

ATUALIDADES EM

NEFROLOGIA

2

Jenner Cruz
Elias David Neto
Emmanuel de Almeida Burdmann
Maria Almerinda V. F. Ribeiro Alves
Natalino Salgado Filho
Roberto Luiz de Magalhães
Rui Toledo Barros



sarvier



ATUALIDADES EM

NEFROLOGIA

— 2 —

ATUALIDADES EM NEFROLOGIA — 2

Coordenação Editorial

Departamento de Nefrologia Clínica da Sociedade Brasileira de Nefrologia

Jenner Cruz, Elias David Neto, Emmanuel de Almeida Burdmann, Maria Almerinda Vieira Fernandes Ribeiro Alves, Natalino Salgado Filho, Roberto Luiz de Magalhães e Rui Toledo Barros

Projeto Gráfico

CLR Balieiro Editores Ltda.

Fotolito

Artel Artes Gráficas Ltda.

Impressão/Acabamento

Editora Ave Maria Ltda.

Direitos Reservados

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

Sarvier
Sarvier Editora de Livros Médicos Ltda.
Rua Dr. Amancio de Carvalho n.º 459
CEP 04012 - Telefone: (011) 571-3439
São Paulo - Brasil

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

Atualidades em nefrologia 2 / Jenner Cruz ... [et al.]; coordenação editorial Departamento de Nefrologia Clínica da Sociedade Brasileira de Nefrologia. -- São Paulo: Sarvier, 1992.

Bibliografia.

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

92-0800

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

— 2 —

Coordenação Editorial

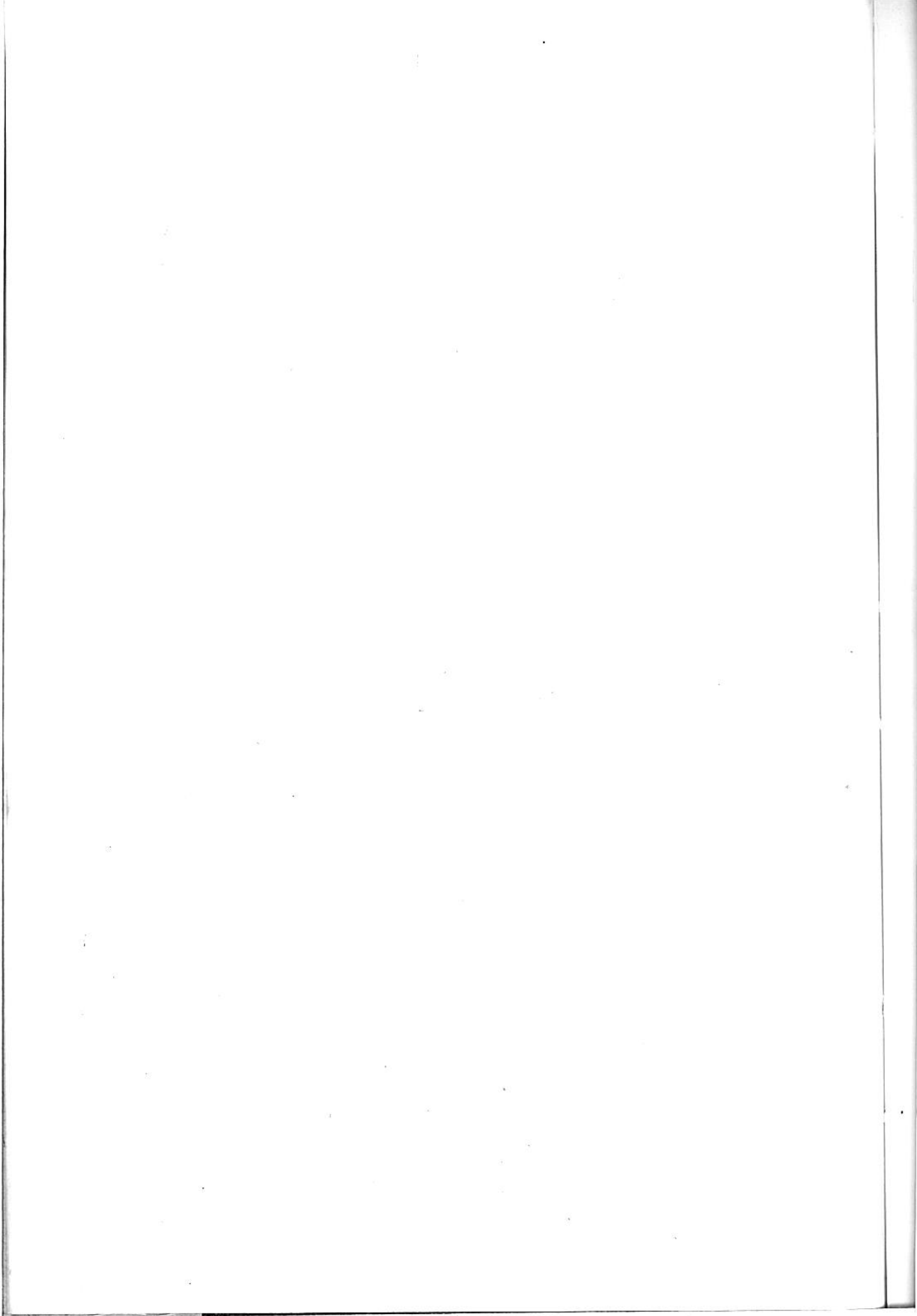
Departamento de Nefrologia Clínica
da Sociedade Brasileira de Nefrologia

Jenner Cruz
Elias David Neto
Emmanuel de Almeida Burdmann
Maria Almerinda Vieira Fernandes Ribeiro Alves
Natalino Salgado Filho
Roberto Luiz de Magalhães
Rui Toledo Barros



SARVIER
Servier Editora de Livros Médicos Ltda.
Rua Dr. Américo de Carvalho n.º 459
CEP 04012 - Telefone: (011) 571-3439
São Paulo - Brasil

São Paulo — 1992 — Brasil



COLABORADORES



Ana Lúcia Nicastri

Médica Veterinária pela Universidade de São Paulo. Pós-Graduada em Fisiologia pelo Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo. Pesquisadora Associada do Laboratório de Fisiopatologia Renal da Disciplina de Nefrologia da Universidade de São Paulo.

Ana Maria Misael Silva

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

Antonio Bartolomeu Cruzera

Médico Colaborador da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

Carlos Antonio do Nascimento

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

Carlos Stabile Neto

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

Daniel Sigulem

Professor Adjunto da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Medicina e Coordenador do Centro de Informática em Saúde da Escola Paulista de Medicina.

Eduardo Homs

Professor Assistente do Departamento de Medicina da Universidade de Campinas (UNICAMP).

Eduardo Moacyr Krieger

Professor Titular de Fisiologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP (aposentado). Pesquisador do Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Elias David Neto

Doutor em Nefrologia e Médico Assistente da Unidade de Transplante Renal do Serviço de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Emmanuel de Almeida Burdmann

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

Eucides Batista da Silva

Médico Assistente do Hospital Universitário Getúlio Vargas da Universidade do Amazonas. Pesquisador Assistente do Instituto de Medicina Tropical de Manaus.

Euthymia Brandão de Almeida Prado

Doutora em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médica Assistente do Hospital das Clínicas e Responsável pelo Setor de Imunopatologia Renal do Laboratório de Fisiopatologia Renal da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Fernando Antonio de Almeida

Professor Titular da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba, da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo.

Fernando Antonio Modesto de Medeiros

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

Frederico Ruzany

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

Gentil Alves Filho

Professor Assistente Doutor do Departamento de Clínica Médica e Responsável pela Unidade de Transplante Renal da Universidade de Campinas (UNICAMP).

Helga Maria Mazzarolo-Cruz

Professora Associada da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Heloísa Cattini Perrone

Professora Assistente do Departamento de Pediatria/Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Doutora em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina.

Hugo Abensur

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

Irene de Lourdes Noronha

Médica Assistente da Universidade de Heidelberg, Alemanha. Tese de Doutorado pelo Instituto de Imunologia da Universidade de Heidelberg, Alemanha.

Isidoro Henrique Goldraich

Nefrologista do Serviço de Pediatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Nefrologista do Setor de SIDA do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Membro do Departamento de Nefrologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Nefrologia.

Ita Pfeferman Heilberg

Mestre em Nefrologia e Doutoranda em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina.

Jenner Cruz

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

Jeronimo Ruiz Centeno

Preceptor de Ensino da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

João Américo da Fonseca

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

Jorge Luiz Gross

Professor Titular do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina de Porto Alegre (UFRGS). Coordenador do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

José Paulo Smith Nóbrega

Doutor em Neurologia e Médico Assistente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Lilian Cuppari

Nutricionista da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina.

Luís Balthazar Saldanha

Professor Assistente Doutor do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Luiz Estevam Ianhez

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

Marcos Hoette

Médico Nefrologista da Clínica de Doenças Renais do Rio de Janeiro e Chefe do Serviço de Nefrologia do Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro.

Maria Alice Puga Rebelo

Professora Adjunta Doutora da Disciplina de Nefrologia da Universidade Estadual do Rio de Janeiro.

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 Cláudia Costa Irigoyen

Professora Adjunta do Departamento de Fisiologia, Farmacologia e Biofísica do Instituto de Biociências da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Pós-Graduada (Doutorado) do Curso de Fisiologia do Instituto de Ciências Biológicas e Estagiária de Pesquisa no Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Maria Eberlein-Gonska

Médica Assistente da Universidade de Heidelberg, Alemanha.

Maria de Fátima Santos Bandeira

Médica Nefrologista da Clínica de Doenças Renais do Rio de Janeiro. Pós-Graduada (Mestrado) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Maria José Brandão de Almeida Prado

Doutora em Biologia Molecular pela Escola Paulista de Medicina e Pesquisadora do Laboratório de Fisiopatologia Renal da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Meide Silva Anção

Professor Adjunto da Disciplina de Propedêutica do Departamento de Medicina e Coordenador do Centro de Informática da Escola Paulista de Medicina.

Mirela Jobim de Azevedo

Médica do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Mestre pelo Curso de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Miriam Pocis

Mestranda do Curso de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Monica Parente Ramos

Mestre em Engenharia Biomédica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro e Biomédica do Centro de Informática em Saúde da Escola Paulista de Medicina.

Nataliño Salgado Filho

Mestre em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina e Professor Assistente do Departamento de Medicina 1 da Universidade Federal do Maranhão.

Nestor Schor

Livre-Docente, Professor Adjunto e Coordenador do Serviço de Litíase e Infecção Urinária da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina.

Nilce Manfredi Simões

Bacharel em Ciências da Computação pela Universidade de São Paulo e Coordenadora do Centro de Informática em Saúde da Escola Paulista de Medicina.

Noemia Perli Goldraich

Professora Adjunta da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Nefrologista do Serviço de Pediatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Membro de Departamento de Nefrologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Nefrologia.

Odair Marson

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

Oswaldo Luiz Ramos

Professor Titular da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina. Coordenador da Câmara Técnica do SIRC-TRANS.

Patrício Stavale Malheiro

Professor Assistente Doutor e Chefe do Grupo de Agudos da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Regiane de Quadros Glashan

Mestre em Nefrologia e Pós-Graduada (Doutorado) em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina.

Ricardo Sesso

Professor Adjunto da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina e Secretário do SIRC-TRANS.

Roberto Luiz de Magalhães

Professor de Nefrologia do Instituto de Pós-Graduação Médica Carlos Chagas e Médico Nefrologista do Hospital da Lagoa do Rio de Janeiro.

Robinson Dias Moreira

Pós-Graduando (Doutorado) em Fisiologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo. Estagiário de Pesquisa do Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Rogério Friedman

Professor Assistente do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina de Porto Alegre, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Mestre em Clínica Médica pelo Curso de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica, UFRGS.

Rüdiger Waldherr

Professor Adjunto do Departamento de Patologia da Universidade de Heidelberg, Alemanha.

Rui Toledo Barros

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

Sandra Silveiro

Pós-Graduanda (Mestrado) do Curso de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Sandra Teresa de Souza Neiva Coelho

Mestre em Nefrologia e Pós-Graduanda (Doutorado) em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina.

Sérgio Antônio Draibe

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

Vanda Jorgetti

Doutora em Nefrologia e Médica Assistente do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas 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 e Diretor do Serviço de Nefrologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira".

Wilson Seffair Bulbol

Médico Nefrologista do Instituto de Medicina Tropical de Manaus e Médico Assistencial do Hospital Universitário Getúlio Vargas da Universidade do Amazonas.

PREFÁCIO



O nítido amadurecimento da Nefrologia brasileira é traduzido nesta publicação (na realidade II tomo de uma série iniciada em 1988) de "Atualidades em Nefrologia". Coordenada pelo Departamento de Nefrologia Clínica da Sociedade Brasileira de Nefrologia, reúne autores familiarizados com o tema desenvolvido.

Esta característica é extremamente salutar pois transmite a experiência de grupos ativos em Nefrologia. É claro que notamos a ausência de vários colegas (e grupos) que perfeitamente se enquadrariam nas características da iniciativa. Várias razões são oferecidas: tempo, espaço e mesmo desinteresse. De qualquer maneira, este livro procurou retratar a nossa realidade médico-científica.

Temos certeza que novos "tomos" virão, permitindo não só atualização mas também estimulando um verdadeiro fórum científico na área nefrológica.

Resta parabenizar o esforço dos colegas do Departamento de Nefrologia Clínica bem como aos colegas que contribuíram para esta atualização nefrológica.

Prof. Dr. Nestor Schor
Presidente SBN 1988-1990

CONTEÚDO



1. CITOCINAS E RIM 1	8. ALTERAÇÕES RENAIIS NA SÍNDROME DE IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA 79
Irene de Lourdes Noronha	Isidoro Henrique Goldraich
Maria Eberlein-Gonska	Noemia Perli Goldraich
Rüdiger Waldherr	
2. MEDIDA DA FILTRAÇÃO GLOMERULAR PELA TÉCNICA DE ⁵¹ Cr-EDTA 21	9. INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA EM MALÁRIA POR <i>PLASMODIUM FALCIPARUM</i> 87
Jorge Luiz Gross	Wilson Seffair Bulbol
Mirela Jobim de Azevedo	Eucides Batista da Silva
Rogério Friedman	
Sandra Silveiro	
Miriam Pocis	
3. NOVOS CONHECIMENTOS SOBRE O ENDOTÉLIO VASCULAR 27	10. FATORES INIBIDORES DO CÁLCULO URINÁRIO 97
Carlos Antonio do Nascimento	Nestor Schor
	Ita Pfeferman Heilberg
	Maria Alice Puga Rebelo
	Heloísa Cattini Perrone
	Regiane de Quadros Glashan
	Sandra Teresa de Souza Neiva Coelho
4. FUNÇÕES DO NERVO RENAL 37	11. INFECÇÃO URINÁRIA NA INFÂNCIA: PATOGENIA 105
Maria Cláudia Costa Irigoyen	Noemia Perli Goldraich
Robinson Dias Moreira	Isidoro Henrique Goldraich
Eduardo Moacyr Krieger	
5. FATOR NATRIURÉTICO ATRIAL NA HIPERTENSÃO ARTERIAL 49	12. CADASTRO DOS TRANSPLANTES RENAIIS NO BRASIL 1987-1989, SIRC-TRANS 115
Fernando Antonio de Almeida	Oswaldo Luiz Ramos
	Ricardo Sesso
	Meide Silva Anção
	Sérgio Antônio Draibe
	Daniel Sigulem
6. TRATAMENTO DAS DISLIPIDEMIAS DOS HIPERTENSOS IDOSOS 59	13. IMUNOSSUPRESSÃO A LONGO PRAZO EM TRANSPLANTES RENAIIS 123
Jenner Cruz	Elias David Neto
Helga Maria Mazzarolo-Cruz	Luiz Estevam Ianhez
Antônio Bartolomeu Cruzera	João Américo da Fonseca
7. NEFROPATIA ASSOCIADA A PARAPROTEÍNAS 71	
Euthymia Brandão de Almeida Prado	
Maria José Brandão de Almeida Prado	
Ana Lúcia Nicastri	

14. USO DE OKT-3 EM REJEIÇÃO AGUDA CORTICORRESISTENTE 133 Carlos Stabile Neto Gentil Alves Filho Eduardo Homsí Odair Marson	18. QUALIDADE DA ÁGUA POTÁVEL PARA HEMODIÁLISE 181 Ana Maria Misael Silva Vanda Jorgetti
15. INFECÇÕES OPORTUNISTAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL NO PACIENTE IMUNOSSUPRIMIDO 139 José Paulo Smith Nóbrega	19. HEMODIÁLISE RÁPIDA E DE ALTA EFICIÊNCIA 187 Vicente Cesar Massola
16. EXPERIÊNCIA CLÍNICA COM ERITROPOETINA RECOMBINANTE HUMANA 161 Maria de Fátima Santos Bandeira Marcos Hoette Frederico Ruzany	20. NUTRIÇÃO NO PACIENTE URÊMICO 193 Fernando Antonio Modesto de Medeiros Lilian Cuppari Sérgio Antônio Draibe
17. ASPECTOS TÉCNICOS DO TRATAMENTO DIALÍTICO DA INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA NO PRIMEIRO ANO DE VIDA 177 Hugo Abensur Emmanuel de Almeida Burdmann Patrício Stavale Malheiro	21. RIM E VASCULITES: DIAGNÓSTICO, PATOLOGIA E PROGNÓSTICO 221 Rui Toledo Barros Luís Balthazar Saldanha Jeronimo Ruiz Centeno
	22. INFORMÁTICA EM NEFROLOGIA 229 Daniel Sigulem Meide Silva Anção Monica Parente Ramos Nilce Manfredi Simões Sérgio Antônio Draibe
	ÍNDICE REMISSIVO 239

CITOCINAS E RIM

Irene de Lourdes Noronha
 Maria Eberlein-Gonska
 Rüdiger Waldherr



INTRODUÇÃO

Citocinas ou citoquinas e seus receptores são substâncias que agem como mediadoras de vários processos biológicos, principalmente daqueles relacionados com crescimento e diferenciação celular. Estas proteínas estão envolvidas direta ou indiretamente na fisiopatologia de várias doenças. O desenvolvimento de técnicas laboratoriais, principalmente na área de Biologia Molecular, assim como o uso de anticorpos monoclonais e o aprimoramento de vários ensaios biológicos contribuíram de forma fundamental para a disponibilidade de novas informações sobre estes fatores e suas inter-relações com outras células.

Inicialmente as citocinas foram denominadas *linfocinas*, uma vez que se acreditava que eram produzidas somente por linfócitos. Estudos subsequentes, no entanto, demonstraram que a produção destas substâncias não está restrita apenas a linfócitos, e, assim, o termo *citocina* tem sido mais amplamente empregado. No VI Congresso Internacional de Imunologia ficou estabelecido que novas citocinas que ainda não tenham sido muito bem caracterizadas e cuja seqüência de aminoácidos ainda não tenha sido reconhecida deveriam ser denominadas de acordo com suas propriedades biológicas (por exemplo, "B-cell stimulating factor"). Por outro lado, após o reconhecimento da seqüência de aminoácidos, o termo *interleucina*, seguido por um número, seria então empregado (por exemplo, *interleucina-4*, inicialmente denominada "B-cell stimulating factor").

O afluxo de novas informações é tão grande que não seria de se admirar que muitas das hipóteses e teorias discutidas neste capítulo estejam em breve ultrapassadas. Além disso, as múltiplas inter-relações entre as citocinas tornam

o estudo deste assunto não muito raramente tedioso. O objetivo deste capítulo é o de descrever, de maneira sumária, as principais características de algumas citocinas, particularmente daquelas envolvidas em nefropatias, diálise e transplante renal.

CITOCINAS E DOENÇAS RENAIS

Desde a descrição da *doença de Bright* na primeira metade do século XIX, progressos têm sido registrados na literatura, principalmente relacionados com a compreensão do comportamento das doenças renais. Entretanto, até os dias de hoje, continuam pouco conhecidos os mecanismos responsáveis pela evolução para esclerose renal a partir do insulto renal inicial. A elucidação dos fatores envolvidos na progressão das doenças renais é de fundamental importância para que medidas terapêuticas mais racionais possam ser tomadas, no sentido de se controlar ou mesmo reverter este processo.

À luz dos conhecimentos atuais, alguns fatores foram reconhecidos. Além de fatores hemodinâmicos e fatores sistêmicos, a liberação de substâncias tanto das células mesangiais, epiteliais e endoteliais, como de plaquetas e de leucócitos que infiltram o interstício e os glomérulos parece ter papel crítico para a progressão das doenças renais. Neste contexto, os monócitos-macrófagos, além de sua conhecida capacidade fagocitária, podem sintetizar e liberar substâncias, tornando-se assim elementos-chave na indução e manutenção das anormalidades que contribuem para a evolução para a esclerose renal. Para tanto, é necessário que estas células sejam ativadas, o que pode acontecer, via receptor Fc, por frações do complemento ou por citocinas liberadas de células T ativadas (tais como interferon-gama — IFN- γ). Uma vez ativa-

dos, os monócitos-macrófagos são capazes de liberar enzimas tipo colagenase, que degradam colágeno e elastina, e além disso gerar espécies de oxigênio reativo e principalmente liberar citocinas (interleucina-1 — IL-1, fator de necrose tumoral — TNF, fator de crescimento derivado das plaquetas — PDGF e fator de crescimento e transformação — TGF). As plaquetas, por sua vez, podem liberar substâncias que afetam a estrutura e a hemodinâmica glomerular, como por exemplo PAF (fator de ativação plaquetária), tromboxane, heparinase (que degrada o sulfato de heparan) e fator plaquetário 4, que é altamente catiônico e neutraliza cargas negativas, além de outras citocinas como PDGF e TGF. O quadro 1.1 enumera os principais fatores envolvidos na progressão das doenças renais para a glomeruloesclerose.

Quadro 1.1 — Principais fatores envolvidos na progressão das doenças renais para glomeruloesclerose.

Mediadores inflamatórios

1. Complemento: complexo de ataque à membrana (MAC) C5b-9, anafilatoxinas
2. Fatores pró-coagulantes
3. Espécies de oxigênio reativo
4. Eicosanóides: produtos do ácido araquidônico via cicloxigenase (PGE₂, prostaciclina, tromboxane) ou via lipoxigenase (ácido hidroxieicosatetraenóico — HETE — e leucotrieno)
5. PAF
6. Citocinas

Fatores hemodinâmicos

1. Hiperperfusão e hiperfiltração glomerular
2. Sistema renina-angiotensina-aldosterona
3. Endotelina
4. Fator relaxante derivado do endotélio

Outros fatores

1. Coagulação intraglomerular
2. Proteínases neutras
3. Hipertensão arterial
4. Hiperlipidemia
5. Fatores dietéticos

A resposta glomerular resultante da ação dos diversos tipos de mediadores inflamatórios caracteriza-se por alterações que vão desde a contração mesangial, proliferação celular e produção de matrix até mesmo à citólise. Muito provavelmente nenhum destes fatores deve agir isoladamente, acontecendo sim uma inter-relação de estímulo e antagonismo entre eles.

A produção das citocinas pode ter origem nas células que infiltram o interstício renal ou os glomérulos, como também existem algumas evidências de que o próprio rim seja capaz de

produzir alguns destes fatores, como será abordado mais adiante. Uma das primeiras referências de que as citocinas poderiam estar envolvidas nas doenças renais foi feita por Shalhoub em 1974¹⁵⁰, sugerindo que as linfocinas pudessem aumentar a permeabilidade da membrana basal glomerular. Vários estudos têm demonstrado que linfócitos de indivíduos normais, estimulados com concanavalina A (ConA), são capazes de produzir um fator que altera a permeabilidade vascular¹⁵⁶. Linfócitos estimulados com ConA e incubados com rim humano ou com rim de rato promovem a neutralização da carga polianiónica da membrana basal glomerular⁸. Outras evidências relacionadas com a alteração das cargas elétricas surgiram com os estudos de Levin e cols.⁹⁷, que sugeriram que as citocinas são capazes de liberar fatores catiônicos, podendo assim levar à neutralização de ânions.

Merece ainda destaque os trabalhos experimentais realizados por Lagrue e cols.⁸⁹ que demonstraram que fatores de permeabilidade vascular, obtidos de linfócitos de pacientes com glomerulonefrite quando injetados diretamente na artéria renal de ratos, induziam proteinúria. Nesta mesma linha de pesquisa, Zimmerman¹⁸⁸ promoveu proteinúria em ratos perfundidos com soro de paciente com glomeruloesclerose focal recidivada pós-transplante renal, e Wilkinson e cols.¹⁸⁴ provocaram proteinúria em coelhos, perfundindo o rim com plasma de pacientes com glomerulonefrite membranosa e glomeruloesclerose focal.

CITOCINAS E DIÁLISE

O interesse de se estudar citocinas em diálise reside no fato de que estas substâncias, particularmente a IL-1 e TNF- α ou *caquetina*, podem ser responsáveis por muitas das complicações agudas e crônicas observadas nos pacientes em hemodiálise, tais como febre, reações pirogênicas, mialgia, respostas do tipo inflamatório e emagrecimento. Como será discutido a seguir, os níveis destas citocinas derivadas de monócitos-macrófagos encontram-se elevados em pacientes submetidos a tratamento dialítico.

Alguns mecanismos de ativação de monócitos-macrófagos têm sido propostos, podendo desencadear a liberação de citocinas em pacientes em hemodiálise. Uma primeira possibilidade envolve uma ativação direta dos monócitos-macrófagos devido ao contato destas células com as membranas de diálise¹⁰⁵. Alguns estudos demonstraram que células mononucleares em contato com membranas de cuprofone¹³ ou em contato com membranas de poliacrilonitrila¹⁰¹ induzem a produção de IL-1.

Uma segunda possibilidade seria resultado da contaminação bacteriana do dialisato (ou pela presença de outras endotoxinas), via lipopolissacarídeo (LPS), que é um potente estímulo para a produção de monócinas. O terceiro mecanismo para a produção de citocinas seria pela ativação do complemento (particularmente a fração C3a e C5a ou anafilatoxinas), decorrente do contato do plasma com as membranas de celulose^{34, 58}. A ativação do complemento, no entanto, não parece ser o único mecanismo envolvido, conforme demonstrado em estudos utilizando-se etileno-diamino-tetra-acetato (EDTA), que tem a capacidade de bloquear a ativação do complemento. A adição de EDTA diminui a expressão de IL-1 e TNF- α de diálise *in vitro*, mas não há supressão completa, sugerindo que outros fatores devam estar envolvidos¹⁴⁷. Finalmente, vale a pena ressaltar que o acetato de sódio pode levar à ativação de monócitos-macrófagos, com conseqüente produção de IL-1¹⁸.

Macrófagos peritoneais de pacientes em diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD), que evoluem com episódios freqüentes de peritonite, apresentam uma capacidade diminuída de produção de IL-1 e de TNF- α , provavelmente resultante de uma diminuição da produção de IFN- γ .

