-218
 Cânula arteriovenosa 96
 Cânula de Scribner 78
 Cânula percutânea 97
 Cânulas ("shunts") 96, 97, 103
 Captopril 36, 43, 106, 121, 256, 261, 303
 Captopril, teste do 256, 261
 Caracterização da hipertensão arterial no idoso 293
 "Cariorexix" 56
 Catecolaminas (noradrenalina) 126, 279, 281, 282
 Cateter de Swan-Ganz 127, 129
 Cateter de Tenckhoff 86
 Cateteres 104
 Células B 159
 Células endoteliais 21, 22, 25, 279, 289
 Células epiteliais 25
 Células glomerulares 22
 Células K (killer) 207
 Células monocitárias 215
 Células NK ("natural killer") 24, 43
 Células T 23, 24, 43, 159
 Células T citotóxicas 43
 Células tubulares basófilas 22
 Células tubulares claras 22
 Cl (cloro) 2, 7, 8
 Classificação da hipertensão arterial no idoso 296-297
 hipertensão arterial sistólica 296-297
 hipertensão arterial sistolo-diastólica 297
 Classificação das glomerulopatias do lúpus 238
 Classificação das glomerulonefrites rapidamente progressivas 229
 Classificação etiológica das osteomalácias 185
 "Clearance" de creatinina 15, 16, 36, 41, 44, 53, 56, 57, 240

Ciclofosfamida 56, 61, 197, 201-203, 242, 246
 Ciclosporinas, 15, 132, 197, 201-203
 Cininas 113, 280, 296
 Cintilografia renal com ^{99m}Tc -DMSA 257, 258, 261
 Cistinúria 276
 Citologia aspirativa em transplante 19-30
 Citomegalia 131
 Citotoxicidade mediada por células 12
 Clonidina 121, 122
 Coagulação intraglomerular 224
 CO_2 1, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 15, 17, 19
 Colecalciferol (vitamina D) 108, 181, 182, 183, 184, 185
 Colesterol 224, 301
 Cólica nefrética 273
 Comparação entre as vacinas de hepatite 165, 166
 Complemento, ativação por via clássica 207
 Complemento C1q 269
 Complemento C3 15, 58, 231, 246, 247, 248, 249, 269
 Complemento C4 58
 Complemento sérico e imunocomplexos 240
 Complicações crônicas da uremia 107
 Complicações da hipertensão arterial no idoso 299
 cérebro 299
 coração 299
 rim 299
 Comprometimento orgânico da hipertensão arterial no idoso 298
 Comprometimento renal na leptospirose 268, 269
 Conceito de síndrome urêmica 137, 138, 154
 Concentração de Na do dialisato 129
 Controlar ingestão de líquidos na hemodiálise 128
 Correlação anátomo-clínica pela citologia aspirativa 27-28
 Corticóide 237, 242, 243
 Creatinina 15, 16, 36, 41, 42, 44, 53, 56, 57, 150, 240, 275
 Crescimento de crianças em hemodiálise 108
 Crise hipertensiva 107, 108
 Cromossomo 6, 131
 "Crossmatch" (prova cruzada) 207-214
 Cuidado com as vias de acesso (hemodiálise) 96
 Curso clínico da insuficiência renal aguda 31

D

Débito cardíaco 113, 285, 286
 Depuração contínua, conceito 77
 Depuração contínua na insuficiência renal aguda 77-87
 Depuração de ácido paramino-hipúrico 16
 Depuração de creatinina 15, 16, 36, 41, 44, 53, 56, 57, 240
 Depuração de inulina 16
 Depuração de PAH 16
 Desferrioxamina 188, 189
 Desnutrição 108
 Desoxicorticosterona 284, 285, 286, 287, 288
 Determinação da pressão arterial 115
 Detrusor, hiper-reatividade do 256
 Diabetes mellitus 117, 127, 221, 222, 223
 Diagnóstico da hipertensão arterial em pacientes em hemodiálise 115-118
 Diagnóstico de leptospirose renal 269
 Diagnóstico de rejeição 23, 24
 Diagnóstico diferencial da glomerulonefrite rapidamente progressiva idiopática 229
 Diagnóstico do lúpus eritematoso sistêmico 237
 Diagnóstico do refluxo vesicoureteral 256-257

Dialisadores 105
 Diálise 90-99, 270, 271
 Diálise peritoneal ambulatorial
 contínua (CAPD) 95, 98, 134
 Diálise peritoneal contínua 77, 86-87
 aferição do sistema 86
 aplicação clínica 87
 bases teóricas 86
 conclusão 87
 depuração 86-87
 instalação 86
 Diálise peritoneal intermitente 95, 97
 Diálise peritoneal, papel da enfermagem 97-98
 Diálise precoce 91
 Diazóxido 280, 303
 DIDS ou SITS 8
 Dieta hipossódica 120
 Diferença de potencial transepitelial (DP) 6, 8
 Digoxina, substância semelhante (DLS) 151
 Diidrocalciferol — 1,25 (OH)₂-D₃ 181, 183, 185
 Displasia renal 256
 Disseminação hematogênica de leptospirose 267
 Diurético 2, 120, 121, 300
 Diurético de alça 2, 36, 121, 300
 Doador cadáver 19, 131
 Doador vivo 131, 134
 DOCA 284, 285, 286, 287, 288
 DOCA-sal, modelo 222
 Doença anti-MBG 230, 231, 232, 233
 Doença antimembrana basal
 do glomérulo 230, 231, 232, 233
 Doença do soro experimental 215-216
 Doença glomerular por alterações mínimas 14
 Doenças cardiovasculares 117
 Ducto coletor 6-8
 cortical 6-8
 inicial 6-8
 medular 6-8
 papilar 6-8
 D, vitamina 108, 147, 274

E

EDCF—fator vasoconstritor derivado do endotélio 281, 282, 283, 288
 Edema agudo do pulmão 117
 EDRF—fator relaxante derivado do endotélio 280, 281, 282, 283, 287, 288
 Enalapril 121, 122, 222, 223, 303
 Encefalopatia hipertensiva 117
 Endotélio, reatividade vascular na hipertensão arterial 279-291
 Enfermagem em unidade de diálise 95-99
 Envolvimento renal no lúpus eritematoso sistêmico 238-239
 análise da urina 239
 classificação das glomerulopatias do LES 238
 índice de atividade e de cronicidade 238
 Enzima conversora da angiotensina 36
 Equação de Henderson-Hasselbalch 5
 Equilíbrio acidobásico, regulação do 1
 Equilíbrio Donnan 129
 Eritropoietina recombinante 131, 147-148
Escherichia coli 255, 277
 Esclerodermia (esclerose sistêmica) 33, 35, 127

Esclerose glomerular 221, 223, 224, 246, 247, 248
 Esclerose sistêmica (esclerodermia) 33, 35, 127
 Esquema de vacinação contra hepatite B 169
 Esquistossomose 216
 associada a salmonelose 248
 forma hepatoesplênica 245
 forma hepatointestinal 245
 nefropatia da 245, 251
 Etiologia da IRC na infância 102
 Etiopatogenia do refluxo vesicoureteral 254-256
 displasia renal 256
 infecção urinária 253, 254-255
 pressão intravesical 255
 refluxo intra-renal 254
 Evolução e prognóstico na IRA 89-93
 Exame de urina 239, 240
 Excreção urinária de proteínas em
 doença glomerular 13-18
 influência postural 13-18
 influência da atividade física 13-18
 Exercício isotônico 120