Um outro aspecto que deve ser abordado é o da relação entre citocinas e β_2 -microglobulina. Algumas citocinas, como IL-1 e TNF- α , podem estimular a produção de β_2 -microglobulina. Foi demonstrado, recentemente, um aumento da expressão de RNA mensageiro (mRNA) para β_2 -microglobulina em linfócitos que foram colocados em contato com membranas de cuprofane. O aumento da expressão foi semelhante àquele observado após estimulação com IFN- γ ⁶⁹. Finalmente, foi demonstrada uma correlação entre o aumento dos níveis séricos de sIL-2R e β_2 -microglobulina, além do fato de os níveis de sIL-2R se encontrarem significativamente mais elevados em pacientes com síndrome do túnel carpeano¹⁴⁹.

Merece também comentário a possível relação entre o hormônio da paratireóide (PTH) e as citocinas. Uma vez que linfócitos apresentam na sua superfície receptores para PTH e que pacientes com insuficiência renal crônica apresentam altos níveis de PTH, existe a possibilidade de que o PTH possa interferir com a função linfocitária. Pelo menos *in vitro* foi recentemente demonstrado que o contato de PTH com células mononucleares de indivíduos normais induz a produção de IL-2 com conseqüente proliferação celular, provavelmente relacionada com a habilidade do PTH em aumentar a entrada de cálcio na célula, ou pela estimulação da protei-

noquinase C⁸¹. Neste mesmo contexto, discute-se a possibilidade de que o alumínio possa interferir com a função de células mononucleares modificando assim o *status* imunológico destes pacientes. Estudos preliminares desenvolvidos por Tzanno-Martins e cols.¹⁶⁹, no sentido de se esclarecer o papel imunológico do alumínio na uremia e após transplante renal, sugerem que exista uma depressão da resposta imunológica em situações de intoxicação por alumínio.

CITOCINAS E TRANSPLANTE RENAL

A indução de uma resposta imune inicia-se quando antígenos, mitógenos ou anticorpos reagem com o receptor de células T. O receptor de células T é um complexo molecular composto por 5 cadeias de polipeptídeos: duas subunidades $Ti\ \alpha$ e β , responsáveis pela especificidade do antígeno, associadas a um complexo de 3 cadeias, também denominado molécula CD3^{86, 134}. O complexo CD3 parece ser importante para estabilizar o receptor do antígeno, para que a conformação correta do receptor seja preservada. Recentemente duas outras cadeias do receptor de células T foram reconhecidas, as cadeias gamma-delta, cuja função ainda não está muito bem esclarecida²³.

Para que o receptor de células T reconheça o antígeno é necessário que estes antígenos sejam primeiro processados por uma célula acessória, que pode ser um macrófago ou célula dendrítica. O antígeno é fagocitado, internalizado, processado, e então expresso na superfície celular em conjunto com os produtos do complexo maior de histocompatibilidade ("major histocompatibility complex" — MHC). O receptor de células T reconhece antígenos apenas quando em presença dos produtos do gene de MHC (classe I ou classe II).

As moléculas de CD4 e CD8 também desempenham um papel importante no reconhecimento dos produtos do gene de MHC. A presença de CD4 nas células T indica que elas são "programadas" para reconhecer as moléculas de classe II, enquanto as células que expressam CD8 estão "programadas" para reconhecer as de classe I.

O que acontece a nível bioquímico pode ser assim resumido: a interação do antígeno com o receptor da célula T, no contexto do complexo do MHC, gera dois metabólitos ativos do inositol da membrana. O primeiro é o inositol trifosfato que aumenta o cálcio livre intracelular, mobilizando-o de depósitos intracelulares. O segundo ativa a proteína quinase C. A IL-1, produzida por macrófagos, é também fundamental para a ativação.

Quando as células T tornam-se ativadas, ocorre aumento da transcrição dos genes que codificam uma série de citocinas. Conseqüentemente, uma variedade de proteínas são sintetizadas, sendo algumas secretadas (como por exemplo, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IFN- γ , GM-CSF — “granulocyte-macrophage-colony stimulating factor”), enquanto outras tornam-se componentes da superfície da membrana celular (como, por exemplo, os receptores de IL-2 e os receptores de transferrina). Todos estes fatores levam à proliferação clonal, com produção de células efectoras e produção de citocinas. Algumas citocinas, principalmente interferons, são responsáveis pela indução da expressão de antígenos de histocompatibilidade, tornando as células mais vulneráveis. A produção de IL-2 e IL-4 parece ativar a proliferação de células T citotóxicas (CD8). Além disso, a liberação de IL-4 (“B-cell stimulating factor”) estimula a proliferação de células B, com conseqüente maturação e produção de anticorpos. As células NK (“natural killer”), que não necessitam do reconhecimento dos antígenos de histocompatibilidade para serem ativadas, podem ser estimuladas por IL-2, IL-4 e IFN- γ , levando à produção de substâncias tipo perforina, resultando em lise celular.

Finalmente, a produção de determinadas citocinas, tais como IFN- γ , é responsável pela ativação de células da série monocítica-macrofágica, com produção de TNF- α , que pode promover lesão celular. Deve ainda ser ressaltado o fato de que as citocinas, conhecidos agentes inflamatórios, podem ser responsabilizadas por algumas das manifestações clínicas tipo febre, calafrios, mialgias e outras reações do tipo pirogênica.

INTERLEUCINA-1

A IL-1, inicialmente denominada fator ativador de linfócitos, é um fator derivado de monócitos-macrófagos que tem amplo espectro de atividades biológicas. Existem duas IL-1: interleucina 1-alfa (IL-1 α) e interleucina 1-beta (IL-1 β). Ambas têm o mesmo peso molecular de 17,5kd e apresentam atividades biológicas semelhantes. No entanto, as cadeias α e β mostram pouca semelhança estrutural. Além disso, os genes responsáveis pela expressão destes dois peptídeos são diferentes¹²⁴. A atividade semelhante resulta do fato que ambas IL-1 α e β ligam-se ao mesmo receptor nas células-alvo. Este receptor já foi caracterizado em diversas células e aparentemente apresenta locais distintos de ligação da IL-1 α e β ⁷⁸.

IL-1 é a citocina mais pleiomórfica, com efeitos que vão desde o sistema imune até a reab-

sorção óssea. A produção da IL-1 já pode ser detectada na circulação poucas horas após o início da lesão⁴³. IL-1 tem um papel fundamental na ativação das células T, promovendo um dos sinais necessários para a produção de IL-2. A IL-1 é uma potente mediadora da resposta inflamatória, capaz de induzir febre, aumentar a produção de PGE₂ e liberar colagenase¹¹⁹. Induz também quimiotaxia e neutrofilia com conseqüente degranulação dos neutrófilos. Na realidade, a IL-1 não é diretamente quimiotática, mas induz a produção de citocinas quimiotáticas, tais como CSF (“colony stimulating factor”)¹⁵¹, GM-CSF²⁵ e IL-8⁹³.

A IL-1 tem efeitos nas células endoteliais, levando a um estado de procoagulação, através da diminuição da ativação do plasminogênio⁵⁰. Além disso, estimula a formação de PAF²⁶, aumentando as reações induzidas por PAF.

Alguns comentários devem ser feitos com relação aos métodos disponíveis para a dosagem de IL-1. A detecção da atividade de IL-1 apresenta algumas dificuldades, devido a inibidores que se encontram presentes no soro⁴³. O uso de ensaios biológicos baseando-se na determinação antigênica de IL-1 permite uma melhor avaliação. No entanto, a maneira mais específica de se avaliar a IL-1 é através da utilização de técnicas de Biologia Molecular¹²², que permite avaliar a expressão do gene responsável pela produção de IL-1.

IL-1 E DOENÇAS RENAIAS

No rim, a IL-1 derivada de monócitos e macrófagos induz a secreção de PGE₂ pelas células mesangiais além de promover produção de colágeno tipo IV^{102, 103}. Estudos utilizando “northern blot” e hibridização *in situ* fornecem fortes evidências de que as células mesangiais são capazes, elas mesmas, de produzir IL-1. A expressão de mRNA para IL-1 está presente em células mesangiais normais em cultura, porém esta expressão está aumentada em células mesangiais de ratos com glomerulonefrite¹⁸³. Também em camundongos MRL-*Ipr* e NZB/W, que desenvolvem lúpus espontaneamente, foi detectada através de “northern blot” maior expressão de mRNA para IL-1 β nos rins dos animais que evoluíram com nefrite²¹, assim como a injeção de IL-1 recombinante em camundongos NZB/W acelerou a doença renal²².

O aumento da IL-1 em glomerulopatias pode ser um fator importante determinante da hiperplasmicidade¹⁰⁴. IL-1 também induz a síntese de colágeno tipo IV a partir de células mesangiais e de células epiteliais renais, em cultura¹⁶³. Todas estas observações apontam para a possi-

bilidade de que a IL-1 deva exercer um papel importante na patogenia da glomerulonefrite. Entretanto, IL-1 é menos potente do que o TNF- α para promover inflamação glomerular, mas pode potencializar o efeito de TNF- α ¹². A IL-1 β não aumenta a expressão de antígenos de classes I e II em células mesangiais, apesar destas células apresentarem receptor para esta citocina. A combinação de IL-1 β e IFN- γ resulta em aumento da indução de classe II do sistema principal de histocompatibilidade¹⁰⁸.

IL-1 E DIÁLISE

Muitos estudos sugerem a liberação de IL-1 durante as sessões de diálise. Como já foi comentado, as células mononucleares em contato com membranas de diálise induzem a produção de IL-1. Com relação aos níveis de IL-1 observados em pacientes urêmicos e em diálise, resultados muito controversos têm sido apresentados. Demonstração tanto de aumento de IL-1^{11, 100} como de níveis inalterados⁶⁴ tem sido descrita. No entanto, o estudo mais recente e mais completo demonstrou que os níveis plasmáticos de IL-1 estão elevados em pacientes urêmicos em diálise⁶⁰.

IL-1 E TRANSPLANTE RENAL

Foi possível detectar níveis elevados de IL-1 no soro de pacientes submetidos a transplante renal durante crises de rejeição¹¹². Além disso, é possível a detecção de mRNA para IL-1 β , utilizando-se hibridização *in situ* em biopsias renais obtidas durante rejeição aguda celular. Deve ser ressaltado que apenas algumas células do infiltrado celular apresentaram sinal positivo para a expressão desta citocina, reforçando mais uma vez que nem todas as células presentes no infiltrado celular estão ativadas.

FATOR DE NECROSE TUMORAL

O fator de necrose tumoral (TNF) é uma citocina produzida principalmente por células da linhagem monocitária (e provavelmente também por células "killer"), que foi assim denominada pela capacidade de destruir células tumorais *in vitro*¹¹¹ e *in vivo*⁵⁹. Rouzer e Cerami em 1980¹⁴², estudando um modelo experimental de tripanossomíase em coelhos, no qual os animais apresentavam um emagrecimento acentuado com perda de mais do que 50% do peso, observaram que estes animais apresentavam ainda uma extrema trigliceridemia acompanhada por um aumento da VLDL (lipoproteína de densidade muito baixa). Esta alteração lipídica estava associada à

deficiência sistêmica da lipase lipoprotéica, e estudos posteriores demonstraram que: 1º) a administração de lipopolissacarídeo, que induzia a choque endotóxico em camundongos, também suprimia a atividade da lipase lipoprotéica; 2º) o soro destes camundongos, injetado em camundongos normais, induzia a supressão da atividade da lipase lipoprotéica. Este fator sérico foi denominado *caquetina*⁷⁴ e foi isolado em 1985 por Beutler e cols.¹⁷. Baseados no fato da sequência de aminoácidos da caquetina ser extremamente semelhante ao do TNF, Beutler e cols.^{14, 15} concluíram que a caquetina é idêntica ao TNF. Assim, o TNF semelhante à caquetina foi denominado TNF-alfa (TNF- α) e a linfotóxina, produzida por linfócitos ativados, foi designada como TNF-beta (TNF- β). Neste capítulo, pela importância fisiopatológica referente às nefropatias, somente o TNF- α será abordado.

TNF- α é uma proteína não glicosilada de peso molecular de 17kd⁷¹. O TNF- α liga-se a receptores de membrana nas células-alvo², e após a união ela é internalizada e degradada. A atividade citotóxica do TNF- α foi descrita pela primeira vez⁸⁴ por Carswell e cols. em 1975²⁹ em células da linhagem L929, que são utilizadas até hoje para avaliação da citotoxicidade do TNF- α , pois tem a vantagem de medir o TNF- α metabolicamente ativo, diferente de outros ensaios que correm o risco de dosar metabólitos não ativos do TNF- α . É interessante ressaltar que o TNF- α não é citotóxico para todas as células. O número de receptores expressos pelas células parece ser o fator determinante que diferencia as células resistentes das sensíveis^{85, 167}. Nas células sensíveis o TNF- α pode causar morte celular por necrose⁹⁴ ou por apoptose (caracterizado por citólise com desintegração nuclear)¹⁴⁸.

TNF- α tem muitas atividades biológicas, muitas delas semelhantes às da IL-1 e IL-6. São pirógenos endógenos capazes de induzir febre. Entretanto, o TNF- α em altas doses é capaz de induzir hipotermia. Tanto os macrófagos estimulados com endotoxina¹⁶ como a administração de endotoxina *in vivo*^{161, 172} induzem a produção de grande quantidade de TNF- α , indicando que o TNF- α é um importante mediador do choque séptico. Lipopolissacarídeo é também um potente estimulador da produção de TNF- α , sendo detectado aumento da expressão de mRNA para TNF- α 60 minutos após o estímulo (Fig. 1.1), seguida por liberação de TNF- α para o sobrenadante. *In vivo*, a liberação de TNF- α na circulação após estímulo com LPS também ocorre rapidamente, atingindo concentração máxima após 60 a 90 minutos⁴⁸. O tratamento com dexametasona reduz a concentração de TNF- α no soro¹⁷⁸.



Figura 1.1 — Monócitos humanos estimulados com LPS e submetidos à hibridização *in situ*, utilizando-se sonda de TNF- α marcada com ^{32}P .

TNF- α desempenha um papel importante na lesão das células endoteliais¹⁴⁵ e induz ainda a síntese de prostaciclina em células endoteliais em cultura⁷⁵. Os inibidores da cicloxigenase bloqueiam a maioria dos efeitos tóxicos do TNF- α *in vivo*⁷⁶. Finalmente a PGE₂ regula a expressão do gene para TNF- α através de um efeito inibitório⁸⁷. Ele apresenta também uma potente atividade quimiotática para células inflamatórias⁵¹, além de estimular a degranulação dos neutrófilos^{80, 168}. O TNF- α promove ainda ativação do sistema de coagulação¹⁷⁴.

Os genes para TNF- α foram localizados no braço curto do cromossomo 6, ligado aos genes do complexo principal de histocompatibilidade¹⁵⁸. O significado desta interessante localização ainda não está esclarecido. Foi demonstrado que o TNF- α induz um aumento da expressão de classe I em células endoteliais e em fibroblastos^{36, 128} e de classe II em macrófagos³⁰.

Em cultura de células mesangiais o TNF- α aumenta a expressão de antígenos de classe I, com efeitos sinérgicos com IFN- γ . O TNF- α por si só é incapaz de induzir a expressão de antígenos de histocompatibilidade classe II, mas esta expressão pode ser aumentada quando o TNF- α está associado com IFN- γ ¹⁰⁸. O aumento da expressão de antígenos de histocompatibilidade por citocinas pode exercer papel importante na imunopatogênese de diversas doenças autoimunes.

TNF- α E DOENÇAS RENAIAS

Com relação à produção de TNF- α no rim, esta citocina já foi detectada no sobrenadante de células mesangiais em cultura estimuladas com

LPS⁹. Os achados de um aumento da expressão de mRNA para TNF- α em estudos utilizando-se análises com "northern blot" suportam a hipótese de que o TNF- α pode ser produzido pelas células mesangiais.

TNF- α sozinho ou em sinergismo com outras citocinas pode exercer um fator importante na manutenção da reação inflamatória e assim contribuir para a lesão glomerular em glomerulonefrites. De fato, injeções de TNF- α em coelhos induz lesão de células endoteliais e acúmulo de polimorfonucleares na luz de capilares glomerulares¹². Entretanto, estudos realizados com perfusão de TNF- α , *in situ*, em rim de rato isolado não produziram lesão endotelial, sugerindo que o TNF- α , por si só, não pode ser responsabilizado pela lesão. Neste contexto, os neutrófilos e o acúmulo de plaquetas podem ser elementos-chave que podem agir como mediadores do dano endotelial induzido por TNF- α . Em concordância com esta possibilidade, Tomosugi e cols.¹⁶² encontraram um aumento do número de neutrófilos em capilares glomerulares após a administração de TNF- α (e também após IL-1) em ratos nefríticos. Estes autores também observaram que a prevalência de trombos nos capilares glomerulares e a albuminúria eram dose-dependente e mais um efeito sinérgico foi obtido quando o TNF- α e a IL-1 foram administrados simultaneamente. Finalmente, o achado de que tanto o TNF- α como a IL-1 podem induzir a produção de radicais de oxigênio proveniente de células mesangiais em cultura¹²⁹ confirma que estas citocinas devem exercer papel relevante na patogenia das glomerulopatias.

Em estudo realizado em 52 biopsias renais de pacientes com várias doenças renais, com componente inflamatório (lúpus eritematoso sistêmico em atividade n = 20, granulomatose de Wegener/poliarterite microscópica n = 14, nefropatia por IgA n = 11, nefrite intersticial n = 7), pudemos observar a presença de TNF- α utilizando anticorpos monoclonais anti-TNF- α e técnicas de imunocitoquímica através do método da fosfatase alcalina antifosfatase alcalina. Nos casos de granulomatose de Wegener/poliarterite microscópica em atividade, assim como em nefrite lúpica, foi constatada a presença de células positivas para TNF- α , não somente no infiltrado intersticial, mas também perivascular e nos crescentes. Por outro lado, apenas algumas células expressaram TNF- α nos casos de nefrite intersticial e glomerulonefrite por IgA.

Também foi demonstrado aumento da expressão de mRNA para TNF- α em rins de camundongos MRL-*Ipr* e NZB/W com nefrite lúpica²¹. A injeção de TNF- α recombinante em camundongos NZB/W acelerou a doença renal^{22, 68}.

TNF- α pode também induzir insuficiência renal aguda¹⁴. As alterações da função renal podem ser o resultado de mecanismos envolvendo produtos do ácido araquidônico. A redução da perfusão e da filtração renal na insuficiência renal aguda, induzida por endotoxina, pode ser prevenida por antagonistas seletivos de receptores de tromboxane e leucotrienos⁷. Baud e cols.⁹ demonstraram que PGE₂ no sobrenadante de cultura de células mesangiais diminui a liberação de TNF- α ; por outro lado, adicionando indometacina, houve inibição da produção de PGE₂ e indução da síntese de TNF- α .

TNF- α E DIÁLISE

TNF- α pode ser responsável por várias complicações observadas durante a diálise, tais como resposta inflamatória, febre e caquexia. Estudos têm demonstrado que o contato de células mononucleares com a superfície da membrana de cuprofan estimula a produção de IL-1 e provavelmente de TNF- α ¹³. Produção espontânea de TNF- α , por células mononucleares de pacientes em diálise, também foi documentada sugerindo que em uremia os monócitos-macrófagos estão ativados, e que IL-1 e TNF- α podem estimular a produção de β_2 microglobulina⁶⁹. Células

mononucleares de pacientes em diálise produzem TNF- α espontaneamente, sugerindo que em uremia os monócitos-macrófagos estão ativados e produzem espontaneamente TNF- α ¹³.

A dosagem de TNF- α em plasma de pacientes urêmicos revelou resultados discordantes. Utilizando método imunorradiométrico pudemos observar aumento dos níveis de TNF- α em plasma de pacientes em tratamento dialítico (média = $56 \pm 9,8$ variando 9 a 170pg/mL comparado a $2 \pm 0,7$ pg/mL do grupo-controle). Estes resultados estão em concordância com os resultados obtidos por Petersen e cols.¹²⁶ e Herbelin e cols.⁶⁰.

TNF- α E TRANSPLANTE RENAL

A produção e a liberação de TNF- α após transplante renal é de grande importância, pois esta substância pode agir como mediadora da lesão celular na rejeição ao enxerto.

Analisando os níveis plasmáticos de TNF- α pudemos observar um aumento significativo de TNF- α em crises de rejeição aguda após transplante renal (55 ± 12 vs 7 ± 1 pg/mL em pacientes com função renal normal). Entretanto, em três casos comprovados de rejeição aguda, não se evidenciou aumento nas dosagens de TNF- α .

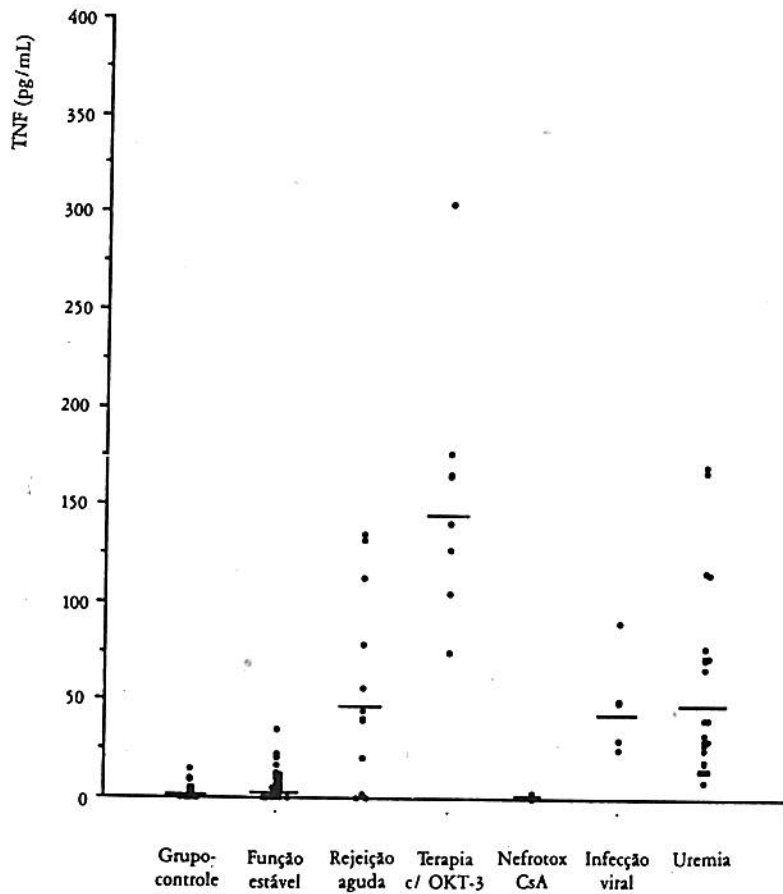


Figura 1.2 — Níveis plasmáticos de TNF- α em pacientes submetidos a transplante renal.

No grupo com nefrotoxicidade à ciclosporina A (CsA) a dosagem de TNF- α foi em média de $1 \pm 0,7$ pg/mL. Durante infecções virais os níveis de TNF- α foram em média 49 ± 9 pg/mL. Concluímos que os níveis plasmáticos de TNF- α se encontram significativamente elevados em crises de rejeição, mas não em nefrotoxicidade à CsA. Em situações de atividade imunológica, pós-transplante renal, o aumento das citocinas pode ser detectado em amostras plasmáticas (Fig. 1.2).

Para avaliar a expressão de citocinas em biopsias renais de pacientes submetidos a transplante renal, foi realizado um estudo imunocitoquímico utilizando-se o método da fosfatase alcalina antifosfatase alcalina. O objetivo deste estudo foi o de detectar a expressão de TNF- α pelas células ativadas presentes no infiltrado intersticial. Cinquenta e três amostras de biopsias renais de pacientes submetidos a transplante renal foram analisadas e classificadas de acordo com os critérios clínicos e histopatológicos. Os resultados são expressos como média do número de células positivas por $\text{mm}^2 \pm \text{SD}$. Foi observada uma correlação significativa entre o número de células positivas para o TNF- α e o diagnóstico de rejeição aguda celular. A média do número de células positivas para TNF- α ($9,6 \pm 6,8$ células/ mm^2) foi significativamente maior em rejeições do tipo celular aguda do que em biopsias obtidas com função renal estável ($0,8 \pm 0,9$ células positivas/ mm^2 , respectivamente). Não foi observada expressão significante de TNF- α em rejeição crônica. Em dois outros casos, nos quais o quadro histológico foi compatível com rejeição aguda celular, porém sem evidência clínica de rejeição aguda, a expressão de TNF- α foi positiva, com padrão semelhante ao observado nos casos típicos de rejeição aguda celular. Concluímos que as células mononucleares que infiltram o interstício nas crises de rejeição celular aguda expressam TNF- α e que esta expressão pode ser considerada um marcador de atividade imunológica.

RECEPTORES DE INTERLEUCINA-2 (IL-2R)

Para que a IL-2 exerça seus efeitos biológicos é indispensável que interaja com seus receptores, os quais são expressos quando as células são ativadas com antígenos ou mitógenos. Quando as células T são ativadas expressam receptores para IL-2 na superfície. Neste processo, os receptores permanecem não somente na membrana celular, como também são liberados para o fluido extracelular.

Uma das primeiras evidências da existência de receptores para IL-2 foi resultado da observa-

ção de que células T ativadas apresentavam a capacidade de remover IL-2 do meio de cultura, enquanto células T em repouso não eram capazes de fazer o mesmo. Estudos subsequentes utilizando IL-2 marcado com material radioativo demonstraram a presença de receptores específicos com alta afinidade para IL-2, nas células T ativadas^{135, 136}. Entretanto, o passo fundamental para a análise da estrutura, da função e da expressão destes receptores ocorreu com a produção do anticorpo monoclonal anti-Tac^{170, 171}. Este anticorpo monoclonal reage com uma das cadeias do IL-2R e é capaz de inibir a proliferação de células T dependentes de IL-2⁴¹. Normalmente, a maioria das células T, células B e monócitos circulantes, no sangue periférico, não expressam IL-2R. Estudos com citometria de fluxo demonstraram que menos de 5% das células T reagem com anti-Tac. No entanto, estas mesmas células são capazes de induzir rapidamente a expressão de IL-2R após estímulos com aloantígenos ou com lecitinas^{65, 117, 166, 173}.

Os receptores de IL-2 são formados por pelo menos duas diferentes glicoproteínas. A cadeia alfa é uma glicoproteína de 55kd, também conhecida como proteína Tac, que liga-se a IL-2 com baixa afinidade; a cadeia beta, de 70 a 75kd, representa o receptor de média afinidade⁶². A união das cadeias alfa e beta formam então um receptor que se liga à IL-2 com alta afinidade^{137, 138}. Somente os receptores de alta afinidade têm a capacidade de desencadear a proliferação celular mediada por IL-2.