F

FAN 239
 Farmacologia e farmacocinética da ciclosporina 201-202
 Fator ativador de plaquetas (PAF) 218, 281-282
 Fator natriurético atrial 143, 285, 280
 Fator relaxante derivado do endotélio (EDRF) 281, 282, 283, 287, 288
 Fator vasoconstritor derivado do endotélio (EDCF) 280, 281, 282, 283, 287, 288
 Fatores de crescimento celular 225
 Fatores de risco na HA 293-294, 298
 Fatores determinantes de depuração 85
 Fatores determinantes da velocidade de ultrafiltração 79
 Fatores hemodinâmicos na hemodiálise 113
 Fatores hormonais na hemodiálise 114
 Fatores ligados à hemodiálise 125-127
 Fatores psicológicos na hemodiálise em pediatria 109
 Fatores que interferem na resposta anti-HBs
 pós-vacinação 171-172
 Fatores que modificariam a ação do alumínio no osso 187
 mecanismo molecular da ação do alumínio 187-188
 paratormônio 187
 Fatores relativos aos pacientes 127-128
 Fenômenos tromboembólicos 237
 Fibrina 50
 Fibrinogênio 50
 Filtração glomerular 137
 Fisiologia óssea 179-182
 Fisiopatologia da hemodiálise 113-115, 125-128
 Fisiopatologia da osteomalácia 183-184
 Fisiopatologia da uremia 138-143
 Fisiopatologia do hiperparatireoidismo secundário 180
 Fistula 103
 Fistula arteriovenosa 96, 103-104, 127
 Fluxo de sangue 106
 Fluxo de sangue em hemodiálise 101, 105, 109
 Forscolina 9
 Fosfato 1, 285
 Fósforo 179, 186, 191, 275
 Frente de mineralização 183
 Fundo de olho 39
 Furosemida 36, 300

G

- Gene S que codifica o HBsAg 158-159
- GH ratos geneticamente hipertensos 283
- Glicocorticóides 197, 198-200
 - efeitos colaterais 198-199
 - farmacologia 198
 - uso em transplante 199-200
- Glicosaminoglicanos urinários 277
- Globulina monoclonal 199, 200, 201
- Globulina policlonal 199, 200-201
 - efeitos colaterais 201
 - uso em transplante 201
- Glomeruloesclerose focal 14
- Glomerulonefrite crescêntica 33, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 57, 60-64
- Glomerulonefrite crônica 14, 24, 28, 31
- Glomerulonefrite de Heymann 216-217, 218
- Glomerulonefrite membranoproliferativa 14, 216, 229, 246, 247, 248
 - tipo I, II e III 246, 247
- Glomerulonefrite membranosa 14, 218, 246, 247, 248
- Glomerulonefrite pós-estreptocócica 33, 45, 46, 229
- Glomerulonefrite proliferativa focal 246
- Glomerulonefrite proliferativa mesangial 14, 246, 248
- Glomerulonefrite rapidamente progressiva 49, 52, 61, 62, 63, 246
- GMP-cíclico 280, 281, 287
- Goldblatt I 284, 288
- Goldblatt II 284, 287, 288
- Guanetidina 121, 122