Em 1985 Rubin e cols.¹⁴⁴ demonstraram que algumas linhagens de célula T e B, quando ativadas, não somente expressavam IL-2R mas também liberavam receptores de IL-2 no sobrenadante. Esta forma solúvel do IL-2R (sIL-2R) é uma glicoproteína 10kd menor do que o receptor celular, devido à falta de uma fração citoplasmática e transmembrana do receptor. Os mecanismos de liberação destes sIL-2R continuam sendo investigados. Uma primeira possibilidade seria a de que IL-2R e sIL-2R sejam produtos de diferentes genes. De fato, dois diferentes clones de DNA foram isolados de células HUT 102 B2; estes dois clones são muito semelhantes entre si, porém, em um deles falta uma sequência de 216bp que corresponde a 72 aminoácidos. Entretanto, este fragmento ausente não contém a região transmembrana da molécula, e portanto não deve ser o responsável pela produção do sIL-2R^{95, 39}. Uma segunda possibilidade seria a de que o sIL-2R seja uma molécula com a porção transmembranosa deficiente, processo semelhante ao das células B, que produzem moléculas de IgM, que permanecem tanto na membrana como em outras estruturas, pois são solúveis.

Uma última possibilidade seria a de que sIL-2R seja o resultado de uma digestão protéica do receptor da membrana, resultante da atividade de uma protease específica¹³⁸.

Ainda não está claro se sIL-2R tem realmente alguma importância biológica. Sabe-se que sIL-2R liga-se eficientemente a IL-2¹⁴³. Decorrente deste fato, foi levantada a hipótese de que esta forma solúvel de IL-2R poderia inclusive ter um papel imunossupressor, uma vez que estes receptores têm a habilidade de se unir a IL-2 livre, podendo assim limitar a duração e a extensão da atividade biológica da IL-2.

IL-2R E DOENÇAS RENAIAS

Em glomerulopatias foram detectados níveis elevados de sIL-2R¹⁸⁵, particularmente em pacientes com síndrome nefrótica, porém com normalização dos níveis durante a remissão¹⁰⁷. Também em vasculites em atividade foram detectados níveis aumentados de sIL-2R (dados não publicados).

Em nefropatia por IgA foi demonstrado recentemente uma expressão significativamente aumentada de IL-2R em linfócitos periféricos¹⁴⁶. Além disso, estudo imunocitoquímico em biopsias de pacientes com nefropatia por IgA revelou a presença significativamente aumentada de células mononucleares expressando IL-2R tanto em glomérulos como no infiltrado intersticial, principalmente nas formas de nefropatia por IgA que evoluíram com a formação de crescentes⁹⁸.

IL-2R E DIÁLISE

Os níveis de sIL-2R em pacientes urêmicos apresentam-se elevados^{122, 179}, não havendo diferença pré ou pós-diálise^{42, 159}.

A possibilidade de que os níveis elevados de sIL-2R sejam apenas o reflexo da redução da função renal deve ser analisada. Cardella e cols.²⁸ avaliaram o "clearance" de sIL-2R tanto em pacientes urêmicos não dependentes de diálise, como em pacientes em hemodiálise, e em CAPD, e concluíram que sIL-2R poderia ser considerada uma nova "toxina urêmica". Por outro lado, a expressão de IL-2R na superfície das células de sangue periférico de pacientes urêmicos, assim como em células peritoneais de pacientes em CAPD⁴⁰, analisada por citometria de fluxo, encontra-se aumentada^{10, 92}, indicando que outros fatores, além do comprometimento da função renal, devem ser responsáveis pelo aumento de sIL-2R e da expressão de IL-2R em uremia.

Na realidade, é ainda pouco compreendida a capacidade da resposta imune dos pacientes com insuficiência renal crônica. A suscetibilidade do paciente urêmico a infecções tem sido relacionada à deficiente resposta mediada por célula T¹⁰, bem como por alteração da função de neutrófilos e monócitos⁹⁶. De fato, linfócitos de pacientes urêmicos têm capacidade diminuída de responder a estímulos antigênicos ou de mitógenos *in vitro*^{115, 130}, sugerindo um defeito das células T efectoras⁸⁸. Também é conhecido que pacientes urêmicos apresentam uma diminuição na resposta para formar anticorpos após vacinação contra vírus B da hepatite. Schwarz e cols.¹⁴⁹ demonstraram que em pacientes urêmicos vacinados contra hepatite B a magnitude da resposta de produção de anticorpo anti-HBs correlacionou-se com baixos níveis de sIL-2R. Por outro lado, não-respondedores à vacinação apresentaram concentrações elevadas de sIL-2R, inclusive em estágios iniciais da insuficiência renal crônica⁴⁵.

Foi demonstrado uma diminuição da atividade da IL-2 no sobrenadante de células T de pacientes em hemodiálise³². Uma vez que existe a possibilidade de que sIL-2R una-se à IL-2¹⁴³, especula-se que a deficiência da atividade de IL-2 seja devido a um aumento da absorção por IL-2R.

IL-2R E TRANSPLANTE RENAL

Analisando-se os níveis plasmáticos de sIL-2R em 68 pacientes submetidos a transplante renal, por meio de métodos imunoenzimáticos (ELISA), foram observadas alterações que merecem alguns comentários. Para a análise dos resultados os pacientes foram separados em grupos de acordo com o diagnóstico clínico e histopatológico. Os resultados são expressos em média \pm EPM (erro-padrão da média).

Pacientes com função renal estável apresentaram dosagens de sIL-2R acima do normal (946 ± 34 U/mL vs 361 ± 17 U/mL do grupo-controle). Durante crises de rejeição aguda os níveis de sIL-2R se mostraram significativamente mais elevados (1.987 ± 147 U/mL; $p < 0,001$), porém os níveis mais altos foram observados durante tratamento com OKT-3 (3.630 ± 511 U/mL; $p < 0,001$). Pacientes com nefrotoxicidade à CsA apresentaram valores semelhantes aos do grupo com função renal estável (757 ± 71 U/mL). Em 8 pacientes com infecções virais os níveis de sIL-2R também se encontraram elevados (2.651 ± 412 U/mL; $p < 0,001$). Conclui-se que os níveis plasmáticos de sIL-2R se encontram significativamente elevados em crises de rejeição, mas não em nefrotoxicidade à CsA (Fig. 1.3).

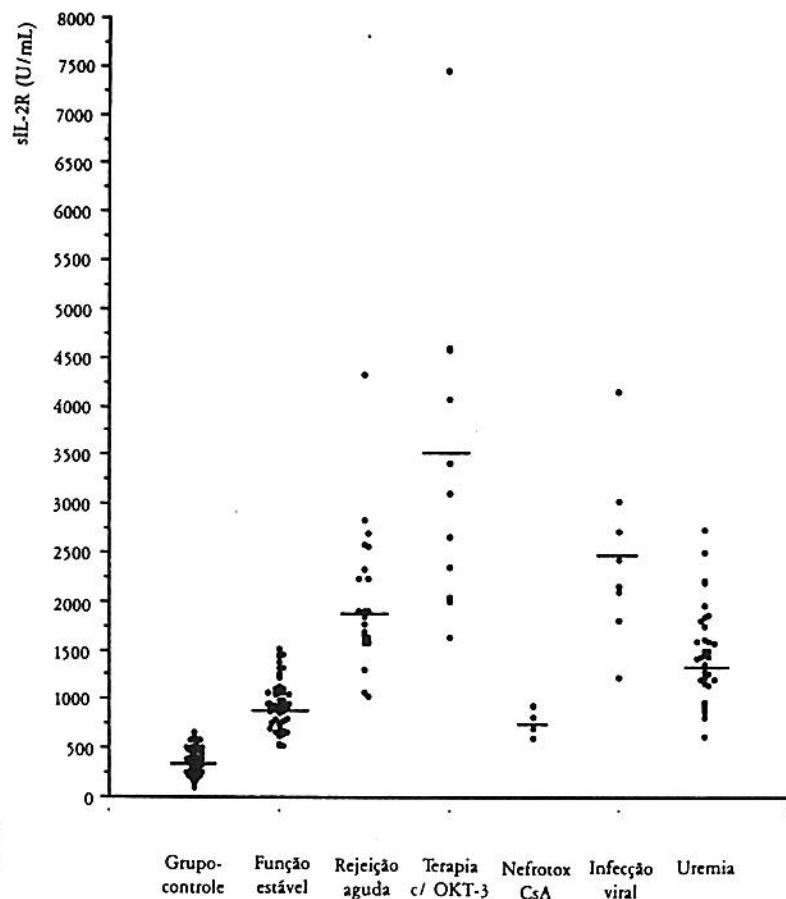


Figura 1.3 — Níveis plasmáticos de sIL-2R em pacientes submetidos a transplante renal.

Estes resultados estão em concordância com outros estudos realizados tanto em transplante renal como em transplante de fígado^{37, 52, 82, 123}. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os níveis de sIL-2R nos diferentes regimes de imunossupressão (azatioprina + esteróide, CsA + esteróide, esquema tríplice: CsA + azatioprina + esteróide ou esquema quádruplo: globulina antitimocítica (ATG) + CsA + azatioprina + esteróide).

Deve ser ressaltado que o aumento da concentração plasmática de sIL-2R pode ser detectado em alguns pacientes até dois dias antes do diagnóstico clínico de rejeição aguda. Outros estudos mostraram, ainda, que elevações dos níveis de sIL-2R foram encontradas em amostras de urina dos pacientes submetidos a transplante renal em crise de rejeição^{38, 153}.

A expressão de IL-2R em células de sangue periférico também encontra-se elevada, conforme demonstrado por Siegel e cols.¹⁵². Além disso, analisamos também a expressão de IL-2R nas células do infiltrado renal de 53 amostras de biopsias renais de pacientes submetidos a transplante renal, através de um estudo imunocitoquímico, utilizando-se o método da fosfatase alcalina antifosfatase alcalina. Na rejeição aguda celular observamos um aumento significati-

vo do número de células positivas para IL-2R ($34,2 \pm 26,4$ células/mm²) comparado com as biopsias obtidas com função renal estável ($10,6 \pm 13,2$ células positivas/mm²; $p < 0,001$).

Concluímos que IL-2R pode ser considerado um marcador de atividade imunológica e que deve exercer um importante papel na ativação imunológica da rejeição ao enxerto.

INTERLEUCINA-2

IL-2, também chamada fator de crescimento de célula T, é uma proteína com peso molecular de 15kd produzida por células T em resposta à ativação por antígenos ou mitógenos, e tem várias funções imunológicas. A mais importante é a sua habilidade para iniciar proliferação de células T ativadas¹²⁰. IL-2 também é importante para a diferenciação de células T pré-citotóxicas para células T citotóxicas efetoras. Além disso, pode estimular a proliferação e diferenciação de células B⁵⁴ e ativa monócitos¹⁰⁶. Tem sido demonstrado que a IL-2 é capaz de gerar a atividade de LAK ("linfocine activated killer") em células⁶¹, possivelmente através da indução de IFN- γ ¹⁸⁰, sugerindo um uso em potencial para o tratamento de doenças neoplásicas.

IL-2 exerce seus efeitos através da união com seus receptores em células T ativadas, o que gera expansão clonal. Ela aparentemente não é capaz de regular a sua própria síntese, como demonstrado pela falha do anti-Tac em bloquear a produção de IL-2⁴¹. No entanto, IL-2 é capaz de regular seus próprios receptores, diminuindo a expressão de IL-2R^{154, 182}, e aumentar também a produção de GM-CSF, IFN- γ e IL-4. Em doenças auto-imunes, particularmente em lúpus eritematoso sistêmico, foi detectada diminuição de IL-2⁹⁹.

IL-2 E DOENÇAS RENAIAS

Linfócitos de pacientes com nefropatia por IgA, quando mantidos em cultura, apresentam uma produção espontânea significativa de IL-2¹⁴⁶. A análise dos níveis séricos de IL-2 em pacientes com vasculites, através de método de radioimunoensaio, mostrou que esta citocina encontra-se elevada em casos de granulomatose de Wegener e de poliarterite nodosa⁵⁵.

IL-2 E DIÁLISE

A diminuição de IL-2 em pacientes urêmicos pode representar um elemento fisiopatológico fundamental para explicar a imunodeficiência associada à uremia¹⁰. Estudos realizados no sentido de se avaliar a resposta imunológica, *in vitro*, de linfócitos de pacientes urêmicos, demonstraram que a produção de IL-2 está diminuída, mesmo após estímulo com lecitinas. A proliferação destas células também se encontra comprometida⁹². Por outro lado, o PTH tem a capacidade de aumentar a produção de IL-2 de linfócitos em cultura, assim como de induzir a proliferação, provavelmente devido à habilidade do PTH em aumentar a entrada de cálcio para a célula⁸¹.

IL-2 E TRANSPLANTE RENAL

Em pacientes submetidos a transplante renal os níveis de IL-2 encontram-se diminuídos, principalmente como consequência da imunossupressão. CsA inibe a expressão do gene de IL-2, e assim reduz a produção de IL-2^{49, 83}. De fato, há diminuição da produção de IL-2 por linfócitos de pacientes transplantados imunossuprimidos com CsA, mesmo quando estes linfócitos são estimulados com mitógenos^{57, 114, 186}. Também, quando a CsA é adicionada *in vitro*, síntese de IL-2, IL-3 e de IL-4 é inibida^{63, 125}.

Níveis séricos diminuídos de IL-2 também foram encontrados em pacientes imunodeprimidos com azatioprina e esteróides, provavelmente secundários à inibição da produção e da liberação de IL-1⁴⁷.

Em crises de rejeição aguda há aumento dos níveis séricos e urinários de IL-2, qualquer que seja o regime de imunossupressão. Entretanto, a importância e a especificidade deste parâmetro para a monitorização do pós-transplante é ainda muito discutível^{4, 70, 114, 127, 153}.

INTERFERON-GAMA

Interferons são citocinas que foram inicialmente denominadas interferons devido à sua habilidade de *interferir* com a replicação viral. Interferon- α (também chamado de interferon leucocitário) e interferon- β (também chamado de interferon do fibroblasto) são proteínas estruturalmente relacionadas. Interferon-gama (IFN- γ), estruturalmente distinto do IFN- α e IFN- β , é produzido por células T ativadas. Foram descritas duas espécies de IFN- γ , correspondendo a pesos moleculares de 20 e 25kd.

Entre as várias funções de imunorregulação de células T, IFN- γ parece ter um papel fundamental na regulação da resposta imunocelular¹⁶⁵. Ele é particularmente importante na indução de antígenos de histocompatibilidade de classes I e II¹⁵⁹ e é um potente ativador das funções de macrófagos⁴⁴. Efeito nos linfócitos T incluem a indução de IL-2R⁷² e aumento da atividade citotóxica e de células NK¹⁸⁰. Também aumenta a proliferação e a diferenciação de células B¹²¹. Além disso, IFN- γ aumenta linfocinas que estimulam células B, aumentando assim a produção de anticorpos. IFN- γ pode induzir a produção de espécies de oxigênio reativo por macrófagos.

Os receptores para IFN- γ humanos foram isolados em várias células de linhagem linfóide e não-linfóide³. A função e a estrutura destes receptores foram, no entanto, até o momento pouco elucidadas.

IFN E DOENÇAS RENAIAS

A dosagem de interferons em pacientes portadores de vasculite revelou níveis elevados de IFN- α em pacientes com poliarterite nodosa e angéite de Churg-Strauss em atividade, enquanto a dosagem de IFN- γ nestes casos foi indetectável⁵⁵.

IFN- γ E DIÁLISE

Existem evidências de que a produção linfocitária de IFN- γ está diminuída em pacientes em CAPD, possivelmente provocado pelo aumento de PGE₂. A produção de IFN- γ parece ser importante para a ativação dos macrófagos perito-

neais, aumentando inclusive a expressão dos receptores de Fc do macrófago. Com a diminuição do IFN- γ , há conseqüente diminuição da ativação dos macrófagos com inibição da expressão dos receptores de Fc, que parecem ser fundamentais para a habilidade fagocitária de macrófagos. De fato, pacientes com peritonite recorrente apresentam diminuição da expressão dos receptores de Fc⁹¹ e, quando as células peritoneais destes pacientes foram analisadas, foi observada uma dificuldade da capacidade de gerar IFN- γ .

IFN- γ E TRANSPLANTE RENAL

IFN- γ induz o aumento da expressão de HLA-A, B e DR no enxerto, o que potencialmente torna o enxerto mais vulnerável. Em segundo lugar, ativa monócitos, que podem mediar resposta destrutiva contra o enxerto.

Alguns relatos de literatura sugerem que há uma incidência aumentada de crises de rejeição durante infecção por citomegalovírus¹⁷⁶. O mecanismo pelo qual a infecção citomegálica poderia induzir rejeição continua em discussão, mas envolve particularmente a liberação de interferons. Durante a infecção por citomegalovírus ocorre um aumento da expressão de classes I e II dos antígenos do MHC.

Pudemos demonstrar através de estudo imunocitoquímico que as células mononucleares que infiltram o interstício renal nas crises de rejeição celular aguda expressam IFN- γ ($6,6 \pm 8,6$ células/mm²), enquanto em biopsias obtidas com função renal estável a expressão desta citocina foi significativamente menor ($1,5 \pm 0,9$ célula positiva/mm²; $p < 0,001$). Além disso, aumento dos níveis circulantes de IFN- γ durante crises de rejeição já foram documentados anteriormente^{35, 77, 181}.

INTERLEUCINA-6

IL-6 é produzida principalmente por monócitos ativados, fibroblastos e células endoteliais. Os principais estímulos para a produção de IL-6 parecem ser as endotoxinas e a IL-1¹⁶⁴. Como já comentado, IL-6 é uma citocina mediadora de processos inflamatórios, desencadeando a síntese hepática de proteínas de fase aguda do soro. Estimula também a produção de imunoglobulinas a partir de células B. O desenvolvimento de camundongos transgênicos, que por alteração do material genético desenvolvem a capacidade de produzir grandes quantidades de IL-6, constitui um modelo experimental importante para a avaliação do possível papel da IL-6 em

doenças¹¹⁰. Estes camundongos desenvolvem plasmocitoma policlonal e glomerulonefrite membranoproliferativa. Além disso, foi demonstrada a presença de IL-6 na urina de pacientes portadores de glomerulonefrite membranoproliferativa⁶⁶. IL-6 recombinante induz ao crescimento de células mesangiais em cultura, sugerindo, assim, que IL-6 deva ser mais um fator de crescimento para as células mesangiais⁶⁶.

Em pacientes submetidos a transplante renal, em crises de rejeição, concentrações elevadas de IL-6 foram detectadas, tanto no sangue como na urina. Esta elevação dos níveis de IL-6 foi detectada dois a três dias antes da manifestação clínica da crise de rejeição.

CITOCINAS E DROGAS

Esteróides reduzem de maneira efetiva a produção e a liberação de IL-1 de monócitos-macrófagos ativados *in vitro* e *in vivo*¹⁵⁵, de IL-2⁷³ e de IL-6¹⁸⁷.

Drogas como a CsA têm a capacidade de bloquear a liberação de IL-2 de linfócitos T ativados, inibindo a expressão do gene de IL-2 a nível de transcrição^{49, 83}. Com relação à expressão de IL-2R, já foi descrito que a CsA não é capaz de bloquear a expressão destes receptores^{56, 118, 186}. Entretanto, Caillat-Zucman e cols.²⁷, confirmando os achados de outros pesquisadores¹³², demonstraram cerca de 70% de inibição da proteína Tac após tratamento com CsA *in vitro*, sem alterar a expressão dos IL-2R de alta afinidade²⁰. CsA inibe também a síntese de IFN- γ ¹³³.

Drogas como ATG e OKT-3 podem induzir não somente a expressão de IL-2R como também a liberação de citocinas. O anticorpo monoclonal OKT-3 é uma IgG_{2a} formada no camundongo, que reconhece especificamente o complexo CD3 presente na superfície dos linfócitos. OKT-3 é um dos mais potentes agentes imunossupressores induzindo uma depleção das células CD3. Inicialmente, acreditava-se que o efeito imunossupressor estava essencialmente relacionado com a depleção de células T observado nas primeiras horas. Atualmente, o mecanismo de modulação antigênica foi também reconhecido como mediador dos efeitos terapêuticos³³.

Reações sistêmicas tipo febre, calafrios, "rash" cutâneo são comuns após a primeira injeção de OKT-3. Foi demonstrado recentemente que estas reações sistêmicas podem estar relacionadas com a liberação de citocinas^{1, 53}. Além disso, em estudo realizado no Laboratório de Imunologia de Transplante da Universidade de Heidelberg, foram encontrados altos níveis plasmáticos de sIL-2R e TNF- α nos pacientes submetidos a transplante renal em crise de rejeição

durante tratamento com OKT-3. A primeira explicação plausível para o fato seria a de que as rejeições, nas quais foi indicada a terapêutica com OKT-3, foram particularmente mais graves, levando ao aumento dos níveis destas substâncias como reflexo de uma atividade imunológica mais intensa. Foram então analisados os níveis de sIL-2R e TNF- α durante tratamento profilático com OKT-3 realizado pós-transplante, sendo também nestes casos observada elevação importante dos níveis destas substâncias. Uma outra possibilidade seria a de que o aumento das citocinas se devesse à lise celular. Na tentativa de esclarecer se esse aumento se devia exclusivamente à lise celular promovida pelo anticorpo monoclonal, foram realizados estudos *in vitro*. Células mononucleares (linfócitos e monócitos) de sangue periférico de indivíduos normais foram cultivadas em placas de 96 wells com meio adequado (RPMI 1.640 + 10%FCS + L-glutamina + bicarbonato de sódio) e estimuladas com fito-hemaglutinina (PHA 1 μ g/mL), OKT-3 (10ng/mL) e OKT-3 + complemento de coelho (C').

Após 24 horas foram detectados níveis de sIL-2R no sobrenadante das células estimuladas com PHA e com OKT-3, que foram aumentando progressivamente. As células tratadas com OKT-3 + C' apresentaram lise e a dosagem de sIL-2R no sobrenadante foi significativamente menor. A liberação de TNF- α no sobrenadante pode ser observada 2 horas após o estímulo, inclusive pelas células tratadas somente com meio de cultura. Altos níveis de TNF- α foram observados 6 horas após. Foram também detectados no sobrenadante níveis de neopterinina, substância excretada por monócitos ativados, confirmando a ativação destas células. Estes resultados podem ser mais bem analisados nas figuras 1.4 e 1.5.

Analisando-se a incorporação de 3 H-timidina, houve proliferação pelas células estimuladas com PHA e com OKT-3. A estimulação induzida por OKT-3 foi dose-dependente. As células tratadas com OKT-3 + C' não proliferaram, devido à lise celular.

A expressão celular dos receptores de interleucina-2 (IL-2R) foi analisada através de citometria de fluxo, utilizando-se anticorpo monoclonal anti-IL-2R. A expressão de IL-2R ocorreu de forma semelhante pelas células estimuladas com PHA e com OKT-3. Após 24 horas, 20% das células expressaram IL-2R em sua superfície, após 48 horas, 35% e após 72 horas, 70%. Finalmente, submetendo as células à citocentrifugação e utilizando-se técnicas de imunoperoxidase, foram realizados estudos de imunocitoquímica. As células tratadas com PHA e com

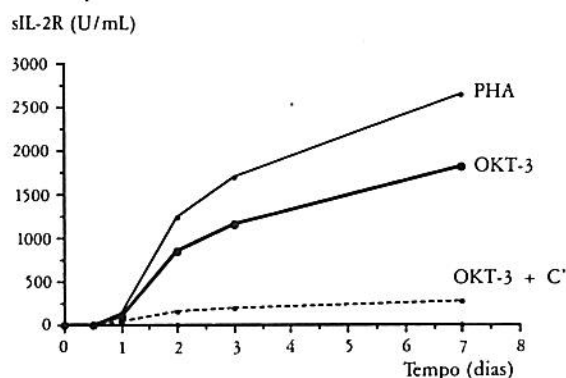


Figura 1.4 — Cinética da liberação de sIL-2R em sobrenadante de células mononucleares humanas em cultura, estimuladas com PHA, OKT-3, OKT-3 + C'.

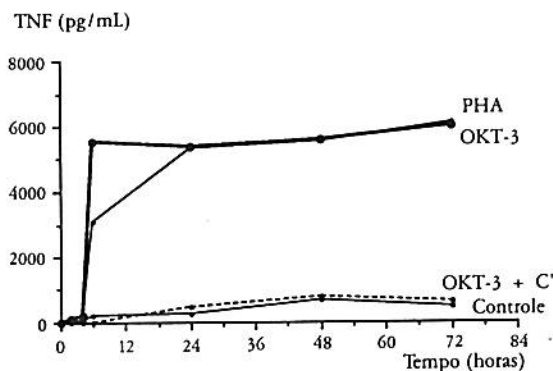


Figura 1.5 — Cinética da liberação de TNF- α em sobrenadante de células mononucleares humanas em cultura, estimuladas com PHA, OKT-3, OKT-3 + C'.

OKT-3 mostraram reação positiva para IL-2R e TNF- α não somente na superfície celular, mas também difusamente no citoplasma.

Os resultados demonstram que OKT-3 na ausência de complemento é capaz de induzir ativação tanto de linfócitos (demonstrado através de sIL-2R e IL-2R) como também de monócitos (TNF- α e neopterinina). OKT-3 + C' induz lise celular. Concluímos que OKT-3 pode induzir ativação policlonal e especulamos que a ativação dos monócitos deve ser IFN- γ dependente.

APLICAÇÃO TERAPÊUTICA DAS CITOCINAS

Vários estudos têm sido realizados no sentido de se avaliar o benefício da administração de citocinas em diversas doenças. Interessante têm sido os estudos utilizando IL-2 recombinante (rIL-2) e IFN- γ recombinante (rIFN- γ) para trata-

mento de pacientes com câncer. Há alguns mecanismos pelos quais seria de se esperar que a terapêutica com rIL-2 ou com rIFN- γ teria um efeito benéfico antitumor. O mais importante deles baseia-se no fato de que rIL-2 e rIFN- γ aumentam a atividade de células efectoras citotóxicas (células NK ou LAK — "lymphokine activated killer")^{106, 109, 131, 140}. Portanto, a administração de rIL-2 e de rIFN- γ parece ser importante para restabelecer a competência imunológica em pacientes imunodeprimidos.

Efeitos benéficos têm sido descritos não somente na regressão de metástases pulmonares¹⁴¹, como também no tratamento do carcinoma renal metastático. A administração de citocinas, no entanto, é acompanhada por efeitos colaterais do tipo febre, vômitos e diarreia e infecções, além de hipotensão com evolução inclusive para insuficiência renal aguda. Aparentemente, a norepinefrina é capaz de tratar a hipotensão e conseqüentemente melhorar a função renal⁵.

Com relação à administração de TNF- α recombinante (rTNF- α), alguns estudos experimentais têm sido documentados. Merece comentário o papel do rTNF- α não somente em pacientes com câncer^{24, 31, 46}, como também na prevenção de diabetes em camundongos diabéticos não-obesos. O tratamento a longo prazo com rTNF- α (ou com rIL-1) reduz a infiltração linfocitária, a qual está associada com a destruição das células beta produtoras de insulina, bloqueando assim o *Diabetes mellitus* que ocorre espontaneamente nestes camundongos⁶⁷.

O emprego de anticorpo monoclonal anti-IL-2R como agente imunossupressor em transplantes tem sido descrito tanto a nível experimental⁷⁹ como também em humanos¹⁵⁷. Além disso, utilizando técnicas de Bioengenharia, Bacha e cols. construíram uma molécula de IL-2 (quimera), que é mais potente do que o anticorpo anti-IL-2R no sentido de deprimir a hipersensibilidade retardada⁶. O mais importante alcance desta terapêutica é a eliminação seletiva das células ativadas, sem atingir as células que estão em repouso.

A possível utilização terapêutica de outros anticorpos monoclonais tais como anti-TNF- α e anti-IFN- γ está ainda sendo investigada a nível experimental¹⁶⁰.

Agradecimentos:

A Dra. Irene de Lourdes Noronha agradece ao Prof. Dr. G. Opelz, em cujo laboratório a grande maioria dos experimentos foram realizados e ao Prof. Dr. E. Ritz, por tê-la introduzido ao interessante campo das citocinas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABRAMOWICZ, D.; SCHANDENE, L.; GOLDMAN, M.; CRUSIAUX, A.; VEREERSTRAETEN, P.; De PAUW, L.; WYBRAN, J.; KINNAERT, P.; DUPONT, E. & TOUSSAINT, C. — Release of tumor necrosis factor, interleukin-2, and gamma-interferon in serum after injection of OKT3 monoclonal antibody in kidney transplant recipients. *Transplantation*, 47:606-608, 1989.
2. AGGARWAL, B. B.; EESSALU, T. E. & HASS, P. E. — Characterization of receptors for human tumor necrosis factor and their regulation by gamma-interferon. *Nature*, 318:665-667, 1985.
3. AGUET, M.; DEMBIC, Z. & MERLIN, G. — Molecular cloning and expression of the human interferon-gamma receptor. *Cell*, 55:273-280, 1988.
4. ALBERT, F. F. W.; SCHMIDT, U. & GUMBEL, W. — *Interleukin 2 measurements in peripheral blood after kidney transplantation*. IV Congress of the European Society for Organ Transplantation, Barcelona, Book of Abstracts, 1989, p. 82.
5. ALLAOUCHICHE, B.; MERCATELLO, A.; TOGNET, E.; NEGRIER, E.; MOSKOVICHENKO, J. F.; FRANKS, C. R. & PHILIP, T. — Prospective effect of norepinefrine infusion in acute renal insufficiency induced by interleukin 2 therapy. *Nephron*, 55:438-439, 1990.
6. BACHA, P.; WILLIAMS, D. P.; WATERS, C.; WILLIAMS, J. M.; MURPHY, J. R. & STROM, T. B. — Interleukin 2 receptor-targeted cytotoxicity. Interleukin 2 receptor-mediated action of a diphtheria toxin-related interleukin 2 fusion protein. *J. Exp. Med.*, 167:612-622, 1988.
7. BADR, K. F.; KELLEY, V. E.; RENNKE, H. G. & BRENNER, B. M. — Roles for thromboxane A2 and leukotrienes in endotoxin-induced acute renal failure. *Kidney Int.*, 30:474-480, 1986.
8. BAKKER, W. W.; van der LAN, S. M.; VOS, J. T. W. M. & HOEDEMACKEER, P. J. — The glomerular polyanion of the rat kidney. *Nephron*, 31:68-74, 1982.
9. BAUD, L.; OUDINET, J. P.; BENS, M.; NOE, L.; PERALDI, M. N.; RONDEAU, E.; ETIENNE, J. & ARDAILLOU, R. — Production of tumor necrosis factor by rat mesangial cells in response to bacterial lipopolysaccharide. *Kidney Int.*, 35:1111-1118, 1989.
10. BEAURAIN, G.; NARET, C.; MARCON, L.; GRATEAU, G.; DRUEKE, T.; URENA, P.; NELSON, D. L.; BACH, J. F. & CHATENOU, L. — In vivo T cell preactivation in chronic uremic hemodialyzed and non-hemodialyzed patients. *Kidney Int.*, 36:636-644, 1989.
11. BELL, J. L. — Tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 β are highly correlated during acute hemodialysis. *Kidney Int.*, 37(abstract):288, 1990.
12. BERTANI, T.; ABBATE, M.; ZOJA, C.; CORNA, D.; PERICO, N.; GHEZZI, P. & REMUZZI, G. — Tumor necrosis factor induces glomerular damage in the rabbit. *Am. J. Pathol.* 134:419-430, 1989.
13. BETZ, M.; HÄNSCH, G. M.; RAUTERBERG, E. W.; BOMMER, J. & RITZ, E. — Cuprammonium membranes stimulate interleukin 1 release and arachidonic metabolism in monocytes in the absence of complement. *Kidney Int.*, 34:67-73, 1988.
14. BEUTLER, B. & CERAMI, A. — Cachectin: more than a tumor necrosis factor. *N. Engl. J. Med.*, 316:937-985, 1987.

15. BEUTLER, B.; GREENWALD, K.; HULMES, J. D.; CHANG, M.; PAN, Y. C. E.; MATHISON, J.; ULEVITCH, R. & CERAMI, A. — Identity of tumor necrosis factor and the macrophage-secreted factor cachectin. *Nature*, 316:552-554, 1985.
16. BEUTLER, B.; KROCHIN, N.; MILSARK, I. W.; LUEDKE, C. & CERAMI, A. — Control of cachectin (tumor necrosis factor) synthesis: mechanisms of endotoxin resistance. *Science*, 232:977-980, 1986.
17. BEUTLER, B.; MAHONEY, J.; TRANG, N.; PEKALA, P. & CERAMI, A. — Purification of cachectin, a lipoprotein lipase-suppressing hormone secreted by endotoxin-induced RAW 2647 cells. *J. Exp. Med.*, 161:984-995, 1985.
18. BINGEL, M.; LONNEMANN, G.; KOCH, K. M.; DINARELLO, C. A. & SHALDON, S. — Human interleukin-1 production is enhanced by sodium acetate. *Lancet*, 1:14-16, 1988.
19. BINGEL, M.; LONNEMANN, G.; KOCH, K. M.; DINARELLO, C. A. & SHALDON, S. — Plasma interleukin-1 activity during hemodialysis: the influence of dialysis membranes. *Nephron*, 50:273-276, 1988.
20. BLOEMENA, E.; OERS, M. H. J.; WEINREICH, S. & SCHELLEKENS, P. T. H. A. — Cyclosporin A and prednisolone do not inhibit the expression of high-affinity receptors for interleukin 2. *Clin. Exp. Immunol.*, 71:308-313, 1988.
21. BOSWELL, J. M.; YUI, M. A.; BURT, D. W. & KELLEY, V. E. — Increased tumor necrosis factor and IL-1 β gene expression in the kidneys of mice with lupus nephritis. *J. Immunol.*, 141:3050-3054, 1988.
22. BRENNAN, D. C.; YUI, M. A.; WUTHRICH, R. P. & KELLEY, V. E. — Tumor necrosis factor and IL-1 in New Zealand black/white mice. *J. Immunol.*, 143:3470-3475, 1989.
23. BRENNER, M. B.; McLEAN, J.; DIALYNAS, D. P.; STROMINGER, J. L.; SMITH, J. A. & OWEN, F. L. — Identification of a putative second T cell receptor. *Nature*, 322:145-149, 1986.
24. BROUCKAERT, P. G. G.; ROELS, G. G. L.; GUISEZ, Y.; TAVERNIER, J. & FIERIS, W. — In vivo anti-tumor activity of recombinant human and murine TNF, alone and in combination with murine IFN-gamma, on a syngeneic murine melanoma. *Int. J. Cancer*, 38:763-769, 1986.
25. BROUDY, V. C.; KAUSHANSKY, K.; HARLAN, J. M. & ADAMSON, J. W. — Interleukin 1 stimulates human endothelial cells to produce granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and granulocyte colony-stimulating factor. *J. Immunol.*, 139:464-468, 1987.
26. BUSSOLLINO, F.; BREVIARIO, F.; TETTA, C.; AGLIETTA, M.; MANTOVANI, A. & DEJANA, E. — Interleukin 1 stimulates platelet-activating factor production in cultured human endothelial cells. *J. Clin. Invest.*, 77:2027-2033, 1986.
27. CAILLAT-ZUCMAN, S.; CHATENAUD, L. & BACH, J. F. — In vitro and in vivo action of cyclosporin A on the induction of human interleukin-2 receptor alpha and beta chains. *Clin. Exp. Immunol.*, 77:184-190, 1989.
28. CARDELLA, C. J.; VEISSGARTEN, J.; SHOKER, A.; DeLUCA, L. Ng. C. M. & FRIEDMAN, E. — Soluble interleukin 2 receptor — A new uremic toxin. *Kidney Int.*, 37(Abtract):500, 1990.
29. CARSWELL, E. A.; OLD, L. J.; KASSEL, R. L. & GREEN, S. — An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Immunology*, 72:3666-3670, 1975.
30. CHANG, R. J. & LEE, S. H. — Effects of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha on the expression of an Ia antigen on a murine macrophage cell line. *J. Immunol.*, 137:2853-2856, 1986.
31. CHAPMAN, B.; LESTER, T. J.; CASPER, E. S.; GABRILOVE, J. L.; WONG, G. Y.; KEMPIN, J. S.; GOLD, P. J.; WELT, S.; WARREN, R. S.; STARNES, H. F.; SHERWIN, S. A.; OLD, L. J. & OETTGEN, H. F. — Clinical pharmacology of recombinant human tumor necrosis factor in patients with advanced cancer. *J. Clin. Oncol.*, 5:1942-1951, 1987.
32. CHATENAUD, L.; DUGAS, B.; BEAVRAIN, G.; TOUAM, M.; DRUEKE, T.; VASQUEZ, A.; GALANAUD, P.; BACH, J. F. & DELFRAISSY, J. F. — Presence of preactivated T cells in hemodialyzed patients: their possible role in altered immunity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83:7457-7461, 1986.
33. CHATENAUD, L.; BAUDRIHAYE, M. F.; CHKOFF, N.; KREIS, H. & BACH, J. F. — Immunologic follow-up of renal allograft recipients treated prophylactically by OKT3 alone. *Transplant. Proc.*, 15:643-645, 1983.
34. CHENOWETH, D. E.; CHEUNG, A. K. & HENDERSON, L. W. — Anaphylatoxin formation during hemodialysis: effects of different dialyzer membranes. *Kidney Int.*, 24:764-769, 1983.
35. CLEVELAND, M. G.; ANNABLE, C. R.; KLIMPEL, G. R. — In vivo and in vitro production of IFN-beta and IFN-gamma during graft vs disease. *J. Immunol.*, 141:3349-3356, 1988.
36. COLLINS, T.; LAPIERRE, L. A.; FIERIS, W.; STROMINGER, J. L. & POBER, J. S. — Recombinant human tumor necrosis factor increases mRNA levels and surface expression of HLA-A, B antigens in vascular endothelial cells and dermal fibroblasts in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83:446-450, 1986.
37. COIVIN, R. B.; FULLER, T. C.; MACKEN, L. KUNG, P. C.; IP, S. H. & COSIMI, A. B. — Plasma interleukin 2 receptor levels in renal allograft recipients. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 43:273-276, 1987.
38. COVIN, R. B.; PREFFER, F. I.; FULLER, T. C.; BROWN, M. C.; IP, A. H.; KUNG, P. C. & COSIMI, A. B. — A critical analysis of serum and urine interleukin-2 receptor assays in renal allograft recipients. *Transplantation*, 48:800-804, 1989.
39. COSMAN, D.; CERRETTI, D. P.; LARSEN, A.; PARK, L.; MARCH, C.; DOWER, S.; GILLIS, S. & URDAL, D. — Cloning, sequence and expression of human interleukin-2 receptor. *Nature*, 312:768-771, 1984.
40. DAVIES, S. J.; SUASSUNA, J.; OGG, C. S. & CAMERON, J. S. — Activation of immunocompetent cells in the peritoneum of patients treated with CAPD. *Kidney Int.*, 36:661-668, 1990.
41. DEPPER, J. M.; LEONARD, W. J.; ROBB, R. J.; WALDMANN, T. A. & GREENE, W. C. — Blockade of the interleukin-2 receptor by anti-Tac antibody: inhibition of human lymphocyte activation. *J. Immunol.*, 131:690-696, 1983.
42. Di STEFANO, R.; CARMELLINI, M.; ZUCHELLI, G.; CLERICO, A.; MASINI, S.; AMBROGI, F.; FOSATI, N. & MOSCA, F. — *IL-2R Levels in end Stage Renal Disease and Transplanted Patients*. IV Congress of the European Society for Organ Transplantation, Barcelona, Book of Abstracts, 1989, p. 298.

43. DINARELLO, C. A. — Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute-phase response. *N. Engl. J. Med.*, 311:1413-1418, 1984.
44. DINARELLO, C. A. & MIER, J. W. — Current concepts lymphokines. *N. Engl. J. Med.*, 317:940-945, 1987.
45. DUMANN, H. MEUER, S.; MEYER zum BÜSCHENFELDE, K. H. & KÖHLER, H. — Increased IL-2 receptor expression in the early stage of chronic renal failure. *Kidney Int.*, 37(abstract):438, 1990.
46. DUNCOMBE, A. S.; GOTTLIEB, D. J.; BIANCHI, A. & BRENNER, M. K. — Bioactivity and immunoreactivity of tumour necrosis factor in cancer patients. *Lancet*, 1:248, 1988.
47. DUPONT, E.; HUYGEN, K.; SCHANDENÄ, L.; VANDERCRUYS, M.; PALFLIET, K. & WYBRAN, J. — Influence of in vivo immunosuppressive drugs on production of lymphokines. *Transplantation*, 39:143-147, 1985.
48. ECONOMU, J.; ESSNER, R.; RHOADES, K.; MCBRIDE, W. & MORTON, D. L. — Tumor necrosis factor and interleukin-1 mRNA half-lives are regulated by a short-lived RNase. *J. Leuk. Biol.*, 44:287A, 1988.
49. ELLIOT, J. F.; LIN, Y.; MIZEL, S. B.; BLEACKLEY, R. C.; HARNISH, D. G. & PAETKAU, V. — Induction of interleukin 2 messenger RNA inhibited by cyclosporin A. *Science*, 226:1439-1441, 1984.
50. EMEIS, J. J. & KOOISTRA, T. — Interleukin 1 and lipopolysaccharide induce an inhibitor of tissue-type plasminogen activator in vivo and in cultured endothelial cells. *J. Exp. Med.*, 163:1260-1266, 1986.
51. FIGARI, I. S.; MORI, N. A. & PALLADINO Jr., M. A. — Regulation of neutrophil migration and superoxide production by recombinant tumor necrosis factor-alpha and -beta: comparison to recombinant interferon-gamma and interleukin-1 alpha. *Blood*, 70:979-984, 1987.
52. FORSYTHE, J. L. R.; SHENTON, B. K.; PARROTT, N. R.; TAYLOR, R. M. R. & PROUD, G. — Plasma interleukin 2 receptor levels in renal allograft dysfunction. *Transplantation*, 48:155-157, 1989.
53. GASTON, R. S.; DEIERHOI, M. H.; PATTERSON, T.; PRASTHOFER, E.; JULIAN, B. A.; CURTIS, J. J. & DIETHELM, A. G. — OKT3 first dose reaction: association with T cell subsets and cytokine release. *Kidney Int.*, 37(abstract):606, 1990.
54. GORDON, C.; RANGES, G. E.; GREENSPAN, J. S. & WOFSEY, D. — Chronic therapy with recombinant tumor necrosis factor-alpha in autoimmune NZB/NZW F1 mice. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 52:421-434, 1989.
55. GRAU, G. E.; ROUX-LOMBARD, P.; GYSLER, C. LAMBERT, C.; LAMBERT, P. H.; DAYER, J. M. & GUILLEVIN, L. — Serum cytokine changes in systemic vasculitis. *Immunology*, 68:196-198, 1989.
56. GRANELLI-PIPERNO, A. — In situ hybridization for interleukin 2 and interleukin 2 receptor mRNA in T cells activated in the presence or absence of cyclosporin A. *J. Exp. Med.*, 168:1649-1658, 1988.
57. GUILLOU, P. J.; GILES, G. R. & RAMSDEN, C. W. — Natural killer-cell activity, interferon-alpha2 production, and interleukin-2 production in cyclosporine-treated and conventionally immunosuppressed human allograft recipients. *J. Clin. Immunol.*, 6:373-380, 1986.
58. HAKIM, R. M.; FEARON, D. T. & LAZARUS, J. M. — Biocompatibility of dialysis membranes: effects of chronic complement activation. *Kidney Int.*, 26:194-200, 1984.
59. HELSON, L.; HELSON, C. & GREENE, S. — Effects of murine tumor necrosis factor on heterotransplanted human tumors. *Exp. Cell. Biol.*, 47:53-60, 1979.
60. HERBELIN, A.; NGUYEN, A. T.; ZINGRAFF, J.; UREÑA, P. & DESCAMPS-LATSCHA, B. — Influence of uremia and hemodialysis on circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha. *Kidney Int.*, 37:116-125, 1990.
61. HERBERMAN, R. B.; HISERODT, J.; VUJANOVIC, N.; BALCH, C.; LOTZOVA, E.; BOLHUIS, R.; GOLUB, S.; PHILIPS, J. H.; RICCARDI, C.; RITZ, J.; SANTONI, A.; SCHMIDT, R. E. & UCHIDA, A. — Lymphokine-activated killer cell activity. *Immunol. Today*, 8:178-181, 1987.
62. HERRMANN, T. & DIAMANTSTEIN, T. — The human intermediate-affinity interleukin 2 receptor consists of two distinct, partially homologous glycoproteins. *Eur. J. Immunol.*, 18:1051-1057, 1988.
63. HESS, A. D.; TUTSCHKA, P. J. & SANTOS, G. W. — Effect of cyclosporin A on human lymphocyte responses in vitro. *J. Immunol.*, 128:355-359, 1982.
64. HOLMES, C.; EVANS, R.; ROSS, D. & FRANKAMP, P. — Plasma interleukin-1 and tumor necrosis factor levels during high flux hemodialysis with cellulose triacetate membranes. *Kidney Int.*, 37(abstract):301, 1990.
65. HOLTER, W.; GOLDMAN, C. K.; CASABO, L.; NELSON, D. L.; GREENE, W. C. & WALDMANN, T. A. — Expression of functional IL 2 receptors by lipopolysaccharide and interferon-gamma stimulated human monocytes. *J. Immunol.*, 138:2917-2922, 1987.
66. HORII, Y.; MURAGUCHI, A.; IWANO, M.; MATSUDA, T.; HIRAYAMA, T.; YAMADA, H.; FUJII, Y.; DOHI, K.; ISHIKAWA, H. & OHMOTO, Y. — Involvement of IL-6 in mesangial proliferative glomerulonephritis. *J. Immunol.*, 143:3949-3955, 1989.
67. JACOB, C. O.; AISO, S.; MICHIE, S. A.; McDEVITT, H. O. & ACHA-ORBEA, H. — Prevention of diabetes in nonobese diabetic mice by tumor necrosis factor (TNF): similarities between TNF-alpha and interleukin-1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87:968-972, 1990.
68. JACOB, C. O. & McDEVITT, H. O. — Tumor necrosis factor-alpha in murine autoimmune "lupus" nephritis. *Nature*, 331:356-358, 1988.
69. JAHN, B.; BETZ, M.; HÄNSCH, M. & RITZ, E. — Expression of β 2-microglobulin (β 2m)-mRNA in human lymphocytes is enhanced after contact with cuprophane. *Kidney Int.*, 37(abstract):303, 1990.
70. JOHNSON, C. P.; CHAHARMOHAL, A.; BUCHMANN, E. ROZA, A. M. & ADAMS, M. B. — *Plasma IL-2 Levels and Diagnosis of Renal Transplant Rejection*. IV Congress of the European Society for Organ Transplantation, Barcelona, Book of Abstracts, 1989, p. 81.
71. JONES, E. Y.; STUART, D. I. & WALKER, N. P.C. — Structure of tumour necrosis factor. *Nature*, 338:225-228, 1989.
72. JONHSON, H. M. & FARRAR, W. L. — The role of a gamma interferon like lymphokine in the activation of T cells for expression of interleukin 2 receptors. *Cell. Immunol.*, 75:154-159, 1983.
73. KAPLAN, M. P.; LYSZ, K.; ROSENBERG, S. A. & ROSENBERG, J. C. — Suppression of interleukin-2 production by methylprednisolone. *Transplant. Proc.*, 15:407-410, 1983.

74. KAWAKAMI, M. & CERAMI, A. — Studies of endotoxin-induced decrease in lipoprotein lipase activity. *J. Exp. Med.*, 154:631-639, 1981.
75. KAWAKAMI, M.; ISHIBASHI, S.; OGAWA, H.; MURASE, T.; TAKAKU, F. & SHIBATA, S. — Cachectin/TNF as well as interleukin-1 induces prostacyclin synthesis in cultured vascular endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 141:482-487, 1986.
76. KETTELHUT, I. C.; FIERS, W. & GOLDBERG, A. L. — The toxic effects of tumor necrosis factor in vivo and their prevention by cyclooxygenase inhibitors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84:4273-4277, 1987.
77. KHOSS, A. E.; BALZAR, E.; STEGER, H.; HOWANIETZ, H.; WLADIKA, W.; HAMILTON, G. & WLOSZCZUK, W. — Neopterin and interferon gamma serum levels in renal allograft recipients. *Child. Nephrol. Urol.*, 9:46-49, 1988.
78. KILIAN, T. L.; KAFFKA, K. L.; STERN, A. S.; WOEHLER, D.; BENJAMIN, W. R.; DECHIARA, T. M.; GUBLER, U.; FARRAR, J. J.; MIZEL, S. B. & LOMEDICO, P. T. — Interleukin 1 alpha and interleukin 1 beta bind to the same receptor on T cells. *J. Immunol.*, 136:4509-4514, 1986.
79. KIRKMAN, R. L.; BARRETT, L. V.; GAULTON, G. N.; KELLEY, V. E.; KOLTUN, W. A.; SCHOEN, F. J.; YTHIER A. & STROM, T. B. — The effect of anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody on allograft rejection. *Transplantation*, 40:719-722, 1985.
80. KLEBANOFF, S. J.; VADAS, M. A.; HARLAN, J. M.; SPARKS, L. H.; GAMBLE, J. R.; AGOSTI, J. M. & WALTERSDORPH, A. M. — Stimulation of neutrophils by tumor necrosis factor. *J. Immunol.*, 136:4220-4225, 1986.
81. KLINGER, M.; ALEXIEWICZ, J. M.; LINKER-ISRAELI, M.; PITTS, T. O.; GACIONG, Z.; FADDA, G. Z. & MASSRY, S. G. — Effect of parathyroid hormone on human T cell activation. *Kidney Int.*, 37:1543-1551, 1990.
82. KRAUS, T.; NORONHA, I.; MANNER, M.; KLAR, E. & KUPPERS, P. — *Clinical Value of Cytokine Determination for Screening, Differentiation and Therapy Monitoring of Infectious and Noninfectious Complications After Orthotopic Liver Transplantation*. Abstracts from XIII International Congress of the Transplantation Society, San Francisco 19-24, 1990, p. 449.
83. KRÖNKE, M.; LEONARD, W. J.; DEPPER, J. M.; ARYA, S. K.; STAAL, F. W.; GALLO, R. C.; WALDMANN, T. A. & GREENE, W. C. — Cyclosporin A inhibits T-cell growth factor gene expression at the level of mRNA transcription. *Immunology*, 81:5214-5218, 1984.
84. KULL Jr., F. C. & CUATRECASAS, P. — Possible requirement of internalization in the mechanism of in vitro cytotoxicity in tumor necrosis serum. *Cancer Res.*, 41:4885-4889, 1981.
85. KULL Jr., F. C.; JACOBS, J. & CUATRECASAS, P. — Cellular receptor for ¹²⁵I-labeled tumor necrosis factor: specific binding, affinity labelling, and relationship to sensitivity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82:5756-5760, 1985.
86. KUNG, P. C.; GOLDSTEIN, G.; REINHERZ, E. L. & SCHLOSSMAN, S. F. — Monoclonal antibodies defining distinctive human T cell surface antigens. *Science*, 206:347-349, 1979.
87. KUNKEL, S. L.; SPENGLER, M.; MAY, M. A.; SPENGLER, R.; LARRICK, J. & REMICK, D. — Prostaglandin E2 regulates macrophage-derived tumor necrosis factor gene expression. *J. Biol. Chem.*, 263:5380-5384, 1988.
88. KURZ, P.; KÖHLER, H.; MEUER, S. C.; HÜTTEROTH, T. H. & MEYER zum BÜSCHENFELDE, K. H. — Impaired cellular immune responses in chronic renal failure: evidence for a T cell defect. *Kidney Int.*, 29:1209-1214, 1986.
89. LAGRUE, G.; XHENEUMONT, S.; BRANELLEC, A. & WEIL, B. — Lymphokines and nephrotic syndrome. *Lancet*, 1:271-272, 1975.
90. LAMPERI, S. & CAROZZI, S. — Interferons, peritoneal macrophages and peritonitis in CAPD patients. *Trans. Asaio*, 16:33a, 1987.
91. LAMPERI, S. & CAROZZI, S. — Suppressor resident peritoneal macrophages and peritonitis incidence in CAPD. *Nephron*, 44:219-225, 1986.
92. LANGHOFF, E.; HOFMANN, B.; ODUM, N.; LADEFOGED, J.; PLATZ, P.; RYDER, L. P. & SVEJGARRD, A. — Kinetic analysis of interleukin-2 (IL-2) production and expression of IL-2 receptors by uraemic and normal lymphocytes. *Scand J. Immunol.*, 25:29-36, 1987.
93. LARSEN, C. G.; ANDERSON, A. O.; OPPENHEIM, J. J. & MATSUSHIMA, K. — Production of interleukin-8 by human dermal fibroblasts and keratinocytes in response to interleukin-1 or tumour necrosis factor. *Immunology*, 68:31-36, 1989.
94. LASTER, S. M.; WOOD, J. G. & GOOSING, L. R. — Tumor necrosis factor can induce both apoptic and necrotic forms of cell lysis. *J. Immunol.*, 141:2629-2634, 1988.
95. LEONARD, W. J.; DEPPER, J. M.; CRABTREE, G. R.; RUDIKOFF, S.; PUMPHREY, J.; ROBB, R. J.; KRONKE, M.; SVETLIK, P. B.; PEFFER, N. J.; WALDMANN, T. A. & GREENE, W. C. — Molecular cloning and expression of cDNAs for the human interleukin-2 receptor. *Nature*, 311:626-631, 1984.
96. LESPIER-DEXTER, L. E.; GUERRA, C.; OJEDA, W. & MARTINEZ-MALDONADO, M. — Granulocyte adherence in uremia and hemodialysis. *Nephron*, 24:64-68, 1979.
97. LEVIN, M.; SMITH, C.; WALTERS, M. D. S. & GASCOINE, P. — Steroid-responsive nephrotic syndrome: a generalized disorder of membrane negative charge. *Lancet*, 2:239-242, 1985.
98. LI, H. L.; HANCOCK, W. W.; HOOKE, D. H.; DOWLING, J. P. & ATKINS, R. C. — Mononuclear cell activation and decreased renal function in IgA nephropatia with crescents. *Kidney Int.*, 37:1552-1556, 1990.
99. LINKER-ISRAELI, M.; BAKKE, A. C.; KITRIDOU, R. C.; GENDLER, S.; GILLIS, S. & HORWITZ, D. A. — Defective production of interleukin 1 and interleukin 2 in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *J. Immunol.*, 130:2651-2655, 1983.
100. LONNEMANN, G.; BINGEL, M.; KOCH, K. M.; SHALDON, S. & DINARELLO, C. A. — Plasma interleukin-1 activity in humans undergoing dialysis with regenerated cellulosic membranes. *Lymphokine Res.*, 6:63-70, 1987.
101. LONNEMANN, G.; KOCH, K. M.; SHALDON, S. & DINARELLO, C. A. — Studies on the ability of hemodialysis membranes to induce, bind and clear human interleukin 1. *J. Lab. Clin. Med.*, 112:76-86, 1988.