H

- H⁺ (ion hidrogênio) 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 185.
- HBc, anti 163, 166, 168, 170
- HBsAg 157-177
- HBs, anti 164, 165, 166, 170, 171,
- HBV 157, 158, 159, 160, 161, 162
- Hematócrito 37, 131, 134,
- Hematoxilínico, corpúsculo 55, 56,
- Hematúria 273
- Hemodiafiltração 85
- Hemodiálise 36, 37, 39, 92, 95, 98, 116-128, 157-177,
- Hemodiálise contínua 77, 83-86
 - aplicação clínica 85-86
 - bases teóricas 83-84
 - conclusão 86
 - depuração 85
 - fatores determinantes da depuração 84-85
 - hemodiafiltração 85
 - heparinização 84
 - instalação 84
 - solução de diálise 85
 - ultrafiltração 85
- Hemodiálise, hipertensão arterial 113-124,
- Hemodiálise, hipotensão arterial 125-130
- Hemodiálise, papel da enfermagem 95
- Hemodiálise, planejamento das sessões 98
- Hemofiltração 77-83, 92, 120,
- Hemofiltração contínua 77-83
 - acesso vascular 78-79
 - aferição do sistema 80-81
 - aplicação clínica 82
 - bases teóricas 77-78
 - conclusão 82-83
 - fatores determinantes da velocidade de ultrafiltração 79
 - fluxo sanguíneo 79
 - fração de filtração 80
 - heparinização 79
 - instalação 78
 - pressão oncótica 79-80
 - pressão transmembrana 80
 - sistemas 78
 - solução de reposição 81-82
 - ultrafiltração contínua 77
 - viscosidade 79
- Hemograma 240
- Hemoglobina 131
- Heparinização 79, 84, 106, 225,
- Hepatite B 131
- Hepatoesplênica, forma de esquistossomose 245
- Hepatointestinal, forma de esquistossomose 245
- Hepatite B, vacinação 157-177,
- Hepatite não A não B 131
- Heymann, nefrite de 216-217, 218
- Hibridoma 61
- Hicantone 246
- Hidralazina 121, 280, 302
- Hidrocolecalciferol (25 (OH)-D₃) 181, 185
- Hidroxiapatita 176, 177,
- Hiperabsorção intestinal de cálcio tipo I, II e III 275
- Hipercalcúria absorptiva 274-275
- Hipercalcúria idiopática 274-275
- Hipercalcúria reabsortiva 274-275
- Hipercalcúria renal 274-275
- Hipercalemia 300
- Hiperexcreção de ácido úrico 275
- Hiperlipemia 224
- Hiperparatireoidismo 127, 274
- Hiperparatireoidismo secundário 180-183
 - aspectos clínicos e tratamento 182-183
 - fisiopatologia 180
 - introdução 179
- Hiperoxalúria 276
- Hiper-reator 134
- Hipersensibilização 209
- Hipertensão arterial 31-33, 34-42, 107-108, 109, 127, 237, 246, 253, 258, 259, 260, 261
- Hipertensão arterial, classificação 296-297
 - sistólica 296-297
 - sístolo-diafistólica 297
- Hipertensão arterial, complicações 299
 - cérebro, coração e rim 299
- Hipertensão arterial em hemodiálise 113-124,
- Hipertensão arterial maglina
 - ou acelerada 31, 32, 33, 34-42, 127
- Hipertensão arterial modelos experimentais 283-288
 - de origem genética 283-284
 - de origem renal 284
 - Doca-sal 284-288
 - Goldblatt I 284, 288
 - Goldblatt II 284, 287, 288
 - mecanismos geradores 284-288
 - por mineralocorticóide 284
 - renopriva 284
 - SHR 284-288
- Hipertensão arterial no idoso 293-306
- Hipertensão arterial, reatividade vascular,
 - papel do endotélio 279-291

Hipertensão glomerular 225
Hipertireoidismo 282
Hipertrofia vicariante ou compensatória 221
Hiperuricemia 300
Hipocitraturia 276
Hiporreator 134
Hipotensão arterial em hemodiálise 125-130
Hipotensores 128
Histamina 279, 280
Histocompatibilidade 61, 134, 232
Histórico da citologia aspirativa 19-20
HIV 131
HL-A, antígeno 24, 131, 132, 134, 190, 197, 204
Hormônio da paratireoide 113, 114, 115, 141, 142, 143, 144, 187, 274
Hormônios tireoidianos 148