102. LOVETT, D. H.; RESCH, K. & GEMSA, D. — Interleukin 1 and the glomerular mesangium. II. Monokine stimulation of mesangial cell prostanoid secretion. *Am. J. Pathol.*, 129:543-551, 1987.
103. LOVETT, D. H.; MARTIN, M.; BURSTEN, S.; SZAMEL, M.; GEMSA, D. & RESCH, K. — Interleukin-1 and glomerular mesangium. III. IL-1-dependent stimulation of mesangial cell protein kinase activity. *Kidney Int.*, 34:26-35, 1988.
104. LOVETT, D. H. & STERZEL, R. B. — Cell culture approaches to the analysis of glomerular inflammation. *Kidney Int.*, 30:246-254, 1986.
105. LUGER, A.; KOVARIK, J.; STUMMVOLL, H. K.; URBANSKA, A. & LUGER, T. A. — Blood-membrane interaction in hemodialysis leads to increased cytokine production. *Kidney Int.*, 32:84-88, 1987.
106. MALKOVSKY, M.; LOVELAND, B.; NORTH, M.; ASHERSON, G. L.; GAO, L. WARD, P. & FIERS, W. — Recombinant interleukin-2 directly augments the cytotoxicity of human monocytes. *Nature*, 325:262-265, 1987.
107. MANDREOLLI, M.; BELTRANDI, E.; PASQUALI, S. & ZUCHELLI, A. — *Serum Levels of Soluble IL-2 Receptors in Nephrotic Patients*. Abstracts from the XIth International Congress of Nephrology, Tokyo, July 15-20, 1990, p. 395A.
108. MARTIN, M.; SCHWINZER, R.; SCHELLEKNESH, H. & RESCH, K. — Glomerular mesangial cells in local inflammation. Induction of the expression of MHC class II antigens by IFN-gamma. *J. Immunol.*, 142:1887-1894, 1989.
109. MASAMI, I.; SUZUKI, H.; YAMASHITA, N.; SUGIYAMA, E.; MARUYAMA, M.; SATO, M.; IWATA, M. & YANAO, S. — Beneficial effects of interleukin-2 on natural killer activity in lung cancer patients. *Anticancer Res.*, 4:375-378, 1984.
110. MATSUDA, T.; SUEMATSU, S.; KAWANO, M.; KISHIMOTO, M. — IL-6/BSF2 in normal and abnormal regulation of immune responses. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 557:466-477, 1989.
111. MATTHEWS, N. — Anti-tumour cytotoxin produced by human monocytes: studies on its mode of action. *Br. J. Cancer*, 48:405-410, 1983.
112. MAURY, C. P. J. & TEPPA, A. M. — Serum immunoreactive interleukin 1 in renal transplant recipients. Association of raised levels with graft rejection episodes. *Transplantation*, 45:143-147, 1988.
113. MCKENNA, R. M.; MacDONALD, C. & RUSH, D. N. — Tumor necrosis factor (TNF) in hemodialysis patients. *Kidney Int.*, 37(Abtract):310, 1990.
114. MCKENNA, R. M.; RUSH, D. N.; LEGARE, P. B. & JEFFERY, J. R. — Interleukin 2, interferon, and lymphotoxin in renal transplant recipients. *Transplantation*, 45:76-81, 1988.
115. MEUER, S. C.; HAUER, M.; KURY, P.; MEYER zum BÜSCHENFELDE, K. H. & KÖHLER, H. — Selective blockade of the antigen receptor-mediated pathway of T cell activation in patients with impaired primary immune responses. *J. Clin. Invest.*, 80:743-749, 1987.
116. MICHIE, H. R.; MANOGUE, K. R.; SPRIGGS, D. R.; REVHAUG, A.; O'DWYER, S.; DINARELLO, C. A.; CERAMI, A.; WOLFF, S. M. & WILMORE, D. W. — Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N. Engl. J. Med.*, 318:1483-1486, 1988.
117. MINGARI, M. C.; GEROSA, F.; CARRA, G.; ACCOLLA, R. S.; MORETTA, A.; ZUBLER, R. H.; WALDMANN, T. A. & MORETTA, L. — Human interleukin-2 promotes proliferation of activated B cells via surface receptors similar to those of activated T cells. *Nature*, 312:641-646, 1984.
118. MIYAWAKI, T.; YACHIE, A.; OHZEKI, S.; NAGAO-KI, T. & TANIGUCHI, N. — Cyclosporin A does not prevent expression of Tac antigen, a probable TCGF receptor molecule, on mitogen-stimulated human T cells. *J. Immunol.*, 130:2737-2742, 1983.
119. MIZEL, S. B.; DAYER, J. M.; KRANE, S. M. & MergenHAGEN, S. E. — Stimulation of rheumatoid synovial cell collagenase and prostaglandin production by partially purified lymphocyte-activating factor (interleukin 1). *Immunology*, 78:2474-2477, 1981.
120. MORGAN, D. A.; RUSCETTI, F. W. & GALLO, R. — Selective in vitro growth of T-lymphocytes from normal human bone marrows. *Science*, 193:1007-1008, 1976.
121. MORIKAWA, K.; KUBAGAWA, H.; SUZUKI, T. & COOPER, M. D. — Recombinant interferon-alpha, -beta, and gamma enhance the proliferative response of human B cells. *J. Immunol.*, 139:761-766, 1987.
122. NORONHA, I. L. — *Cytokines and their Receptors in Immunosuppressed Patients*. Tese de doutorado apresentada na Universidade de Heidelberg, Alemanha Ocidental, 1990.
123. NORONHA, I. L.; DANIEL, V.; RAMBAUSEK, M.; POMER, S.; WALDHERR, R. & OPELZ, G. — Soluble interleukin-2 receptor and tumour necrosis factor plasma levels in renal allograft recipients. *Transplant. Proc.*, 22:1859-1860, 1990.
124. OPPENHEIM, J. J.; KOVACS, E. J.; MATSUSHIMA, K. & DURUM, S. K. — There is more than one interleukin 1. *Immunol. Today*, 7:45-56, 1986.
125. PALACIOS, R. — Cyclosporin A inhibits antigen and lectin-induced but not constitutive production of interleukin 3. *Eur. J. Immunol.*, 15:204-206, 1985.
126. PETERSEN, J.; YE, I.; KANG, M. S. & CAJIAS, J. — Increased tumor necrosis factor levels following cuprophane hemodialysis. *Kidney Int.*, 37(abstract):315, 1990.
127. PLAßMANN, G. S.; STOCKENHUBER, F. & BALCKE, P. — Serum interleukin 2 activity in renal graft recipients. *Transplant. Proc.*, 20:387-389, 1988.
128. POBER, J. S.; GIMBRONE Jr., M. A.; LAPIERRE, L. A.; MENDRICK, D. L.; FIERS, W.; ROTHLEIN, R. & SPRINGER, T. A. — Overlapping patterns of activation of human endothelial cells by interleukin 1, tumor necrosis factor and immune interferon. *J. Immunol.*, 137:1893-1896, 1986.
129. RADEKE, H. H.; MEIER, B.; TOPLEY, N.; FLÖGE, J.; HABERMEHL, G. G. & RESCH, K. — Interleukin 1 alpha and tumor necrosis factor-alpha induce oxygen radical production in mesangial cells. *Kidney Int.*, 37:767-775, 1990.
130. RASKOVA, J.; GHOBRIAL, I.; SHEA, S. M.; EBERT, E. C.; EISINGER, R. P. & RASKA Jr., K. — T cells in patients undergoing chronic hemodialysis: mitogenic response, suppressor activity, and interleukin 2 production and receptor generation. *Diagn. Immunol.*, 4:209-216, 1986.
131. RAYNER, A. A.; GRIMM, E. A.; LOTZE, M. T.; CHU, E. W. & ROSENBERG, S. A. — Lymphokine-activated killer (LAK) cells. Analysis of factor relevant to the immunotherapy of human cancer. *Cancer*, 55:1327-1333, 1985.
132. REED, J. C.; ABIDI, A. H.; ALPERS, J. D.; HOOVER, R. G.; ROBB, R. J. & NOWELL, P. C. — Effect of Cyclosporin A and dexamethasone on interleukin 2 receptor gene expression. *J. Immunol.*, 137:150-154, 1986.

133. REEM, G. H.; COOK, L. A. & VILCEK, J. — Gamma interferon synthesis by human thymocytes and T lymphocytes inhibited by cyclosporin A. *Science*, 221:63-65, 1983.
134. REINHERZ, E. L.; MEUER, S. C. & SCHLOSSMAN, S. F. — The human T cell receptor: analysis with cytotoxic T cell clones. *Immunol. Rev.*, 74:83-112, 1983.
135. ROBB, R. J.; MUNCK, A. & SMITH, K. A. — T cell growth factor receptors. *J. Exp. Med.*, 154:1455-1474, 1981.
136. ROBB, R. J. & GREENE, W. C. — Direct demonstration of the identity of T cell growth factor binding protein and the Tac antigen. *J. Exp. Med.*, 158:1332-1337, 1983.
137. ROBB, R. J.; GREENE, W. C. & RUSK, C. M. — Low and high affinity cellular receptors for interleukin 2. Implications for the levels of Tac antigen. *J. Exp. Med.*, 160:1126-1146, 1984.
138. ROBB, R. J. & KUTNY, R. M. — Structure function relationships for the IL-2-receptor system. IV. Analysis of the sequence and ligand-binding properties of soluble Tac protein. *J. Immunol.*, 139:855-862, 1987.
139. ROSA, F. & FELLOUS, M. — The effect of gamma-interferon on MHC antigens. *Immunol. Today*, 5:261-262, 1984.
140. ROSENBERG, S. A. & MULE, J. J. — Immunotherapy of cancer with lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2. *Surgery*, 98:437-444, 1985.
141. ROSENBERG, S. A.; MULE, J. J.; SPIESS, P. J.; REICHERT, C. M. & SCHWARZ, S. L. — Regression of established pulmonary metastases and subcutaneous tumor mediated by the systemic administration of high-dose recombinant interleukin 2. *J. Exp. Med.*, 161:1169-1188, 1985.
142. ROUZER, C. A. & CERAMI, A. — Hypertriglyceridemia associated with Trypanosoma brucei infection in rabbits: role of defective triglyceride removal. *Mol. Biochem. Parasitol.*, 2:31-38, 1980.
143. RUBIN, L. A.; JAY, G. & NELSON, D. L. — The released interleukin 2 receptor binds interleukin 2 efficiently. *J. Immunol.*, 137:3841-3844, 1986.
144. RUBIN, L. A.; KURMAN, C. C.; FRITZ, M. E.; BIDDSON, W. E.; BOUTIN, B.; YARCHOAN, R. & NELSON, D. L. — Soluble interleukin 2 receptors are released from activated human lymphoid cells in vitro. *J. Immunol.*, 135:3172-3177, 1985.
145. SATO, N.; GOTO, T.; HARANAKA, K.; SATOMI, N.; NARIUCHI, H.; HIRANO, Y. M. & SAWASAKI, Y. — Actions of tumor necrosis factor on cultured vascular endothelial cells: morphologic modulation, growth inhibition, and cytotoxicity. *JNCI*, 76:1113-1121, 1986.
146. SCHENA, F. P.; MATROLITTI, G.; JIRILLO, E.; MUNNO, I.; PELLEGRINO, N.; FRACASSO, A. R. & AVENTAGGIATO, L. — Increased production of interleukin-2 and IL-2 receptor in primary IgA nephropathy. *Kidney Int.*, 35:875-879, 1989.
147. SCHINDLER, R.; LONNEMANN, G.; SHALDON, S.; KOCH, K. M. & DINARELLO, C. A. — Transcription, not synthesis, of interleukin-1 and tumor necrosis factor by complement. *Kidney Int.*, 37:85-93, 1990.
148. SCHMID, D. A.; HORNUNG, R.; McGRATH, K. M.; PAUL, N. & RUDDLE, N. H. — Target cell DNA fragmentation is mediated by lymphotoxin and tumor necrosis factor. *Lymphokine Res.*, 6:195-199, 1987.
149. SCHWARZ, A.; KUNZENDORF, U.; WALZ, G.; JOSEMOVIC-ALASEVIC, A. & OFFERMANN, G. — Soluble interleukin-2 receptor (IL-2R) serum concentrations in endstage renal failure. *Kidney Int.*, 35(abstract):263, 1989.
150. SHALHOUB, R. J. — Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet*, 2:556-560, 1974.
151. SIEFF, C. A.; NIEMEYER, C. M.; MENTZER, S. J. & FALLER, D. V. — Interleukin-1, tumor necrosis factor, and the production of colony-stimulating factors by cultured mesenchymal cells. *Blood*, 72:1316-1323, 1988.
152. SIEGEL, D. L.; FOX, I.; DAFOE, D. C.; POWER, M.; ASPLUND, M.; ZELLERS, L.; BARKER, C. F. & PRYSTOWSKY, M. B. — Discriminating rejection from CMV infection in renal allograft recipients using flow cytometry. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 51:157-171, 1989.
153. SIMPSON, M. A.; MADRAS, P. N.; CORNABY, A. J.; ETIENNE, T.; DEMPSEY, R. A.; CLOWES, G. H. A. & MONACO, A. P. — Sequential determinations of urinary cytology and plasma and urinary lymphokines in the management of renal allograft recipients. *Transplantation*, 47:218-228, 1989.
154. SMITH, K. A. & CANTRELL, D. A. — Interleukin 2 regulates its own receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82:864-868, 1985.
155. SNYDER, D. S. & UNANUE, E. R. — Corticosteroids inhibit murine macrophage Ia expression and interleukin-1 production. *J. Immunol.*, 129:1803-1805, 1982.
156. SOBEL, A. T.; BRANELLEC, A. I.; BLANC, C. J. & LAGRUE, G. A. — Physicochemical characterization of a vascular permeability, produced by con A stimulated human lymphocytes. *J. Immunol.*, 119:1230-1234, 1977.
157. SOULILLOU, J. P.; Le MAUFF, B.; OLIVE, D.; DELAAGE, M.; PEYRONNET, P.; HOURMANT, M.; MAWAS, C.; HIRN, M. & JACQUES, Y. — Prevention of rejection of kidney transplants by monoclonal antibody directed against interleukin 2. *Lancet*, 1:1339-1342, 1987.
158. SPIES, T.; MORTON, C. C.; NEDOSPASOV, S. A.; FIERS, W.; PIOUS, D. & STROMINGER, J. L. — Genes for the tumor necrosis factor alpha and beta are linked to the human major histocompatibility complex. *Immunology*, 83:8699-8702, 1986.
159. STEINER, G.; ZLAABINGER, G.; KARAMEHIC, J.; WOLOSZCZUK, W. & KOVARIK, J. — Interferon-gamma, Neopterin and Interleukin-2 Receptor Levels in the Serum of Kidney Allograft Recipients. IV Congress of the European Society for Organ Transplantation, Barcelona, Book of Abstracts, 1989, p. 311.
160. STEVENS, H. P. J. D.; van der KWAST, T.; BUURMAN, W.; van der MEIDE, P. & JONKER, M. — Synergistic Immunosuppressive Effects of Monoclonal Antibodies Specific for Interferon Gamma and Tumor Necrosis Factor Alpha. IV Congress of the European Society for Organ Transplantation, Barcelona, Book of Abstracts, 1989, p. 34.
161. TANAKA, J.; SATO, T.; JONES, R. T.; TRUMP, B. F. & COWLEY, R. A. — The pathophysiology of septic shock: responses to different doses of live Escherichia coli injection in rats. *Adv. Shock Res.*, 9:101-114, 1983.

162. TOMOSUGI, N. I.; SACHMAN, S. J.; HAY, H.; PUSEY, C. D.; EVANS, D. J.; SHAW, A. & REES, A. J. — Modulation of antibody-mediated glomerular injury in vivo by bacterial lipopolysaccharide, tumor necrosis factor, and IL-1. *J. Immunol.*, 142:3083-3090, 1989.
163. TORBOHM, I.; BERGER, B.; SCHÖNERMARK, M.; van KEMPIS, J.; ROTHER, K. & HÄNSCH, G. M. — Modulation of collagen synthesis in human glomerular epithelial cells by interleukin 1. *Clin. Exp. Immunol.*, 75:427-431, 1989.
164. TOSATO, G. & JONES, K. D. — Interleukin-1 induces interleukin-6 production in peripheral blood monocytes. *Blood*, 75:1305-1310, 1990.
165. TRINCHIERI, G. & PERUSSIA, B. — Immune interferon: a pleiotropic lymphokine with multiple effects. *Immunol. Today*, 6:131-136, 1985.
166. TSUDO, M.; UCHIYAMA, T. & UCHINO, H. — Expression of Tac antigen on activated normal human B cells. *J. Exp. Med.*, 160:612-617, 1984.
167. TSUJIMOTO, M.; YIP, Y. K. & VILCEK, J. — Tumor necrosis factor: specific binding and internalization in sensitive and resistant cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82:7626-7630, 1985.
168. TSUJIMOTO, M.; YOKOTA, S.; VILCEK, J. & WEISSMAN, G. — Tumor necrosis factor provokes superoxide anion generation from neutrophils. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 137:1094-1100, 1986.
169. TZANNO-MARTINS, C.; TANJI, M. M.; FIANGA TANJI, M.; AZEVEDO, L. S.; DUARTE, A. J. F.; SABBAGA, E. & MARCONDES, M. — Avaliação do efeito imunossupressor do alumínio sobre a resposta linfoproliferativa in vitro. V Reunião Anual da Federação da Sociedade de Biologia Experimental. São Paulo, 24-28 de agosto, 1990.
170. UCHIYAMA, T.; BRODER, S. & WALDMANN, T. A. — A monoclonal antibody (anti-Tac) reactive with activated and functionally mature human T cells. I. Production of anti-Tac monoclonal antibody than distribution of Tac (+) cells. *J. Immunol.*, 126:1393-1397, 1981a.
171. UCHIYAMA, T.; NELSON, D. L.; FLEISHER, T. A. & WALDMANN, T. A. — A monoclonal antibody (anti-Tac) reactive with activated and functionally mature human T cells. II. Expression of Tac antigen on activated cytotoxic killer T cells, suppressor cells, and on one of two types of helper T cells. *J. Immunol.*, 126:1398-1403, 1981b.
172. ULICH, T. R.; GUO, K. & CASTILLO, J. — Endotoxin-induced cytokine gene expression in vivo. I. Expression of tumor necrosis factor mRNA in visceral organs under physiologic conditions and during endotoxemia. *Am. J. Pathol.*, 134:11-14, 1989.
173. VALITUTTI, S.; CARBONE, A.; CASTELLINO, F.; MAGGIANO, N.; RICCI, R.; LAROCCA, L. M. & MUSIANI, P. — The expression of functional IL-2 receptor on activated macrophages depends on the stimulus applied. *Immunology*, 67:44-50, 1989.
174. van der POLL, T.; BÖLLER, H. R.; ten CATE, H.; WORTEL, C. H.; BAUER, K. A.; van DEVENTER, S. J. H.; HACK, C. E.; SAUERWEIN, H. P.; ROSENBERG, R. D. & ten CATEN, J. W. — Activation of coagulation after administration of tumor necrosis factor to normal subjects. *N. Engl. J. Med.*, 322:1622-1627, 1990.
175. van OERS, M. H. J.; van der HEYDEN, A. A. P. A. M. & AARDEN, L. A. — Interleukin 6 (IL-6) in serum and urine of renal transplant recipients. *Clin. Exp. Immunol.*, 71:314-319, 1988.
176. von WILLEBRAND, E.; PETERSSON, E.; AHO-NEN, J. & HAVRY, P. — CMV infection, class II antigen expression and human kidney allograft rejection. *Transplantation*, 42:364-367, 1986.
177. ROSENBERG, R. D. & ten CATE, J. W. — Activation of coagulation after administration of tumor necrosis factor to normal subjects. *N. Engl. J. Med.*, 322:1622-1627, 1990.
178. WAAGE, A. — Production and clearance of tumor necrosis factor in rats exposed to endotoxin and dexamethasone. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 45:348-355, 1987.
179. WALZ, G.; JOSIMOVIC-ALASEVIC, O.; PREUSCHOFF, L.; SCHWARZ, A.; KELLER, F.; OFFERMANN, G.; DIAMANTSTEIN, T. & DISTLER, A. — Soluble interleukin-2 receptor and tissue polypeptide antigen serum concentrations in end-stage renal failure. *Nephron*, 56:157-161, 1990.
180. WEIGENT, D. A.; STANTON, G. J. & JOHNSON, H. M. — Recombinant gamma interferon enhances natural killer cell activity similar to natural gamma interferon. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 111:525-529, 1983b.
181. WEIMAR, W.; RUIJVEN, C. M.; GREERLINGS, W.; LAMEIJER, L. D. F.; BEIJNEN, A. B. & JEEKEL, J. — Gamma interferon production capacity after renal transplantation. *Transplant. Proc.*, 15:421-423, 1983.
182. WELTE, K.; ANDREEFF, M.; PLATZER, E.; HOLLOWAY, K.; RUBIN, B. Y.; MOORE, M. A. S. & MERTELSMANN, R. — Interleukin 2 regulates the expression of Tac antigen on peripheral blood T lymphocytes. *J. Exp. Med.*, 160:1390-1403, 1984.
183. WERBER, H. I.; EMANCIPATOR, S. N.; TYKOCINSKI, M. L. & SEDOR, J. R. — The interleukin 1 gene is expressed by rat glomerular mesangial cells and is augmented in immune complex glomerulonephritis. *J. Immunol.*, 138:3207-3212, 1987.
184. WILKINSON, A. H.; WILLIAMS, D. G.; GILLESPIE, C. & HARTLEY, B. — Nephrotic syndrome increases proteinuria and reduces anionic sites on the glomerular basement membrane in vivo in NZW rabbits. *Kidney Int.*, 29(abstract):295, 1986.
185. YORIOKA, N.; KANAHARA, K.; ODA, H.; JOARDER, Z. H.; HIRABAYASHI, A.; OKUSHIN, S.; USUI, K.; TOYOTA, T. & YAMAKIDO, M. — *Serum Soluble Interleukin 2 Receptor Behavior in Glomerulonephritis*. Abstracts from the XIth International Congress of Nephrology, Tokyo, July, 15-20, 1990, p. 96A.
186. YOSHIMURA, N. & KAHAN, B. D. — Pharmacodynamic assessment of the in vivo cyclosporine effect on interleukin 2 production by lymphocytes in kidney transplant recipients. *Transplantation*, 40:661-666, 1985.
187. ZANKER, B.; WALZ, G.; WIEDER, K. J. & STROM, T. B. — Evidence that glucocorticosteroids block expression of the human interleukin-6 gene by accessory cells. *Transplantation*, 49:183-185, 1990.
188. ZIMMERMAN, S. W. — Increased urinary protein excretion in the rat produced by serum from a patient with recurrent focal glomerular sclerosis after renal transplantation. *Clin. Nephrol.*, 22:32-38, 1984.

MEDIDA DA FILTRAÇÃO GLOMERULAR PELA TÉCNICA DE ^{51}Cr -EDTA

Jorge Luiz Gross
Mirela Jobim de Azevedo
Rogério Friedman
Sandra Silveiro
Miriam Pocis



INTRODUÇÃO

A medida exata da filtração glomerular (FG) é importante no diagnóstico precoce de dano renal em determinadas doenças renais e é também um parâmetro muito útil no acompanhamento de pacientes portadores de alguma doença renal ou de pacientes transplantados. Além disto, serve de base para o cálculo de doses de drogas excretadas pelos rins e potencialmente nefrotóxicas.

As medidas da uréia plasmática, creatinina plasmática e da depuração plasmática da creatinina endógena são os métodos mais amplamente utilizados para avaliar a FG. No entanto, apresentam uma série de desvantagens que limitam o seu uso³.

A uréia, o principal produto final do metabolismo nitrogenado, é excretada pelos rins e os seus níveis plasmáticos refletem a FG. A fidedignidade da medida da uréia plasmática em estimar a FG é de 30 a 50% e é necessário que duas determinações de uréia sejam diferentes de 55% para que indique uma mudança significativa da função renal. O valor diagnóstico da uréia plasmática, ou seja, a capacidade de detectar diminuição de função renal em um determinado indivíduo, é relativamente baixo, pois os valores devem ser 270% maiores do que a média normal para a idade. Alguns fatores, no entanto, podem modificar os níveis de uréia plasmática independentemente da FG. Assim, uma dieta rica em proteínas e um aumento do catabo-

lismo nitrogenado como o que ocorre na doença febril, com o uso de glicocorticóides e na absorção de sangue do trato gastrintestinal, determinam um aumento significativo da uréia plasmática. A diminuição do fluxo urinário, observada na desidratação, também causa um aumento da uréia plasmática devido à elevação da reabsorção de uréia pelos túbulos distais e coletores³.

A creatinina é o produto final do metabolismo da creatina no músculo e na maioria das vezes é excretada exclusivamente por via renal. Embora seja mais fidedigna do que a uréia para estimar a FG (25 a 35%), os seus níveis plasmáticos também não guardam uma relação linear com a FG. Os níveis plasmáticos de creatinina são afetados pela quantidade de massa muscular e pelo grau de catabolismo³.