I

Indometacina 288
Identificação de antígenos de superfície 24
Identificação do paciente hipertenso 116
Identificação dos fatores de risco na HA 298
Ideotipos de auto-anticorpos 61
IgA 159, 229, 230, 246, 248, 249,
IgE 159, 249,
IgG 131, 159, 207, 223, 229, 230, 231, 246,
247, 248, 249, 269
IgM 159, 171, 208, 223, 231, 246, 248, 249, 269
Imunidade celular na glomerulonefrite crescência 60
Imunidade humoral 231
Imunocomplexos 215, 216, 217
circulantes 216, 240
formados *in situ* 217
Imunopatológicos, mecanismos de lesão glomerular 215
Imunossupressão, em transplante renal 197-205
Imunossupressores, medicamentos 198-205
Indicação de diálise 102
Infarto agudo do miocárdio 125
Infecção urinária e calculose renal 272
Influência da atividade física sobre a proteinúria 13, 17
Influência postural sobre a proteinúria 13-17
Infecção urinária 253, 254, 255
Inibidor do tromboxano 224
Inibidores da enzima da conversão
da angiotensina 121, 122
Insulina 144-145
Intervalo de tempo de mineralização 183
Intoxicação por vitamina D 274
Introdução de substâncias vasodilatadoras 126
IRA 269, 270, 271
IRA, evolução e prognóstico 89-93
causas
cirúrgicas 89
médicas 89
obstétricas 89
traumáticas 89
IRA intrínseca 31-76
IRA por glomerulopatia primária 33, 44-53
hipertensão maligna (acelerada) 31, 32, 33, 34-42
LES 33, 43, 54, 59, 60, 61, 62, 65
lesão difusa em pequenos vasos 32
nefrite intersticial aguda 31, 32, 33, 34, 42-44
IRC 113, 116, 137-156, 259, 259, 260
Isoproterenol 280

K

K⁺ 2, 3, 9, 34, 37, 38, 106, 126, 139, 141, 142, 285, 286, 301
K (killer), células 207
Korotkoff, sons de 115
K, vitamina 191

L

L-carnitina 126, 127
Leitura dos esfregaços em citologia aspirativa 21
Leptospira biflexa 267
Leptospira icterohaemorrhagiae 268, 270
Leptospira interrogans 267, 268, 269
Leptospira interrogans soerovar bataviae 268, 269
Leptospirose e rim 267-272
comprometimento renal 268-269
diagnóstico 269
disseminação hematogênica 267
fase imune 268
fase septicêmica 267
manifestações clínicas 269
profilaxia 270
tratamento 269-270
tratamento dialítico 270
vacinação 270
Lesão de múltiplos órgãos 90
Lesão glomerular, mecanismos imunopatológicos de 215-219
Lesão glomerular, mecanismos
não imunológicos de 221-227
Limpeza e desinfecção de rins artificiais 97
Linfócitos B 210, 211-212
Linfócitos T 44, 52, 63, 64, 132, 200, 203, 204, 207, 209-211
Lípide renomedular hipotensor, 115
Litíase renal, avaliação do paciente com 273-278
acidose tubular renal 276, 277
avaliação laboratorial 277
hiperabsorção intestinal de cálcio tipos I a III 275
hipercalcêmica absorviva 274, 275
hipercalcêmica idiopática 274, 275
hipercalcêmica reabsorviva 274, 275
hipercalcêmica renal 274, 275
hiperoxalúria 276
hiperparatireoidismo 274
hipocitraturia 276
infecção 272
intoxicação por vitamina D 274
"Little bang", teoria 255
Lúpus eritematoso sistêmico 14, 33, 43, 53, 54, 59, 60, 62, 65, 127, 207, 217-218, 245
Lúpus eritematoso sistêmico, glomerulopatia da 237-244
acompanhamento clínico 240-241
aspectos sorológicos 239-240
diagnóstico 237
envolvimento renal 238-239
fenômenos tromboembólicos 237
hipertensão arterial 237
mortalidade 237
sistema nervoso central 237
tratamento 241-242