A depuração da creatinina endógena foi idealizada com o objetivo de ser uma forma mais precisa de avaliar a FG e é o método mais amplamente utilizado. O termo depuração renal ("clearance") foi introduzido em 1921, por Van Slyke e cols., e é definido como o volume de plasma necessário para fornecer uma certa quantidade de substância excretada na urina na unidade de tempo. Qualquer substância excretada pelos rins tem um valor de depuração. Para que isto represente a FG é necessário que a substância seja livremente filtrada pelo glomérulo e não seja secretada ou reabsorvida pelos túbulos. A depuração de uma substância é calculada pela fórmula clássica de Möller, McIntosh e Van Slyke, formulada em 1929¹².

$$FG = \frac{U \times V}{P}$$

onde: U = concentração urinária da substância
 V = volume de urina em mL/min
 P = concentração plasmática da substância

Diversos estudos têm demonstrado que a depuração da creatinina endógena (DCE) é um método não apropriado para avaliar a FG, pois não guarda boa correlação com os métodos-padrão como a depuração da inulina^{4, 9}. O erro da estimativa da FG pela depuração da creatinina endógena pode chegar a 55% quando comparada com a depuração da inulina³. Em pacientes proteinúricos ou com doenças glomerulares a DCE pode superestimar a FG em até 100%⁴. As causas desta imperfeição dependem fundamentalmente de três fatores: coleta de urina de 24 horas, alterações na excreção renal de creatinina e interferências nas dosagens de creatinina. A coleta de urina de 24 horas ou de tempos definidos é freqüentemente falha, sendo muitas vezes necessário que o paciente hospitalizado realize duas a três tentativas antes de se obter uma coleta completa de urina de 24 horas³. A integralidade da coleta em pacientes ambulatoriais é sempre suspeita. Em pacientes com glomerulopatias pode ocorrer uma secreção tubular de creatinina que é ainda mais significativa em pacientes proteinúricos. Salicilatos, cimetidina e trimetoprim reduzem a secreção tubular de creatinina elevando falsamente os níveis séricos⁹. Os métodos de medida da creatinina são outro fator de erro, pois podem identificar outros cromógenos não-relacionados à creatinina. A glicose, a acetona, a bilirrubina e algumas drogas como a rifampicina podem elevar espuriamente as concentrações de creatinina⁹. A análise de 68 medidas de FG em pacientes diabéticos através da técnica do ⁵¹Cr-EDTA mostrou uma correlação de apenas 0,4 (coeficiente de correlação de Spearman) com a medida concomitante da DCE. Quando a correlação foi feita com a DCE estimada através da fórmula de Cockcroft e Gault⁷ e com a medida de creatinina sérica os valores foram de 0,74 e 0,82, respectivamente⁸. Estes dados reforçam a idéia de que a DCE é um método inadequado para a avaliação da FG, especialmente no *Diabetes mellitus*.

O teste-padrão para a avaliação da FG é a medida da depuração da inulina, pois esta substância é livremente filtrada pelos glomérulos e sua excreção não é modificada por qualquer função tubular. No entanto, devido ao fato de que a droga necessita ser infundida durante um determinado período, que a análise química

da inulina é trabalhosa e que pode sofrer a interferência da glicose, este método nunca entrou na rotina para a avaliação da FG³.

A introdução de substâncias radioativas com as mesmas propriedades da inulina e da técnica de injeção única facilitou enormemente a medida da FG. Este método consiste basicamente na análise da taxa de desaparecimento da substância radioativa após uma única injeção intravenosa. Uma grande vantagem é que obvia a coleta de urina. Para que uma substância possa ser utilizada para medir a depuração sem coleta de urina é necessário que, além das características descritas anteriormente para a inulina (livremente filtrada e excreção não modificada pelos túbulos), não seja metabolizada, não tenha outra via de excreção além dos rins e que não se ligue às proteínas plasmáticas. O ⁵¹Cr-EDTA e o ¹²⁵I iotalamato de sódio e, provavelmente, o ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) preenchem estes pré-requisitos e são as substâncias de escolha para o uso rotineiro¹. O emprego de ⁵¹Cr-EDTA recebeu ampla aceitação e o seu uso se generalizou, sendo considerado por alguns, atualmente, como o teste padrão para a medida da FG¹⁰.

O objetivo do presente trabalho é descrever a técnica de medida da FG com a técnica de injeção única de ⁵¹Cr-EDTA e analisar os resultados obtidos em indivíduos normais de ambos os sexos e diferentes faixas etárias.

TÉCNICA DE MEDIDA DA FILTRAÇÃO GLOMERULAR

A medida da FG pela técnica da injeção única de ⁵¹Cr-EDTA foi feita de acordo com a técnica descrita por Chantler e Barratt⁵.

Uma quantidade conhecida de ⁵¹Cr-EDTA é injetada por via venosa. São colhidas amostras de sangue venoso a determinados intervalos de tempo, durante 4 horas, permitindo construir uma curva de desaparecimento da substância do plasma. Esta curva apresenta um componente inicial rápido (a) e um componente lento (b), mais tardio. Para fins de cálculo da FG pode-se utilizar apenas o componente lento que se inicia, na maioria dos indivíduos, 120 minutos após a injeção do radiofármaco.

A radioatividade das amostras de plasma e de uma solução-padrão é medida em um contador gama de poço (Ames, modelo Gammacord II). Cada tubo é contado por 10 minutos, anotando-se o resultado em contagens por minuto (cpm). Os valores em cpm das amostras de plasma são convertidos em logaritmos naturais (base e) e jogados contra o tempo (em minutos) decorrido da injeção. O conjunto de pontos daí resultan-

te permite calcular uma reta através de regressão linear. Com base na regressão linear, estima-se o valor teórico da concentração plasmática do $^{51}\text{Cr-EDTA}$ no tempo zero e no $t_{(1/2)}$ (metade do período da fase lenta da excreção da substância). Com estes dados, mais o valor em cpm da solução-padrão, a diluição utilizada para a solução-padrão, o volume injetado, o peso e a altura do paciente, calcula-se a filtração glomerular corrigida para $1,73\text{m}^2$ de superfície corporal. Em pacientes com diminuição significativa da função renal ($\text{FG} < 20\text{mL/min}$) ou edemaciados, as amostras de sangue devem ser colhidas a intervalos de 3, 6, 9 e 12 horas, pois nestes casos o equilíbrio de distribuição do radiofármaco ocorre mais lentamente.

MODELO MATEMÁTICO

A regressão linear objetiva estimar a reta que melhor se ajusta aos pontos experimentais, originando uma equação do tipo $y = a + bx$, onde x representa o tempo em minutos decorrido da injeção à coleta e y o valor em cpm convertido para logaritmo natural (\ln). O cálculo dos coeficientes a e b é feito com base nas seguintes fórmulas:

$$a = \bar{y} - b\bar{x}$$

$$b = \frac{E(yx) - n(\bar{x})(\bar{y})}{E(x)^2 - n(\bar{x})^2}$$

Obtidos estes dois coeficientes podem-se calcular o $t_{(1/2)}$ da reta e a concentração teórica no tempo zero (Co):

$$t_{(1/2)} = \frac{\ln(0,5)}{b} \quad \text{e} \quad \text{Co} = e^a$$

Estes dados permitem calcular o volume teórico de distribuição do $^{51}\text{Cr-EDTA}$ (VD) e finalmente a filtração glomerular (FG):

$$\text{VD} = \text{cpm do padrão} \times \text{fator de diluição do padrão} \times \text{volume injetado}$$

$$\text{Co} \times 1.000 \quad \text{e}$$

$$\text{FG} = \frac{\text{VD} \times 0,693 \times 0,87 \times 1.000}{t_{(1/2)}}$$

Corrige-se então a FG para a superfície corporal de $1,73\text{m}^2$. Os cálculos são feitos em microcomputador ou em calculadora programável, conforme programas específicos.

PREPARO DAS SOLUÇÕES

Solução a ser injetada

Dissolve-se 100mg de ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) em 100mL de água bidestilada. Adiciona-se 1mL de ácido benzílico. Nesta solução dilui-se 55,5MBq de $^{51}\text{Cr-EDTA}$ (Instituto de Pesquisas Energéticas Nucleares, São Paulo, Brasil). Obtém-se então uma solução com 5,55MBq/10mL, que é então filtrada em filtros Milipore de $0,22\mu\text{m}$, diretamente, em frascos esterilizados, sendo conservada a 4°C até o momento da sua utilização.

Solução-padrão

Dilui-se 2mL da solução de $^{51}\text{Cr-EDTA}$ em 498mL de água, de forma a se obter uma diluição 1:250.

ROTEIRO UTILIZADO PARA A MEDIDA DA FG

1. Coleta-se 10mL de sangue venoso em tubo heparinizado (amostra basal).
2. Na mesma veia injeta-se exatamente 10mL da solução de $^{51}\text{Cr-EDTA}$. A injeção deve ser rápida, porém cuidadosa, evitando-se qualquer extravasamento. Completada a injeção, aspira-se e reinjeta-se 5mL de sangue do indivíduo, sem remover a agulha. Anota-se o horário exato da injeção.
3. Coleta-se três amostras de 10mL de sangue venoso, em tubos heparinizados, iniciando-se 120 minutos após a injeção e mantendo-se aproximadamente 60 minutos de intervalo entre cada uma das coletas. Anota-se o horário exato de cada coleta.
4. As amostras são centrifugadas a 3.000rpm por 5 minutos e separa-se o plasma em alíquotas duplas de 2mL cada uma, em tubos de polietileno, usando uma pipeta automática de $500\mu\text{L}$ e pipetando-se sempre na seguinte ordem: basal, amostra 3, amostra 2, amostra 1. Com a mesma ponteira separam-se alíquotas de 2mL da solução-padrão em tubos de polietileno.
5. Conta-se a radioatividade de cada tubo por 10 minutos em contador de poço.
6. Calcula-se a FG.

RESULTADOS

A medida da FG pela técnica da injeção única endovenosa de $^{51}\text{Cr-EDTA}$ foi realizada em 76 voluntários normais, de ambos os sexos, com peso normal (índice de massa $< 30\text{kg/m}^2$) e com idades de 20 a 60 anos. Os indivíduos en-

contravam-se em bom estado de saúde e não faziam uso de qualquer medicamento. O procedimento foi realizado sempre pela manhã, em jejum.

Em quatro indivíduos foram realizadas quatro medidas de FG, em ocasiões separadas, dentro de um período de seis meses. Calculou-se, então, o coeficiente de variação intra-individual médio do método, que foi de 12%.

De uma maneira geral, os valores de FG têm uma distribuição normal ou gaussiana. Desta maneira, podem ser utilizados testes paramétricos, para análise estatística, e estabelecimento da faixa de normalidade, utilizando a média \pm 2 desvios-padrão.

Os indivíduos foram inicialmente divididos de acordo com o sexo e a intervalos de tempo de 10 anos (Tabela 2.1 e Fig. 2.1). Os resultados

Tabela 2.1 — Valores de filtração glomerular (mL/min/1,73m²) pela técnica de injeção única de ⁵¹Cr-EDTA de acordo com sexo e idade (anos).

Idade	20-30	31-40	41-50	51-60
Sexo				
Masc.	114,8 \pm 11,1 (10)	123,4 \pm 12,3 (6)	113,9 \pm 15,6 (8)	109,7 \pm 16,9 (9)
Fem.	115,8 \pm 14,0 (8)	114,7 \pm 11,0 (9)	101,5 \pm 15,8 (12)	98,3 \pm 15,5 (14)

() Número de indivíduos estudados.

Os resultados são expressos como média \pm desvio-padrão.

foram então analisados por análise de variância (ANOVA) com duas entradas: sexo e idade. A partir da observação de que sexo e idade atuam independentemente sobre a FG, não interagindo entre si, o efeito isolado da idade sobre a FG foi analisado por ANOVA a uma entrada. As diferenças entre as faixas etárias foram identificadas por teste de comparações múltiplas (Student-Newman-Keuls), permitindo identificar-se dois subgrupos heterogêneos entre si: grupo 1 — indivíduos dos 20 aos 40 anos; e grupo 2 — indivíduos dos 40 aos 60 anos. A diferença entre os valores de FG de homens e mulheres foi significativa pelo teste F para o sexo na própria análise de variância a dois fatores. O nível de significância adotado foi de 5%.

Consideradas globalmente, as mulheres apresentam valores de FG menores (105,9 \pm 16mL/min/1,73m²) do que os homens (114,8 \pm 14,3mL/min/1,73m²). Entretanto, esta diferença mostra uma tendência a aumentar após os 30 anos de idade, embora não seja significativo pelo teste F para interação na análise de variância a dois fatores.

Em relação à idade, observou-se que há uma diminuição da FG a partir dos 40 anos em homens e mulheres, em média da ordem de 7,5mL/min/1,73m² por década.

Com base nestes dados, os seguintes valores de FG podem ser adotados como referência da normalidade (Tabela 2.2).

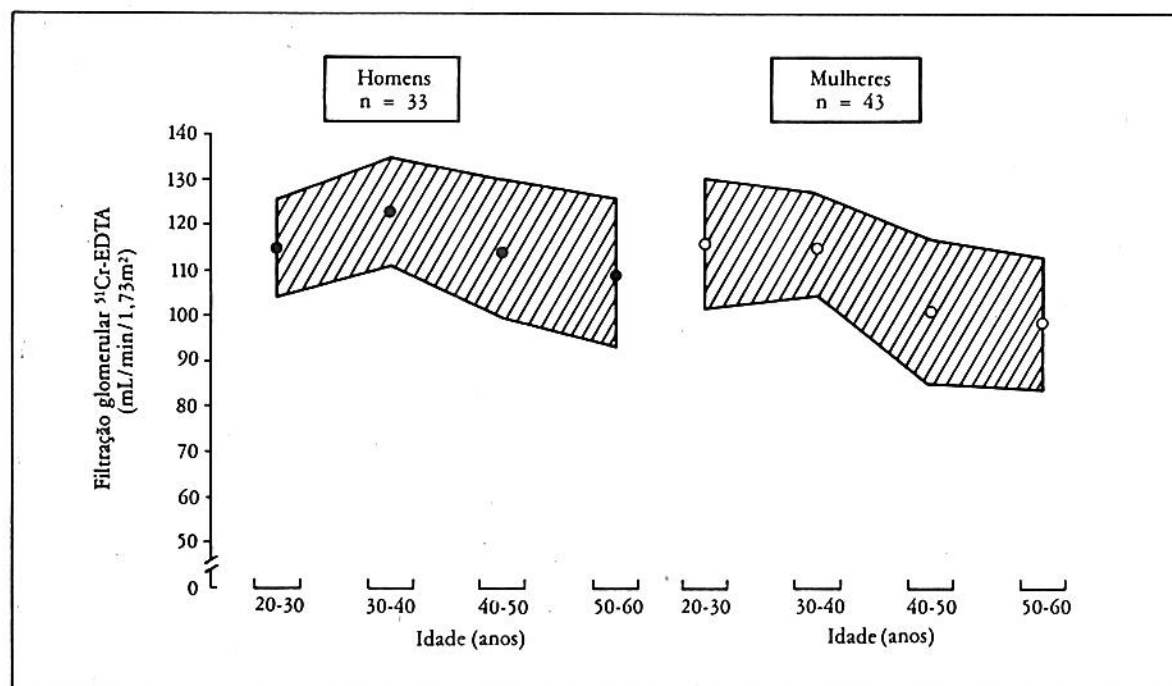


Figura 2.1 — Distribuição dos valores normais de filtração glomerular em homens e mulheres de diferentes faixas etárias.

Tabela 2.2 — Valores normais de filtração glomerular pela técnica de injeção única de $^{51}\text{Cr-EDTA}$.

Homens	20-40 anos = $118,0 \pm 12,0\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$
	40-60 anos = $111,7 \pm 16,0\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$
Mulheres	20-40 anos = $115,2 \pm 12,1\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$
	40-60 anos = $99,8 \pm 15,4\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$

Os resultados são expressos como média \pm desvio-padrão.

COMENTÁRIOS

Os resultados da medida de FG através da técnica do $^{51}\text{Cr-EDTA}$ de indivíduos normais apresentados mostram que o método utilizado é adequado, pois são semelhantes aos dados relatados na literatura. Granerus e Aurell¹⁰ analisaram os resultados da medida de FG pela técnica do $^{51}\text{Cr-EDTA}$ e inulina compilados de oito diferentes trabalhos que incluíam um total de 503 indivíduos (358 homens e 145 mulheres) dos 17 aos 75 anos de idade. Os limites da normalidade descritos de $105 \pm 13\text{mL}/\text{min}$ para os 30 anos, $98 \pm 11\text{mL}/\text{min}$ para os 50 anos são praticamente idênticos aos apresentados nesta casuística com um número menor de pessoas. Outro aspecto digno de nota é a semelhança dos desvios-padrão em torno de 11 a $16\text{mL}/\text{min}$, indicando uma mesma variabilidade. Wiseman e cols.¹⁴, utilizando a mesma técnica descrita anteriormente, observaram em indivíduos normais, de 19 a 56 anos, valores médios de FG de $113 \pm 13\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, que são superponíveis aos observados no presente trabalho.

O coeficiente de variação observado de 12% aproxima-se do relatado por outros autores para este mesmo método³. Além disto, o coeficiente de variação da medida da FG pela técnica da inulina a 10%¹¹ é semelhante ao recentemente descrito para a técnica do $^{51}\text{Cr-EDTA}$.

A medida da FG pela técnica do $^{51}\text{Cr-EDTA}$ correlaciona-se fortemente com a depuração da inulina, sendo o coeficiente de correlação obtido por diferentes autores maior do que 0,9^{2,6}.

A influência da idade na FG é amplamente conhecida. Outros autores observaram uma diminuição da ordem de $4\text{mL}/\text{min}$ por década antes dos 50 anos de idade e de $10\text{mL}/\text{min}$ por década após a idade dos 50 anos¹⁰. Na presente casuística, diminuição da FG de magnitude semelhante foi observada a partir dos 40 anos de idade. Isto provavelmente se deve a um aumento da quantidade de glomérulos escleróticos que ocorre após a idade dos 50 anos¹³.

Tradicionalmente, considera-se que as mulheres têm valores de FG um pouco menores do que os valores observados em homens. De fato, neste trabalho observou-se uma diminuição

de cerca de 10% nos valores de FG das mulheres em relação aos homens. No entanto, este achado não foi confirmado por outros autores¹⁰.

A medida da FG pela técnica do $^{51}\text{Cr-EDTA}$ é considerada um método seguro. A dose de radiação para o paciente é extremamente baixa e em indivíduos com função renal normal é equivalente à dose recebida diariamente de fontes naturais. A injeção do $^{51}\text{Cr-EDTA}$ pode ser realizada em crianças, gestantes e lactentes e medidas repetidas podem ser feitas em um mesmo indivíduo. Além disto, a dose química utilizada do EDTA é menor do que um milésimo da dose considerada segura para administração terapêutica repetida^{6, 10}.

A grande vantagem da utilização do $^{51}\text{Cr-EDTA}$ para medida da FG é a simplicidade da execução da técnica, que depende basicamente da injeção de um radioisótopo comercialmente disponível e de custo acessível e da utilização de um contador gama. Além disto, dispensa coletas de urina, que é o principal fator de erro em outros métodos.

Esta técnica apresenta, no entanto, limitações em paciente com edema importante (mais do que 8 a 10kg) ou pacientes com insuficiência renal severa (FG < $20\text{mL}/\text{min}$). Isto se deve a um maior tempo para atingir o equilíbrio de distribuição do radiofármaco. Nestes casos, as amostras de sangue devem ser coletadas a intervalos mais prolongados, sem perda da acurácia do método¹.

Conclui-se que a medida da FG pela técnica da injeção única de $^{51}\text{Cr-EDTA}$ é um método acurado, com variação aceitável, seguro e simples, podendo ser utilizado como método-padrão. Os valores descritos em homens e mulheres normais podem servir como referência da normalidade em nosso meio.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRITTON, K. E.; MAISEY, M. N. & HILSON, A. J. W. — Renal radionuclide studies. In Maisey, M. N.; Britton, K. E. & Gilday, D. L. (eds.). *Clinical Nuclear Medicine*. London, Chapman and Hall Ltd., 1983, p. 93-133.
2. BRÖCHNER-MORTENSEN, J.; GIESE, J. & ROSSING, N. — Renal inulin clearance versus total plasma clearance of $^{51}\text{Cr-EDTA}$. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 23:301-305, 1969.
3. BRÖCHNER-MORTENSEN, J. — Routine methods and their reliability for assessment of glomerular filtration rate in adults. *Dan. Med. Bull.*, 25:181-202, 1978.
4. CARRIE, B. J.; GOLBETZ, H. V.; MICHAELIS, A. S. & MYERS, B. D. — Creatinine: an inadequate filtration marker in glomerular diseases. *Am. J. Med.*, 69:177-182, 1980.

5. CHANTLER, C. & BARRAT, T. M. — Estimation of glomerular filtration rate from plasma clearance of ⁵¹Cr-chromium edetic acid. *Arch. Dis. Child.*, 47:613-617, 1972.
6. CHANTLER, C.; GARNET, E. S.; PARSONS, V. & VEALL, N. — Glomerular filtration rate measurement in man by the single injection method using ⁵¹Cr-EDTA. *Clin. Sci.*, 37:169-180, 1969.
7. COCKROFT, D. W. & GAULT, M. H. — Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 16:31-41, 1976.
8. FRIEDMAN, R.; AZEVEDO, M. J. & GROSS, J. L. — Is endogenous creatinine clearance still a reliable index of glomerular filtration rate in diabetic patients? *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 21:941-944, 1988.
9. GABRIEL, R. — Time to scrap creatinine clearance? *Br. Med. J.*, 293:1119-1120, 1986.
10. GRANÉRUS, G. & AURELL, M. — Reference values for ⁵¹Cr-EDTA clearance as measure of glomerular filtration rate. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 41:611-616, 1981.
11. MAACK, T. — Renal clearance and isolated kidney perfusion techniques. *Kidney Int.*, 30:142-151, 1986.
12. MÖLLER, E.; McINTOSH, J. F. & Van SLYKE — Studies of urea excretion. II. Relationship between urine volume and the rate of urea excretion by normal adults. *J. Clin. Invest.*, 6:427, 1929.
13. SLACK, T. K. & WILSON, D. M. — Normal renal function. C_{in} and C_{PAH} in healthy donors before and after nephrectomy. *Mayo Clin. Proc.*, 51:296-300, 1976.
14. WISEMAN, M.; HUNT, H. U.; GOODWIN, A.; GROSS, J. L.; KEEN, H. & VIBERTI, G. C. — Dietary composition and renal function in healthy subjects. *Nephron*, 46:37-42, 1987.

NOVOS CONHECIMENTOS SOBRE O ENDOTÉLIO VASCULAR

Carlos Antonio do Nascimento



INTRODUÇÃO

Os mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial em modelos experimentais de expansão volêmica aguda permanecem ainda pouco conhecidos³³. Na fase crônica da hipertensão arterial o evento responsável pela manutenção da pressão arterial elevada é o aumento da resistência vascular periférica, independentemente do mecanismo hipertensivo. Sob ação de drogas vasoconstritoras demonstra-se a resposta alterada da reatividade vascular periférica (RVP) na fase pré-hipertensão arterial em animais experimentais e no homem. A lesão vascular na hipertensão arterial crônica é demonstrada também morfológicamente, sendo pouco compreendidos os mecanismos envolvidos na mesma.

O que determinam as alterações funcionais e tróficas nos vasos?

Em 1980, Furchgott e Zawadzki¹³ demonstraram, em aorta de coelho, que a acetilcolina provocava contração em preparação sem endotélio e relaxava a preparação com endotélio. Do pioneirismo desta descoberta dispararam no meio científico inúmeras publicações, com descrições de fatores endoteliais de relaxamento e contração. O balanço destes fatores mantém o equilíbrio na resposta da reatividade da microcirculação (o controle instantâneo a instantâneo) com conseqüente manutenção da pressão arterial em níveis normais. A descoberta do sistema renina-angiotensina local e dos fatores de crescimento tissular a nível do endotélio permitem a possibilidade de compreensão das alterações morfoestruturais dos vasos sanguíneos decorrente da hipertensão arterial. Estudos envolvendo cultura de células endoteliais e soro obtido de pacientes com doenças sistêmicas, como a esclerodermia, uremia e doenças hepáticas, mostraram que estes soros alteravam a função da célula

la endotelial. O endotélio modula a reatividade da musculatura lisa dos vasos, através da liberação de fatores de relaxamento e contração, mas também produz substâncias que atuam em plaquetas, leucócitos e monócitos, em resposta a vários estímulos. O conhecimento destas múltiplas funções do endotélio nos mostra tratar-se de um "cérebro periférico".

A disfunção no "cérebro periférico" facilita a hiper-reatividade vascular, gerando ou mantendo as manifestações das doenças e comprometendo a função dos órgãos.

FATORES DERIVADOS DO ENDOTÉLIO

Furchgott e Zawadzki¹³, 1980, demonstraram que a acetilcolina provocava relaxamento, apenas em vasos com endotélio. Esta ação decorre da interação da acetilcolina com receptores muscarínicos localizados no endotélio, liberando como conseqüência um ou mais fatores endoteliais denominados "fatores de relaxamento derivados do endotélio" (EDRF). O EDRF tem meia-vida curta de 6s até 50s, sendo extremamente lábil e, química e biologicamente, assemelha-se ao óxido nítrico. Sua síntese não é inibida por bloqueadores dos canais de cálcio (exemplo, verapamil) ou por bloqueio da ciclooxigenase com indometacina. Aquele relaxamento, entretanto, era inibido pela retirada do íon cálcio do meio. O EDRF atua na musculatura lisa vascular ativando a guanilatociclase (GMPC) provocando relaxamento. Sua liberação da célula endotelial é induzida por estímulos físicos e químicos tais como alguns agentes vasoconstritores e vasodilatadores, alguns fatores plaquetários, fluxo sanguíneo, hormônios e outros⁴⁵. A liberação de EDRF por substâncias vasoconstritoras é evidenciada pelo fato de que o vaso sem

endotélio responde com maior contratilidade do que o vaso com endotélio. Isto é, a substância vasoconstritora liberou EDRF da preparação com endotélio, o qual, atuando na musculatura lisa, diminui a contratilidade, e portanto a resposta muscular ao agente pressor.

A interação plaqueta-endotélio tem importância na fisiopatologia de várias doenças. O EDRF liberado pelo vaso, independentemente do estímulo, atua nas plaquetas, inibindo a agregação plaquetária. O endotélio também produz prostaciclina, que tem ação antiagregante plaquetária a par de sua ação relaxante na musculatura lisa vascular. As plaquetas, por outro lado, produzem substâncias como o tromboxane e a trombina, que atuam no endotélio liberando EDRF⁴³. Assim, um trombo formado em um vaso com endotélio tem uma ação sobre a musculatura lisa vascular, diferente do que o trombo formado em um vaso sem endotélio. O fluxo sanguíneo aumentado, demonstrado pela primeira vez em artérias femorais de cão através de fístula arteriovenosa, facilita a liberação de EDRF, provocando vasodilatação²⁶.

A vasodilatação periférica encontrada na tireotoxicose poderia ser explicada pelo aumento da liberação do EDRF pelo hormônio tireoideano circulante³⁹.

O EDRF, liberado de células endoteliais de porco, provoca duas ações sobre a musculatura lisa vascular:

1. alteração do potencial de membrana da célula;
2. relaxamento por ativação da guanilatociclase⁵.

A observação verificada em aorta de porco supôs a existência de mais de um fator de relaxamento derivado do endotélio. Com a colocação de ouabaína na preparação de vasos com endotélio, mostrou-se que o bloqueador da $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{-ATPase}$ inibia a ação de um dos EDRFs que inibe parcialmente a liberação do outro EDRF⁴³. O fator derivado do endotélio, que provocava alteração no potencial da membrana do músculo, foi denominado "fator hiperpolarizante derivado do endotélio" (EDHF) ou EDRF-1; e outro fator de relaxamento endotelial semelhante ao óxido nítrico, EDRF-2. A inibição da ação do EDHF por uma substância "ouabaína-like" permite compreender o modelo de hipertensão arterial em situações de hipervolemia. Nesta situação de expansão volêmica, uma substância "digoxina-like" tem sido implicada na sua fisiopatologia, possivelmente através da inibição da ação vasodilatadora do EDHF.

O bloqueio à liberação ou à ação dos EDRFs poderia explicar alguns estados hipertensivos. Em ratos hipertensos sal-sensíveis, a dieta com sal altera a resposta vasorrelaxante da acetilcolina

em aorta isolada. Sendo que a dieta pobre em sal corrige a resposta alterada do vasorrelaxamento do endotélio à acetilcolina²⁴, portanto, a alteração na reatividade vascular, neste modelo experimental de hipertensão arterial, é sódio-dependente. O sódio modificou a resposta do endotélio na liberação do EDRF, portanto, facilitando a vasoconstrição arterial. Entre os inibidores do EDRF, os mais conhecidos incluem a hemoglobina e os ânions superóxidos. Nos modelos de experimentação para estudar a inibição do fator de relaxamento, a hemoglobina é usada para inibir ação do EDRF na musculatura lisa, bloqueando a guanilatociclase, impedindo assim a vasodilatação. A hemoglobina é uma molécula grande, portanto não atravessa a membrana celular, o que torna difícil compreender o mecanismo pelo qual impede a ação do EDRF. Dados de experimentação e clínicos demonstraram que, na presença de poliglobulia, temos uma resistência vascular periférica aumentada. Nos pacientes renais crônicos verificou-se que a correção da anemia provocava um aumento da resistência vascular periférica⁴⁶.

Estudou-se a função renal de pacientes transplantados renais, com poliglobulia (hematócrito > 50%), a fim de verificar o efeito da sangria na função renal. Após a retirada do sangue, houve uma queda significativa dos níveis de hemoglobina e uma melhora no "clearance" de creatinina, do fluxo plasmático renal efetivo e uma diminuição da proteinúria (dados não significativos). Conclui-se que a poliglobulia interfere na vasculatura renal, provocando diminuição da circulação e função renal (Tabela 3.1).

Os ânions superóxidos, por diminuírem a meia-vida do EDRF, aumentam a sua instabilidade¹⁶. Os clareadores do radical livre de oxigênio, como a superoxidodismutase (SOD), au-

Tabela 3.1 — Poliglobulia pós-transplante renal e função renal — efeito da sangria (NFS).

Dados	Pré	Pós
Hb (mg%)	19,18 ± 2,0	13,32 ± 2,84*
"Clearance" creatinina (mL/min)	64,92 ± 21,65	77,68 ± 27,2
Volemia (mL)	6.351 ± 4.170	4.098 ± 2.562
Volume eritrocitário (mL)	3.917 ± 3.030	1.899 ± 1.322
FPPE (mL/min)	288,4 ± 133,0	390,8 ± 200,0
Proteinúria (g/L)	1,18 ± 1,8	0,58 ± 0,74

* $P < 0,05$

Realizado na Unidade de Transplante Renal — Hospital das Clínicas — FMUSP.

mentam a meia-vida do EDRF. Estudos experimentais com cérebro, coração, intestino, pâncreas e rins demonstraram que, quando os órgãos são submetidos à anoxia e depois oxigenados, ocorre uma lesão celular dependente da geração de radicais livres de oxigênio. Estes, liberados pela célula isquêmica, com diminuição dos mecanismos clareadores, levam à destruição da membrana celular e à morte celular (lesão da reperfusão).

O endotélio, quando submetido à anoxia e depois oxigenado, produz radicais livres de oxigênio, que provocam a morte celular⁵¹. E, por outro lado, a perda da célula endotelial provoca vasoespasmo, a musculatura vascular lisa fica exposta a vasoconstritores plasmáticos e também a fatores plaquetários⁴³. O vasoespasmo que ocorre pós-reperfusão é um evento crítico, na fase de lesão irreversível dos órgãos¹³. A geração de ânions superóxidos está implicada na lesão isquêmica do miocárdio e no transplante de órgãos como coração, pâncreas e rins.

Experimentos *in vitro* com artérias humanas têm demonstrado que o endotélio humano libera EDRF, em todo o sistema vascular, sendo que diferenças quantitativas ocorrem dependendo do leito vascular estudado²³.

A diminuição na liberação do fator relaxante derivado do endotélio facilita uma reatividade aumentada do músculo liso vascular a agentes pressores e, portanto, a uma vasoconstrição.

Entretanto, o endotélio produz fatores que, agindo localmente, provocam vasoconstrição, denominados "fatores de contração derivados do endotélio" (EDCF). Estudos realizados com veias de cão mostraram que, quando estas eram submetidas a situação de baixa oxigenação, ocorria a liberação de um fator contrátil derivado do endotélio, não inibido pela indometacina, isto é, não é derivado da via da cicloxigenase (EDCF-1)²⁷.

Em outro estudo⁴³, submetendo as artérias basilares de cão ao estiramento, também ocorria a liberação de um fator contrátil. Este fator contrátil, liberado pelo endotélio, em situações de estiramento do vaso, é inibido pelo bloqueio da cicloxigenase pela indometacina colocada no meio, previamente ao estiramento. Foi denominado EDCF-2, derivado da cicloxigenase, que ocorre em condições basais e de estiramento vascular. A comprovação do EDCF-2, em situação basal, ocorria quando a contração induzida pela noradrenalina, em aorta isolada de rato Wistar-Kioto (normal), com endotélio, tem menor intensidade, quando previamente tratada com indometacina³² 10^{-8} M. Portanto, o endotélio vascular quando estimulado por um agente vasoconstritor libera fatores de relaxamento e

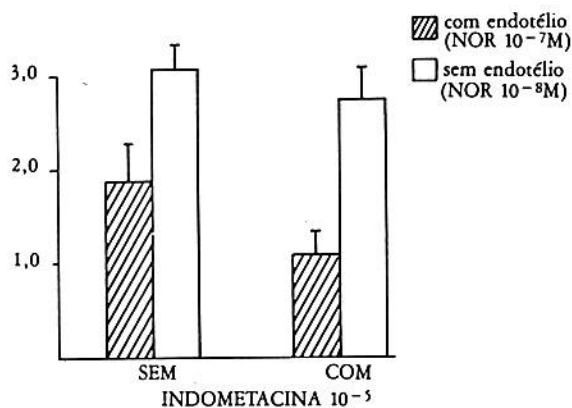


Figura 3.1 — Resposta contrátil à noradrenalina (NOR).

contratibilidade, sendo que o desbalanço destes fatores facilita o vasoespasmo, aumentando a resistência vascular periférica e a pressão arterial (Fig. 3.1). Órgãos como cérebro, coração e rins quando submetidos à situação de hipóxia possivelmente liberam EDCF-1, que aumentaria o vasoespasmo, tornando crítica a sua participação na isquemia celular. A lesão da reperfusão, que piora quando ocorre a reoxigenação destes órgãos, sugere que este fator contrátil possa ser o radical livre de oxigênio⁴⁴. A isquemia que ocorre nestes órgãos, por um período curto, para não provocar morte celular, e depois a reperfusão sanguínea estimulam a liberação de radicais livres de oxigênio, que atuando como vasoconstritores (EDCF-1) agravam o vasoespasmo e a lesão celular. Dependendo do tempo de duração da isquemia, a lesão endotelial é crítica, e a reperfusão, nestes casos, gera altas concentrações de radicais livres de oxigênio que aceleram a morte celular. É bem conhecida a repercussão funcional da lesão da reperfusão no miocárdio e no rim.

Os EDCFs têm as suas ações inibidas na musculatura lisa vascular, quando colocamos no meio agentes inibidores dos canais de cálcio (por exemplo verapamil). Também o bloqueio aos ânions superóxidos, com superoxidodismutase, em perfusão de órgãos promove uma diminuição da lesão de reperfusão. Apesar dos avanços científicos, pouco conhecemos sobre as propriedades químicas dos EDCFs.

Em 1986 foi isolado da cultura de células endoteliais de aorta de porco um peptídeo contrátil derivado do endotélio, diferente dos EDCFs e denominado endotelina⁴⁸. O início de sua ação é lento e tem uma meia-vida longa, sendo mais potente que a angiotensina II. A retirada da célula endotelial, quando colocamos tripsina no meio, inibe a síntese da endotelina.

A endotelina possui 21 resíduos de aminoácidos e, quando foi usada a marcação de receptor, a sua presença foi demonstrada em córtex, medula e glomérulo de rato. No homem, apenas no glomérulo não foi identificada⁷.

A endotelina, quando injetada sistemicamente em ratos Munich-Wistar, provoca aumento da pressão arterial, aumento do hematócrito e uma elevação da resistência da arteríola eferente glomerular, provocando uma diminuição do fluxo sanguíneo renal e do coeficiente de ultrafiltração glomerular²¹. Portanto, a endotelina tem efeito sistêmico provocando o aumento na pressão arterial e um efeito vasoconstritor no rim de rato, diminuindo a função renal. A infusão de endotelina em cão provoca um aumento da pressão arterial e uma queda no ritmo da filtração glomerular, do fluxo sanguíneo renal e da natriuresc. A endotelina provoca a liberação de renina, medida pela atividade da renina plasmática e do fator natriurético atrial²⁸.

O nível sérico de endotelina observado em pacientes hipertensos com e sem insuficiência renal mostrou que nos pacientes com hipertensão arterial, sem insuficiência renal, o nível de endotelina sérica é duas vezes maior. Nos pacientes com insuficiência renal em fase pré e dialítica, o nível de endotelina foi maior nos pacientes hipertensos, sendo o dobro dos normotensos com insuficiência renal⁴⁰.

A elevação da endotelina nos pacientes urêmicos em diálise poderia ocorrer secundariamente a uma vasculopatia prévia, e que é acelerada pela diálise e pela uremia¹⁹. Não está esclarecido ainda o mecanismo de elevação da endotelina na uremia.

A identificação do peptídeo vasoconstritor derivado do endotélio, endotelina, permitiu ampliar o estudo do envolvimento deste vasoconstritor na fisiopatologia das nefropatias experimentais.

A infusão de endotelina em baixa concentração provocou uma vasoconstrição da circulação renal, que se expressou com quadro de insuficiência renal aguda no rato. A dose foi cinco vezes menor que a de angiotensina II, para reduzir o fluxo sanguíneo renal em 50%¹⁰. Portanto, a endotelina é um agente vasoconstritor mais potente que a angiotensina II. A detecção de receptores da endotelina em córtex e medula renal¹, no homem e no rato, induz a possibilidade da participação da endotelina na fisiopatologia da necrose tubular aguda.

A liberação de endotelina poderia ocorrer diante de uma injúria endotelial?

A ciclosporina é um agente imunossupressor usado em transplante de órgãos e doenças imunológicas, e produz uma vasculopatia e uma

tubulopatia renal. A nefrotoxicidade da ciclosporina está diretamente relacionada à dose. A toxicidade renal da ciclosporina é expressa por uma diminuição do fluxo plasmático renal e do ritmo de filtração glomerular. A nível do capilar sistêmico, a toxicidade é expressa por um aumento do hematócrito. O uso da ciclosporina provoca hipertensão arterial e insuficiência renal, decorrente de uma toxicidade vascular importante da droga. Ratos tratados com ciclosporina apresentam queda do ritmo de filtração glomerular, do fluxo sanguíneo, da pressão hidrostática do capilar glomerular e aumento da resistência arteriolar aferente e eferente. O uso de anticorpo monoclonal antiendotelina, previamente à infusão de ciclosporina, impede a nefrotoxicidade da droga²², possibilitando a observação de que a toxicidade vascular da ciclosporina decorre da ação direta no vaso e é possivelmente associada à ação vascular da endotelina²². Tal fato decorre da observação de que a infusão sistêmica de ciclosporina no rato, que conduz a uma toxicidade capilar, é expressa por um aumento do hematócrito^{21, 22}. A infusão da endotelina no rato produz uma hemoconcentração que expressa a sua toxicidade capilar. Isto permite compreender que a ação vascular da ciclosporina é endotelina-dependente.

ENDOTÉLIO NA HIPERTENSÃO ARTERIAL

A patologia da hipertensão arterial é caracterizada por uma lesão vascular irreversível, apesar do controle pressórico⁴². A lesão vascular ocorre já no início da doença hipertensiva e provoca mudanças hemodinâmicas⁴². O evento iniciador que provoca a alteração e perpetua a lesão vascular ainda não está definido. O nível da pressão arterial é apontado como o gatilho da injúria vascular em alguns modelos experimentais de hipertensão arterial; noutros, os fatores circulantes são responsáveis pelas alterações vasculares. Independentemente do evento iniciador da lesão, fatores associados como idade, doenças sistêmicas (diabetes, por exemplo) e fatores genéticos aceleram a lesão vascular. A função moduladora da célula endotelial, na contração do músculo liso vascular, liberando fatores como o EDRF, o EDCF e a endotelina, sugere que o desbalanço na liberação de um ou mais destes fatores provocaria um aumento da resistência vascular periférica e conseqüentemente aumento na pressão arterial⁴³.

Descobriu-se também que células endoteliais sintetizam fatores tais como: o de crescimento derivado da plaqueta (PDGF), o de crescimento epidérmico, o de crescimento de fibro-

blasto e o de necrose tumoral, que estimulam a proliferação celular e participam da reparação tissular. O PDGF está envolvido na lesão vascular da aterosclerose, sendo também importante na proliferação do músculo liso vascular^{15, 35}. O PDGF é uma proteína, que é sintetizada pelas plaquetas, armazenada nos grânulos alfa-plaquetários, e também sintetizada pelo endotélio. Os estímulos para liberação do PDGF são, entre outros, a agregação plaquetária e, a nível do endotélio, agentes vasoconstritores²⁹. O PDGF é considerado o mais potente dos agentes proliferativos do soro humano e também tem importante ação vasoconstritora³. A contração vascular produzida pelo PDGF é 100 vezes mais potente que a angiotensina II, em modelos experimentais, sendo um agente endotélio-independente (vasoconstrição não mediada pelo endotélio)³. O mecanismo através do qual o PDGF estimula a proliferação celular e a contratilidade do músculo liso vascular é cálcio-dependente^{3, 4}. Estas ações são bloqueadas no músculo liso vascular, quando utilizamos agentes bloqueadores dos canais de cálcio nas preparações. Em modelos experimentais de aterosclerose, a desplaquetização do animal inibe o processo anatómico da aterosclerose vascular¹². Na aterosclerose, a interação entre o endotélio vascular alterado e as plaquetas promove e acelera a alteração estrutural do vaso. A detecção do PDGF em artérias normais e ateroscleróticas humanas, através da técnica de marcação do DNA, constatou a presença de PDGF em ambos os vasos e uma distribuição semelhante do PDGF nas camadas vasculares. A quantidade de genes de transcrição do PDGF (mRNA) no músculo liso vascular correlacionou-se com a quantidade de actina e foi idêntico em ambas as artérias.

O PDGF tem importância na alteração funcional (vasoconstrição) e mitogênica do vaso¹. A detecção de PDGF e de outros mitógenos a nível do glomérulo sugere que exista participação deste fator nas doenças proliferativas glomerulares⁴. Vários estudos apontam a participação do PDGF em processos vasculares. Na aterosclerose, o macrófago expressa PDGF em parede do vaso, sendo que o monócito circulante não expressa PDGF. Na lesão aterosclerótica existe uma infiltração de macrófago na parede vascular, que estimula a proliferação e a lesão do vaso^{1, 36}. A presença do PDGF foi detectada em processos vasculares crônicos, como em vasos de rim transplantado com rejeição crônica e nos vasos da sinovite crônica, sugerindo o envolvimento do fator na cronicidade das alterações vasculares³⁶. A lesão vascular da rejeição crônica é semelhante à lesão da hipertensão arterial maligna e da esclerodermia.

Outros fatores liberados pelas plaquetas também participam da esclerose vascular. A ablação da massa renal em ratos provoca a hipertensão, hiperperfusão e hiperfiltração glomerular e finalmente esclerose glomerular. Neste modelo de esclerose glomerular, o uso de um agente inibidor da síntese de tromboxane (Oky 1581), que inibe a agregação plaquetária e a trombose intraglomerular, previne a esclerose glomerular. Verifica-se assim que não é apenas a alteração hemodinâmica glomerular no modelo de ablação da massa renal a co-responsável pela esclerose glomerular, mas também os fatores plaquetários³⁴.

A observação de que o captopril e a hidralazina previnem a geração de hipertensão arterial, em ratos espontaneamente hipertensos, e que apenas o captopril inibe a alteração funcional e estrutural do vaso¹¹, determina que o bloqueio do sistema renina-angiotensina, no vaso, impede a elevação da pressão arterial e a alteração vascular da hipertensão arterial⁸. A observação clínica que pacientes com hipertensão arterial, os quais possuem renina sérica baixa ou normal, respondiam com controle pressórico aos inibidores da enzima de conversão da angiotensina demonstra que o sistema renina-angiotensina (SRA) da parede do vaso é o responsável pela manutenção da reatividade vascular aumentada^{8, 9}.

O conhecimento de que o endotélio vascular tem um sistema renina-angiotensina próprio evidenciou que este sistema local tem ação na manutenção do tônus e no processo mitogênico da parede do vaso⁸. Em cultura de músculo liso vascular, a colocação de angiotensina II produz um aumento do influxo de cálcio induzindo hipertrofia do músculo liso vascular^{3, 14}. Este efeito mitogênico da angiotensina II determina sua participação na alteração estrutural da parede vascular. O sistema renina-angiotensina local está descrito em vários órgãos, possuindo ações distintas para cada um. No cérebro participa do controle da sede, da liberação de vasopressina, da liberação de catecolaminas e do controle da pressão arterial⁹. O SRA nos rins regula a hemodinâmica intra-renal, o balanço glomerulotubular e a excreção de sódio^{9, 18}. O SRA expresso nos miócitos cardíacos, encontrado nos átrios e ventrículos, atua importante regulando a circulação coronariana, na hipertrofia cardíaca, no metabolismo miocárdico e na arritmia ventricular que ocorre na lesão da reperfusão pós-isquemia⁹.

No leito vascular o SRA tem sido descrito em grandes e pequenas arteríolas, nas células endoteliais, musculares e no leito venoso. A ativação do SRA vascular libera angiotensina II,

que, atuando na própria célula (autócrino), livra a prostaciclina e o EDRF, e sobre a musculatura lisa vascular produz uma contração autócrina modulada pelo endotélio. A angiotensina II, liberada pelo endotélio, também tem ação em células vizinhas (parácrina), livrando noradrenalina dos nervos simpáticos periféricos. Ambos constritores, atuando nas células do músculo liso, produzem uma maior contração do vaso. Resumindo, o sistema renina-angiotensina vascular tem ação na modulação do tônus vascular e participa do processo de alteração estrutural do vaso na hipertensão arterial⁹.

O mecanismo pelo qual a angiotensina II promove a hipertrofia vascular foi demonstrado em cultura de célula de músculo liso de rato. As células quiescentes do músculo liso de aorta de rato, quando colocadas na presença de angiotensina II (10^{-6} a 10^{-11} M), produzem um aumento na expressão de mRNA para PDGF e da síntese de receptor, como também na concentração de PDGF no meio de cultura de 15 a 20 vezes²⁹. Assim, pela primeira vez foi demonstrado que uma substância com ação vasoconstritora e/ou mitogênica poderia ativar outros mitógenos celulares, possibilitando que ambos os fatores tenham participação na alteração vascular.

As substâncias vasoconstritoras e/ou mitogênicas circulantes têm interação com os fatores derivados do endotélio (de relaxamento, de contração e a endotelina) vascular. A endotelina aumenta a secreção de renina, provocando hipertensão e ativa os sistemas de alteração vascular²⁸. A integridade do endotélio vascular para a liberação do EDRF, atuando a nível do rim (EDRF local), produz uma diminuição na secreção de renina. Num experimento com a região cortical de rim de cão colocada em contato com substância liberada pelo endotélio, observou-se que, quando se estimulava o endotélio com acetilcolina, ocorria a liberação de EDRF. Este EDRF liberado em contato com a cortical do rim induzia a inibição na secreção de renina⁴⁷. Portanto, a disfunção da célula endotelial, provocando a diminuição da liberação do EDRF, que ocorre em alguns modelos de hipertensão arterial, explicaria o aumento da resistência vascular periférica e a alteração morfológica do vaso, gerados pelo sistema renina-angiotensina local. Os sistemas endoteliais de relaxamento, de vasoconstrução e de hipertrofia vascular são de controle mútuo, permitindo assim um equilíbrio pressórico e integridade vascular. Em resumo, as alterações funcionais e estruturais dos vasos, na hipertensão arterial, provavelmente decorrem da ação vasoconstritora e proliferativa da angiotensina II e PDGF do próprio vaso.

O soro de pacientes urêmicos induz a uma alteração funcional, quando colocado em contato com células neuronais, hematopoiéticas, e da musculatura lisa intestinal, apresentando também um potencial aterogênico. O soro de pacientes com coronariopatia, quando colocado *in vitro* em presença de artérias humanas, induz a deposição de lipídeos no espaço subendotelial (intimal), sem alterar a morfologia da célula endotelial⁶. Portanto, o soro de pacientes coronariopatas apresenta um potencial aterogênico. A idade acelera a lesão aterosclerótica do vaso. O soro de ratos velhos quando colocados em contato com artérias de ratos jovens induz a uma aceleração do processo proliferativo das células das camadas vasculares, comparando com o soro de ratos jovens²⁵. A lesão aterosclerótica do vaso está intimamente relacionada a uma disfunção da célula endotelial, que facilita o vasoespasmolocal.

A alteração na função da célula endotelial foi verificada em experimentos, usando células endoteliais de veia umbilical humana, colocados em contato com o soro de pacientes, com fenômeno de Raynaud (vasoespasmolocal), com e sem esclerodermia. A disfunção da célula endotelial foi medida pela geração de prostaciclina. Quando comparado com soro de indivíduos normais, o soro dos pacientes com fenômeno de Raynaud inibia a síntese e a liberação de prostaciclina. A inibição da função do endotélio está envolvida em facilitar o vasoespasmolocal, impedindo a geração de prostaciclina, que tem ação vasodilatadora e antiagregante plaquetária³⁷. Também o soro de pacientes ictericos, colocado em contato com a aorta de rato *in vitro*, com endotélio íntegro, comparado com soro de pacientes normais, provoca uma diminuição na geração de prostaciclina endotelial³⁸.

A uremia altera a sensibilidade dos vasos a drogas vasoconstritoras, como a noradrenalina. Em experimentos realizados com aorta de rato com insuficiência renal, provocada por ablação da massa renal (nefrectomia 5/6), a infusão de noradrenalina provocou hipersensibilidade vascular à droga, a partir da qual menor quantidade de droga provocava maior contração vascular. Nestes animais, a resistência vascular aumentada com a infusão de noradrenalina normalizava com o pré-tratamento do vaso com verapamil⁵⁰. O verapamil não altera a liberação de EDRF mas, atuando no bloqueio dos canais de cálcio do músculo liso vascular, diminui o vasoespasmolocal. Como a noradrenalina tem ação vasoconstritora endotélio-dependente, a hipersensibilidade gerada pela situação de uremia sugere a possibilidade de disfunção da célula endotelial.

A gênese da hipertensão arterial no curso da insuficiência renal decorre da excreção de Na^+ alterada e de uma disfunção do "feedback" (controle) entre a renina e o volume. No estágio inicial da insuficiência renal, o aumento da renina independe da volemia e do balanço de sódio². Já no estágio terminal ou dialítico da insuficiência renal, o aumento de volume e de sódio permutável com a renina inapropriadamente alta, em relação a estes parâmetros, são os determinantes hipertensivos em 90% dos casos⁴⁹. Os dados de estudos de hemodinâmica na uremia demonstram que os pacientes urêmicos e hipertensos têm uma resistência vascular periférica aumentada em relação aos normais. Os urêmicos normotensos têm uma resistência vascular periférica (RVP) semelhante aos normais, porém a correção da RVP para o grau de anemia dos pacientes urêmicos determina que paciente urêmico normotenso apresenta uma RVP aumentada, quando comparada com indivíduos sem insuficiência renal com hematócrito normal²⁰.

A geração de prostaciclina é inibida pelo soro de pacientes urêmicos em hemodiálise. Colocando-se o soro urêmico em meio de cultura, contendo células endoteliais humanas (normais), comparado com soro de pessoas normais, observa-se que o primeiro provoca uma alteração na função da célula endotelial¹⁷ ao diminuir a produção de prostaciclina.

Verificou-se a ação do soro de pacientes urêmicos em diálise, sem doenças sistêmicas, sobre a reatividade vascular de aorta de rato Wistar-Kioto, comparando-se os resultados com o soro de pessoas normais. Os anéis de aorta de rato com e sem endotélio foram colocados numa cuba, com solução de Krebs-Henseleit, mantido a 37°C e carbogênio borbulhando no banho (5% O_2 e 95% CO). Dois ganchos de aço são colocados entre a luz de cada anel, ligados a um transdutor, que conectado a um fisiógrafo mede a tensão gerada pela preparação. No estudo-piloto inicial, o soro foi colocado na cuba em diluição 1:10 (1mL de soro e 9mL de Krebs). Nesta diluição observa-se que os soros urêmico e normal provocavam contração na preparação endotelial de 0,6g, sendo que o soro urêmico induz a contração espontânea da preparação sem endotélio significativamente maior que o soro normal (Fig. 3.2).

Ao estimular a contratilidade da preparação à droga vasoconstritora (noradrenalina 10^{-7}M), em presença de soro, verifica-se que apenas o soro urêmico potencializava a resposta contrátil da preparação à noradrenalina (10^{-7}M), sendo significativamente maior que o soro normal. Isto é, em presença do soro urêmico, a respos-

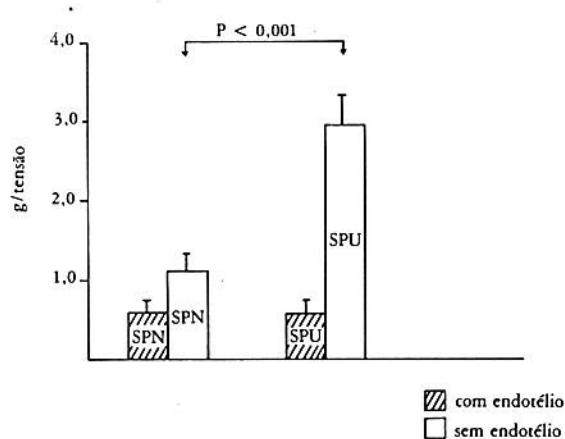


Figura 3.2 — Contração espontânea do soro em aorta de rato. SPN = soro pessoas normais, SPU = soro pacientes urêmicos. Diluição soro 1:10.