M

- Macrófagos 23, 25
- Manifestações clínicas da leptospirose 269
- Máquinas contaminadas em sala de hemodiálise 97
- Máquinas não contaminadas em sala de hemodiálise 97
- Material de hemodiálise 95, 96
- Mecanismos de acidificação ao longo do néfron 1-2
- Mecanismos de transporte de bicarbonato em túbulo distal cortical 5
- Mecanismos geradores de hipertensão 284-289
- Mecanismos imunes mediados por células 231-232
- Mecanismos imunopatológicos de lesão glomerular 215-219
- Mecanismos não imunológicos de lesão glomerular 221-227
 - acúmulo lipídico 224
 - agregação plaquetária 224
 - alterações da hemodinâmica glomerular 221-223
 - proliferação celular 224-225
 - representação esquemática 225
 - sobrecarga mesangial 223-224
- Mecanismos reguladores da HA 294-296
- Medicamentos em hemodiálise 95, 96, 106
- Medicamentos imunossupressores em transplante renal 198-205
 - azatioprina 200
 - ciclofosfamida 201-203
 - ciclosporina 201-203
 - glicocorticóides 198-200
 - globulinas monoclonais 200-201
 - globulinas policlonais 200-201
 - OKT-3 203, 204
 - OKT-4 203, 204
 - OKT-2 203
- Medida da hipertensão arterial 115, 297, 298
- Medidas mulher multipara 133, 134
- Medidas profiláticas contra hipertensão arterial em hemodiálise 128-129
- Metildopa 121, 122, 302
- Metilprednisolona 41, 44, 61, 62
- Microscopia eletrônica 218
- Mineralocorticóide 284
- Minoxidil 36, 121, 280
- Modelo experimental de lesão glomerular 218-219
- Moléculas médias 151-152
- Monitorização do transplante renal pela biópsia aspirativa 24, 25
- Monócitos 23, 24, 210, 212, 213
- Monócitos grandes 23, 24
- Monócitos pequenos 23, 24
- Monomorfonucleares 23, 24
- Mortalidade na glomerulopatia lúpica 237
- MSH, ratos sensíveis ao sal 283

N

- Na 3, 6, 9, 106, 113, 114, 118, 120, 129, 278
- Necrose cortical 33
- Nefrectomia bilateral 114, 122
- Nefrite acompanhada de imunocomplexos 217
- Nefrite acompanhada de imunocomplexos 217 de Heymann 216, 217, 218
 - mediada por imunocomplexos 217

- membranoproliferativa ou mesangiocapilar 216
- passiva de Heymann 271
 - por anticorpos antimembrana basal do glomérulo 217
 - esquistossomose 216
 - hepatite B 216
 - sífilis secundária 216
 - tumores 216
- Nefrite intersticial 245
- Nefrite intersticial aguda 31, 32, 33, 34, 42-44, 55, 64
- Néfron distal 2
- Nefropatia por IgA 229
- Nefrotoxicidade por ciclosporina 15
- Neoplasias 274
- Neutrófilos 25, 215
- NH₃ (amônia) 1
- NH₄⁺ (amônio) 1
- Nitroprussiato de sódio 303
- Noradrenalina 126, 279, 281, 282
- Nutrição parenteral 89, 92

O

- Obesidade 224
- Ortostase 13
- Ortostatismo imóvel 13
- Osler, sinal de 116, 298
- Osmolalidade 125
- Osteíte fibrosa 179, 182, 186
- Osteoblastos 179, 180, 187
- Osteoclastos 179, 180
- Osteodistrofia 108, 109
- Osteomalácia 180, 183-186, 187
 - acidose 185
 - classificação 183
 - conceito 183
 - etiologia 184
 - fisiopatologia 183-184
 - manifestações clínicas, radiológicas e laboratoriais 186
 - metabolismo de vitamina D 184
 - retenção de agentes tóxicos 185-186
- Osteomalácia por alumínio 180, 186-189
 - análise óssea ultra-estrutural 187
 - fatores que modificariam a ação do alumínio no osso 187
 - histologia óssea 186-187
 - tratamento da intoxicação por alumínio 188-189
 - vias de intoxicação
- Ototoxicidade 121
- Oxalúria 276
- Oximniquine 246

P

- P 179, 186, 191, 275
- PAF (fator ativador de plaquetas) 218, 281, 282
- Papaverina 280
- Papel da enfermagem na diálise peritoneal 97-98
- Papel da enfermagem na hemodiálise 95
- Paratireoidectomia total 183
- Paratormônio 113, 114, 115, 141, 142, 143, 144, 187, 274
- Patologia da GNRP 230-231
- Patologia e patogenia da leptospirose 268-269

Patogênese da GNRP 231-233
 PCO₂, 4, 5, 8
 Peptídeo natriurético atrial 148-149
 Peso seco 120
 Pesquisa de α -DNA nativo 240
P. fimbriae 255
 pH 1, 4, 5, 6, 7, 277, 279
 pH alcalino 277
 Plaquetas 218, 224, 233, 281, 282
 Plasmaferese 44, 58, 60, 61, 62, 241
 Plasmoblastos 23, 25
 Plasmócitos 23, 25
 Potássio 2, 3, 9, 34, 37, 38, 106, 126, 139, 141, 142, 285, 286, 301
 Prazosin 121
 Prednisona 56
 Pressão média, conceito de 116
 Pressão oncótica, 79, 80
 Pressão transmembrana 80, 120, 128
 Prevalência do refluxo vesicoureteral 258
 Prevenção e controle da hepatite nas unidades de diálise 160-161
 imunoprofilaxia passiva 161
 interrupção dos meios de transmissão 160-161
 vacinação contra hepatite 161
 Profilaxia da leptospirose 270
 Prolactina 146
 Proliferação celular 224, 225
 Pró-plasmócitos 23
 Proposta terapêutica no LES 242
 Prostaciclina 63, 218, 280, 281, 283
 Prostaglandina 113, 114, 283, 296, 301
 Proteinúria 41, 50, 55, 222, 223, 246, 303
 Proteinúria, influência postural e da atividade física 13-18
 Prova cruzada contra painel 132, 133, 134
 Prova cruzada negativa 210
 Prova cruzada no pré-transplante renal 207-214
 Pseudo-hipertensão 116, 298
 Pulsoterapia no LES 241
 Puromicina 222, 223
 PVP-IODO (iodopolividona) 96, 97

R

Ramo ascendente grosso da alça de Henle 2, 3
 Raquitismo renal 179
 Rato espontaneamente hipertenso, 283, 284, 285, 287
 Rauwolfia 302
 Reatividade vascular em animais hipertensos 279-291
 Reatividade vascular na hipertensão arterial, papel do endotélio 279-291
 Receptor V1 282
 Refluxo intra-renal 254
 Refluxo vesicoureteral 253-265
 Remodelação óssea 179, 180
 Renina 39, 113, 114, 122, 127, 286, 296
 Renopriva, hipertensão 284
 Repouso, proteinúria de 13
 Reserpina 121, 122
 Resistência vascular periférica 113
 Retirada de acúmulo de água e solutos 125
 Retirada de substâncias vasopressoras 126
 Rocaltrol (1,25 (OH)₂-D₃) 108

S

Saccharomyces cerevisiae 162
 Salmonelose crônica associada à esquistossomose 248
Schistosoma haematobium 245
Schistosoma japonicum 245, 249
Schistosoma mansoni 245, 246, 248, 249
 "Shunts" de Scribner 101
 Scribner, "shunt" 101
 Secreção eletrogênica de H⁺ 2
 Sedimento urinário 246
 Sensibilização grande 208-209
 Septicemia ("sepsis") 90
 Serotonina 281
 SHR — rato espontaneamente hipertenso 283, 284, 285, 287
 Sinais e sintomas da uremia 138
 Síndrome de Cushing 297
 Síndrome de Goodpasture 61, 230, 231
 Síndrome linfoproliferativa 217
 Síndrome nefrótica 246
 Sistema nervoso autônomo 128
 Sistema nervoso central 237
 Sistema nervoso simpático 114
 Sistema renina-angiotensina-aldosterona 39, 113, 114, 122, 127, 284, 286, 296
 Sistema sanguíneo ABO 207
 SNGFR 140
 SITS ou DIDS 8
 Sobrecarga mesangial 223-224
 Sódio 3, 6, 9, 106, 113, 114, 118, 120, 129, 278
 Solução de diálise 85, 106
 reposição 81-82
 Soro nefrotóxico 51
 Substância P 280
 Substância vasodilatadora 126

T

Tamm Horsfall, proteinúria de 43
 Taxa de mortalidade na insuficiência renal aguda 89-92
 idade 89-90
 papel da diálise 91
 doença básica 90-92
 nutrição 90-92
 septicemia 90
 Tecido osteóide 179, 183, 184
 Técnica para punção-biópsia aspirativa 20-21
 Temperatura do dialisato 126
 Tenckhoff, cateter de 86
 Terapêutica da hipertensão arterial no idoso 299-303
 cirúrgica 303
 farmacológico 300-303
 drogas de primeira escolha 300-301
 drogas de segunda escolha 301-302
 drogas de terceira escolha 302-303
 medidas gerais 300
 resultados 303
 Teste de microinfototoxicidade 208
 Teste do captopril 259, 261
 Testes de seleção para vacinação contra hepatite 168-169
 custos de vacinação 168
 persistência de marcadores sorológicos para HBV 168
 sensibilidade individual 168
 Testosterona 146
 Tipos de vacina contra hepatite 161-172

Tiroxina 282
Transfusão, conduta no renal crônico aguardando
transplante 131-135
Transfusão sanguínea 15, 16, 131-135, 209
Transmembranosa, pressão 80, 120, 128
Transporte renal 19, 122, 131, 135, 179, 197
Tratamento da glomerulopatia do lúpus 241-242
 azatioprina 242
 ciclofosfamida 242
 corticóides, altas doses 242, 243
 estudos controlados 242
 plasmaferese 241
 proposta terapêutica 242
 pulsoterapia 241
Tratamento da hipertensão arterial
 em hemodiálise 118-122
Tratamento da intoxicação alumínica 188-189
Tratamento da leptospirose 269
Tratamento dialítico 37, 179, 270
Trombina 281
Tromboxano 218, 224, 273, 281, 282
Túbulo coletor 6-8
 Túbulo coletor cortical 6-8
 Túbulo coletor inicial 6-8
 Túbulo coletor medular 6-8
 Túbulo coletor papilar 6-8
 Túbulo distal cortical 3-4

U

Ultrafiltração 77, 79, 84, 85, 86, 105,
 106, 108, 125, 126, 128, 129
Ultrafiltração contínua 77

Ultra-sonografia 257, 273
1- α -hidroxilase 181, 185
1,25 (OH) $_2$ -D $_3$ 108, 181, 183, 185
Unidade de diálise 95
Unidade estrutural básica 180
Uréia 149, 150
Uremia 127, 128, 131, 135, 137-156, 191
Uremia aguda 154
Uremia crônica 154
Urocultura 273, 277
Urografia excretora 256, 257, 258
Urolitíase 273-278

V

Vacinação contra hepatite B 107, 157-177
Vacinação contra leptospirose 270
Vacinas derivadas de plasma 163-168
 aplicação em centros de diálise
 do Rio de Janeiro 166-168
 aplicação em hemodiálise 165-166
Vasodilatadores 121
Vasodilatador dependente do endotélio 280
Vasodilatador independente do endotélio 280
Vasodilatador parcialmente dependente do endotélio 280
Vias de intoxicação por alumínio 186
 24,25 (OH) $_2$ -D $_3$ 181
 25 (OH)-D $_3$ 181, 185
Vírus da hepatite B, biologia e epidemiologia 157-158, 159,
 160, 161, 162
Vitamina D 108, 147, 274
Vitamina D, metabolismo 181-182, 184
Vitamina K 191