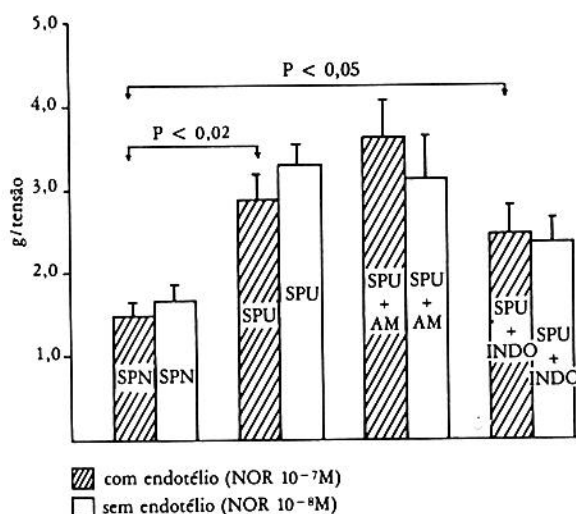


Figura 3.3 — Resposta de aorta de rato a dose única de noradrenalina (NOR). SPN = soro pessoas normais, SPU = soro pacientes urêmicos. Diluição soro 1:100.

ta contrátil da preparação à noradrenalina estava amplificada.

A resposta vasodilatadora à acetilcolina (10^{-6}M) permanecia inalterada na presença de ambos os soros. Passou-se então a estudar o efeito do soro em diluição 1/100, que não provoca contração espontânea da preparação. Foram usadas doses diferentes de noradrenalina para obter contrações equiefetivas nas preparações (com endotélio 10^{-7}M e sem endotélio 10^{-8}M) de noradrenalina, a fim de determinar o efeito potencializador do soro. O soro urêmico potencializa significativamente a resposta contrátil da preparação com e sem endotélio, quando estimulada pela colocação de noradrenalina no meio. A resposta vasorrelaxante à acetilcolina mantinha-se inalterada (Fig. 3.3).

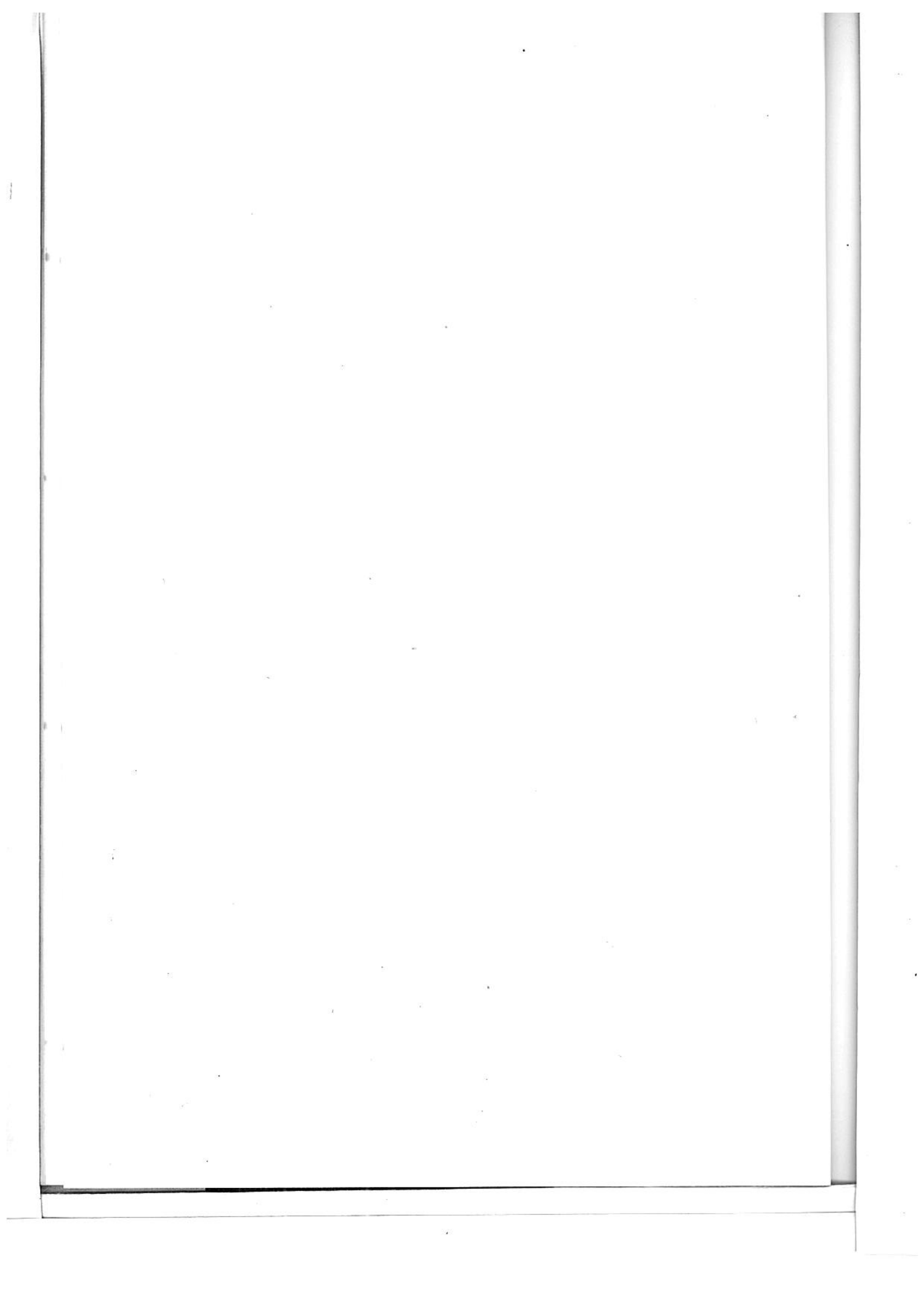
Para bloquear a liberação do EDRF, a preparação com endotélio foi pré-tratada com azul-de-metileno. Na presença do soro e de noradrenalina, verificou-se que a resposta contrátil da preparação com endotélio é semelhante à sem endotélio. Isto é, o bloqueio funcional do endotélio com azul-de-metileno, inibindo o fator de relaxamento, produz uma resposta contrátil idêntica à musculatura lisa. O azul-de-metileno impede a ação do EDRF sobre a guanilatociclase, bloqueando o relaxamento da musculatura lisa vascular. Portanto, o efeito potencializador do soro urêmico à ação do agente vasoconstritor (noradrenalina) não é dependente de bloqueio à liberação do fator relaxante (EDRF). Para bloquear a liberação do fator contrátil derivado do endotélio (EDCF-2), que é sintetizado através da via da cicloxigenase, as preparações foram pré-tratadas com a indometacina 10^{-8} M. A indometacina bloqueia a ação do soro urêmico e normal na preparação sem endotélio. Na preparação com endotélio, a indometacina não bloqueou a potencialização do soro urêmico (diluição 1/100), bloqueando a potencialização do soro normal^{30, 31}.

Portanto, o soro urêmico sensibiliza a aorta de rato isolada ao agente vasopressor (noradrenalina). O mecanismo pelo qual o soro urêmico provoca esta hipersensibilidade vascular está diretamente ligado a uma disfunção da célula endotelial, em modular a resposta contrátil do vaso, ou, possivelmente, à liberação de um outro fator contrátil, derivado do endotélio (não derivado da via da cicloxigenase).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARRET, T. B. & BENDITT, E. P. — Platelet — derived growth factor gene expression in human atherosclerotic plaques and normal artery wall. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85:2810-2814, 1988.
2. BERETTA-PICOLLI, C.; WEIDMANN, P.; CHÂTEL, R. & REUBI, F. — Hypertension associated with early stage kidney disease. *Am. J. Med.*, 61:739-747, 1976.
3. BERK, B. C.; ALEXANDER, R. W.; BROCK, T. A.; GIMBRONE Jr., M. A. & WEBB, R. C. — Vasoconstriction: a new activity for platelet-derived growth factor. *Science*, 232:87-90, 1986.
4. BLOCK, L. H.; EMMONS, L. R.; VOGT, E.; SANCHINIDIS, A.; VETTER, W. & HOPPE, J. — Ca^{2+} -channel blockers inhibit the action of recombinant platelet-derived growth factor in vascular smooth muscle cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86:2388-2392, 1989.
5. BOULANGER, C.; HENDRICKSON, H.; LORENS, R. R. & VANHOUTTE, P. M. — Release of different relaxing factors by cultured porcine endothelial cells. *Circ. Res.*, 64:1070-1078, 1989.
6. CHAZOV, E. I.; TERTOV, V. V.; OREKHOV, A. N.; LYAKISHEV, A. A.; PEROVA, N. V.; KURDANOV, Kh. A.; KHASCIMOV, Kh. A.; NOVIKOV, I. D. & SMIRNOV, V. N. — Atherogenicity of blood serum from patients with coronary heart disease. *Lancet*, 2:595-597, 1986.
7. DAVENPORT, A. P.; NUNEZ, D. J. & BROWN, M. J. — Binding sites for ^{125}I -labelled endothelin-1 in the kidneys: differential distribution in rat, pig and man demonstrated by using quantitative autoradiography. *Clin. Sci.*, 77:129-131, 1989.
8. DZAU, V. J. — Tissue renin-angiotensin system: physiologic and pharmacologic implications. *Circulation*, 77(Suppl. 1):I-1-1-3, 1988.
9. DZAU, V. J. — Circulating versus local renin-angiotensin system in cardiovascular homeostasis. *Circulation*, 77(Suppl. 1):I-4-1-13, 1988.
10. FIRTH, J. D.; RATCLIFFE, P. J.; RAINE, A. E. G. & LEDINGHAM, J. G. G. — Endothelin: an important factor in acute renal failure? *Lancet*, 2:1179-1181, 1988.
11. FRESLON, J. L. & GIUDICELLI, J. F. — Compared myocardial and vascular effects of captopril and dihydralazine during hypertension development in spontaneously hypertensive rats. *Br. J. Pharmacol.*, 80:533-543, 1983.
12. FRIEDMAN, R. J.; STEMEMAN, M. B.; WENZ, B.; MOORE, S.; GAULDIE, J.; GENT, M.; TIELL, M. L. & SPAET, T. H. — The effects of thrombocytopenia on experimental arteriosclerotic lesion formation in rabbits. *J. Clin. Invest.*, 60:1191-1201, 1977.
13. FURCHGOTT, R. F. & ZAWADZKI, J. V. — The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 288:373-376, 1980.
14. GEISTERFER, A. A. T.; PEACH, M. J. & OWENS, G. K. — Angiotensin II induces hypertrophy, not hyperplasia, of cultured rat aortic smooth muscle cells. *Cir. Res.*, 62:749-756, 1988.
15. GORDON, D. & SCHWARTZ, S. M. — Replication of arterial smooth muscle cells in hypertension and atherosclerosis. *Am. J. Cardiol.*, 59:44A-48A, 1987.
16. GRYGLEWSKI, R. J.; PALMER, R. M. & MONCADA, S. — Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. *Nature*, 320:454-456, 1986.
17. HAMPEL, G. — Uremic serum suppresses proliferation off and prostacyclin production in human endothelial cells. *Kidney Int.*, 35:157, 1989 (abstract).
18. HOLLENBERG, N. K. & WILLIAMS, G. H. — Angiotensin and the renal circulation in hypertension. *Circulation*, 77(Suppl.1), 1-59-1-63, 1988.
19. KOYAMA, H.; TABATA, T.; NISHIZAWA, Y.; INOUE, T.; MORII, H. & YAMAJI, T. — Plasma endothelin levels in patients with uraemia. *Lancet*, 1:991-992, 1989.
20. KIM, K. E.; ONESTI, G. & SWARTZ, C. D. — Hemodynamics of hypertension in uremia. *Kidney Int.*, 7(Suppl. 2):S-155-S-162, 1975.
21. KING, A. J.; BRENNER, B. M. & ANDERSON, S. — Endothelin: a potent renal and systemic vasoconstrictor peptide. *Am. J. Physiol.*, 256(6 pt2):F1051-F1058, 1989.
22. KON, V.; SUGIURA, M.; INAGAMI, T. & ICHIKAWA, I. — Cyclosporine causes endothelin-dependent acute renal failure. *Circulation*, 80(Suppl. II):II-483, 1989 (abstract).
23. LUSCHER, T. F.; COOKE, J. P.; HOUSTON, D. S.; NEVES, R. J. & VANHOUTTE, P. M. — Endothelium-dependent relaxations in human arteries. *Mayo Clin. Proc.*, 62:601-606, 1987.

24. LUSCHER, T. F.; RAIJ, L. & VANHOUTTE, P. M. — Endothelium-dependent vascular responses in normotensive and hypertensive Dahl rats. *Hypertension*, 9:157-163, 1987.
25. McCAFFREY, T. A.; NICHOLSON, A. C.; SZABO, P. E.; WEKSLER, M. E. & WEKSLER, B. B. — Aging and arteriosclerosis. *J. Exp. Med.*, 167:163-174, 1988.
26. MILLER, V. M. & VANHOUTTE, P. M. — Enhanced release of endothelium-derived factor(s) by chronic increases in blood flow. *Am. J. Physiol.*, 255(3 pt2):H446-H451, 1988.
27. MILLER, V. M. & VANHOUTTE, P. M. — Endothelium-dependent contractions to arachidonic acid are mediated by products of cyclooxygenase in canine veins. *Am. J. Physiol.*, 248(4 Pt2):H432-H437, 1985.
28. MILLER, W. L.; REDFIELD, M. & BURNETT Jr., J. C. — Endothelin constricts the renal circulation and stimulates renin in vivo. *Kidney Int.*, 35:317, 1989 (abstract).
29. NAFTILAN, A. J.; PRATT, R. E. & DZAU, V. J. — Induction of platelet-derived growth factor A-chain and C-myc gene expression by angiotensin II in cultured rat vascular smooth muscle cells. *J. Clin. Invest.*, 83:1419-1424, 1989.
30. NASCIMENTO, C. A.; SCIVOLETTO, R. & MARCONDES, M. — Reatividade de aorta isolada ao soro urêmico: papel do endotélio. *J. Bras. Nefrol.*, Junho(Supp. 1), 1989 (abstract).
31. NASCIMENTO, C. A. & SCIVOLETTO, R. — Reatividade de Aorta Isolada de Rato ao Soro Urêmico: Papel do Endotélio. IV Reunião Anual da Federação das Sociedades de Biologia Experimental, Caxambu (MG), 1989 (abstract).
32. NIGRO, D.; FORTES, Z. B.; SCIVOLETTO, R. & CARVALHO, M. H. C. — Simultaneous release of endothelium-derived relaxing and contracting factors induced by noradrenaline in normotensive rats, in press.
33. OTSUKA, A.; MIKAMI, H.; KOHARA, K.; KATAHIRA, K.; TSUNEOSHI, T. & OGIHARA, T. — Effect of ouabain on hemodynamics in acute volume expanded hypertensive dogs. *Basic Res. Cardiol.*, 84:319-325, 1989.
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*, 82:193-197, 1985.
35. ROSS, R. & GLOMSET, J. A. — The pathogenesis of atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 295:369-377; 420-425, 1976.
36. RUBIN, K.; TINGSTRÖM, A.; HANSSON, G. K.; LARSSON, E.; RÖNNSTRAND, L.; KLARESKOG, L.; CLAESSON-WELSH, L.; HELDIN, C.; FELLSTROM, B. & TERRACIO, L. — Induction of B-type receptors for platelet-derived growth factor in vascular inflammation: possible implications for development of vascular proliferative lesions. *Lancet*, 18:1353-1356, 1988.
37. RUSTIN, M. H.; BULL, H. A.; MACHIN, S. J.; KORO, O. & DOWD, P. M. — Serum from patients with Raynaud's phenomenon inhibits prostacyclin production. *J. Invest. Dermatol.*, 89:555-559, 1987.
38. SCHROEDER, E. T.; FINN Jr., A. F. & HUEBER, P. — Suppression of vascular prostacyclin generation by jaundiced serum: relation of lipid peroxides. *J. Lab. Clin. Med.*, 112:784-791, 1988.
39. SCIVOLETTO, R.; FORTES, Z. B. & GARCIA-LEME, J. — Thyroid hormones and vascular reactivity: role of the endothelial cell. *Eur. J. Pharmacol.*, 129:271-278, 1986.
40. SHICHIRI, M.; HIRATA, Y.; ANDO, K.; EMORI, T.; OHTA, K.; KIMOTO, S.; INOUE, A. & MARUMO, F. — Plasma endothelin levels in patients with hypertension and end-stage renal failure. *Circulation*, 80(Suppl. 11):II-125, 1989 (abstract).
41. SILVER, B. J.; JAFFER, F. E. & ABOUD H. E. — Platelet-derived growth factor synthesis in mesangial cells: induction by multiple peptide mitogens. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86:1056-1060, 1989.
42. SIVERTSSON, R. — Structural adaptation of the cardiovascular system in hypertension. *Nephron*, 47(Suppl. 1):71-75, 1987.
43. VANHOUTTE, P. M. — Endothelium and control of vascular function: state of the art lecture. *Hypertension*, 13:658-667, 1989.
44. VANHOUTTE, P. M. & KATUSIC, Z. — Endothelium-derived contracting factor: endothelin and/or superoxide anion? *Trends Pharmacol. Sci.*, 9:229-230, 1988.
45. VANHOUTTE, P. M.; RUBANY, G. M.; MILLER, V. M. & HOUSTON, D. S. — Modulation of vascular smooth muscle contraction by the endothelium. *Annu. Rev. Physiol.*, 48:307-320, 1986.
46. VERBELEN, G.; BOSSUYT, A.; SMITZ, J.; HERMAN, A.; DRATWA, M. & JONCKHEER, M. H. — Hemodynamics of patients with renal failure treated with recombinant human erythropoietin. *Clin. Nephrol.*, 31:6-11, 1989.
47. VIDAL, M. J.; ROMERO, J. C. & VANHOUTTE, P. M. — Endothelium-derived relaxing factor inhibits renin release. *Eur. J. Pharmacol.*, 149:401-402, 1988.
48. YANAGISAWA, M.; KURIHARA, H.; KIMURA, S.; TOMOBE, Y.; KOBAYASHI, M.; MITSUI, Y.; YAZAKI, Y.; GOTO, K. & MASAKI, T. — A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*, 332:411-415, 1988.
49. WEIDMANN, P.; BERETTA-PICCOLI, C.; STEFFEN, F.; BLUMBERG, A. & REUBI, F. C. — Hypertension in terminal renal failure. *Kidney Int.*, 9:294-301, 1976.
50. ZIMLICHMAN, R. R.; CHAIMOVITZ, C.; CHAICHENCO, Y.; GOLIGORSKY, M.; RAPOPORT, J. & KAPLANSKI, J. — Vascular hypersensitivity to noradrenaline: a possible mechanism of hypertension in rats with chronic uraemia. *Clin. Sci.*, 67:161-166, 1984.
51. ZWEIER, J. L.; KUPPUSAMY, P. & LUTTY, G. A. — Measurement of endothelial cell free radical generation: evidence for a central mechanism of free radical injury in post ischemic tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85:4046-4050, 1988.



FUNÇÕES DO NERVO RENAL

Maria Cláudia Costa Irigoyen
 Robinson Dias Moreira
 Eduardo Moacyr Krieger



INTRODUÇÃO

Embora o papel fisiológico dos nervos renais tenha sido questionado no passado⁸⁸, atualmente é grande o número de evidências de que os nervos renais contribuem para o controle da função renal e da homeostasia, em condições normais e patológicas. As primeiras demonstrações da atividade elétrica do nervo renal foram feitas por Adrian, Bronk e Phillips (1932) em coelhos e gatos². Desde então, numerosos trabalhos realizados em diferentes espécies vêm analisando a participação dos nervos renais nas mais variadas situações. Atualmente, o registro das descargas do nervo renal em animais em condições fisiológicas (não anestesiados) vem permitindo avanços no conhecimento do padrão de descarga e suas implicações funcionais (Fig. 4.1). Grupos de descargas sincronizadas com o ciclo cardíaco e a sua modulação pela respiração permitem estudar a relação entre descarga simpática renal e função cardiorrespiratória.

DADOS ANATÔMICOS

A inervação intrínseca do rim tem sido investigada nos últimos 100 anos^{10, 83}. Os estudos anatômicos de Mitchell⁶⁸ revelaram que os nervos renais têm origem difusa, estendendo-se do nervo esplâncnico (maior) torácico superior passando pelo simpático lombar ao plexo hipogástrico, que envolve a bifurcação aórtica na região pré-sacral. Os nervos renais são nervos mistos que contêm fibras aferentes e eferentes. A inervação eferente renal é composta de fibras simpáticas pós-ganglionares que tipicamente exercem seus efeitos através da liberação de norepinephrina em receptores adrenérgicos nas membranas celulares pós-sinápticas. No rim, a norepinephrina é provavelmente liberada pelas varicosidades, identificadas por microscopia eletrônica nos axônios de nervos intra-renais no rato e no macaco⁷. As varicosidades podem ser observadas fazendo contato com as arteríolas aferente e eferente, com as células secretoras de reni-

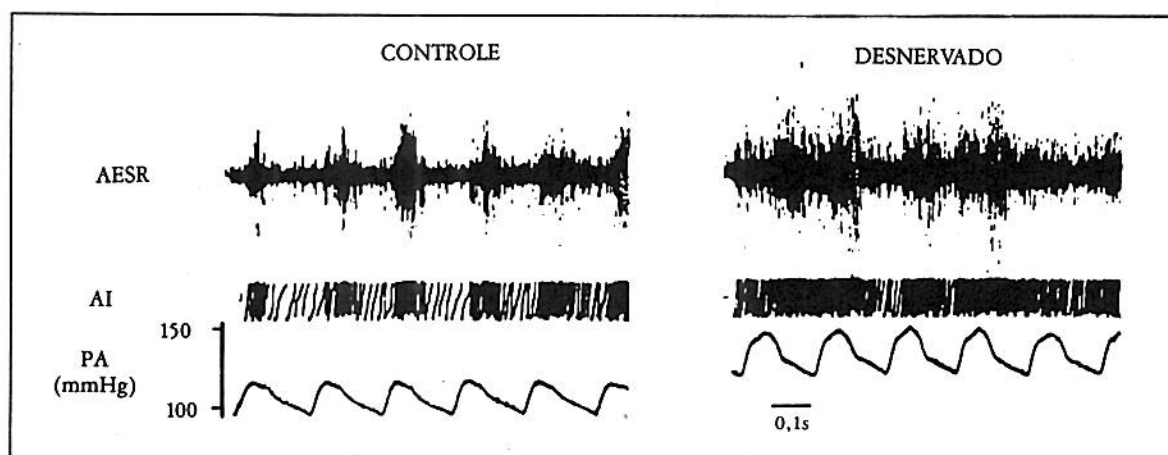


Figura 4.1 — Mudanças na atividade eferente simpática renal (AESR), atividade nervosa integrada (AI) e na pressão arterial (PA), durante o período de controle e após a instalação da hipertensão provocada pela desnervação sinoaórtica (Irigoyen e cols.⁴²).

na e com a membrana basal epitelial dos túbulos distais e proximais. Estas observações representam a primeira evidência amplamente reconhecida de uma inervação tubular direta no rim. Barajas e Wang⁸ mostraram que cada nervo, ao penetrar no rim, faz contato com todas estas estruturas e que as varicosidades contêm noradrenalina. O número de contatos funcionais era maior no túbulo proximal, menor no ramo ascendente da alça de Henle e mínimo nos túbulos distais e coletores⁶. Estudos de excreção de catecolaminas pelo rim desnervado e inervado mostraram que tanto a noradrenalina como a dopamina são liberadas pelos nervos renais. Demonstrou-se ainda que a excreção urinária de catecolaminas derivada dos nervos renais foi marcadamente influenciada pelo consumo de sódio na dieta.

Um número crescente de evidências tem mostrado a inervação aferente renal. Tanto mecânico como quimiorreceptores foram demonstrados no rim de várias espécies, incluindo o rato³, coelho⁷⁶, gato¹⁹ e cão¹⁰⁵. Os mecanorreceptores estão localizados no córtex e na pelve renal⁷⁷, enquanto os quimiorreceptores podem ser encontrados primariamente nas camadas de submucosa da pelve renal^{50, 90}. Um grande número de trabalhos tem fornecido evidências funcionais das projeções dos nervos aferentes renais para estruturas centrais conhecidas por seu envolvimento na regulação cardiovascular^{12, 19}.

NERVOS RENAIIS EFERENTES

Considerando a riqueza da ultra-estrutura da inervação renal intrínseca, tem havido grande interesse em estudar o efeito das alterações da atividade eferente simpática renal (AESR) sobre os diferentes parâmetros da função renal. Existem numerosas evidências experimentais^{12, 24, 25} demonstrando que a AESR significativamente influencia a função renal (Tabela 4.1). Portanto, alterações da AESR produzem mudanças específicas: 1. no transporte de água e sal; 2. no fluxo sanguíneo renal; e 3. na secreção de renina.

TRANSPORTE DE ÁGUA E SAL

Os nervos eferentes renais podem regular a excreção urinária de água e sódio atuando: 1. na hemodinâmica renal; 2. na liberação de renina das células justaglomerulares com aumento da formação de angiotensina II; e 3. diretamente sobre os túbulos renais inervados.

Desde os trabalhos de La Grange⁶¹ estabeleceu-se que os nervos renais poderiam ter uma ação direta sobre o processo de transporte de

Tabela 4.1 — Efeito da freqüência de estimulação do nervo renal sobre a função renal (modificada de DiBona²²).

Freqüência de estimulação	Secreção de renina (controle natural)	UNaV	TFG	FSR
0,25Hz	Modulação dos mecanismos não neurais	0	0	0
0,50Hz	↑ Liberação neural das células justaglomerulares. Sem alteração no estímulo para o pressorreceptor ou receptor da mácula densa	0	0	0
1,00Hz	↑ Estímulo para o receptor da mácula densa (aumentando sensibilidade)	↑	0	0
2,50Hz	↑ Estímulo para o pressorreceptor (aumentando sensibilidade)	↑	↑	↑

UNaV = Excreção de sódio urinário

TFG = Taxa de filtração glomerular

FSR = Fluxo sanguíneo renal

sódio. De fato, a influência da AESR sobre a reabsorção tubular de água e sódio pode ocorrer especificamente sem afetar o fluxo sanguíneo renal ou a taxa de filtração glomerular, quando se empregam freqüências de estimulação baixas. Demonstrou-se, também, uma relação direta entre a freqüência de estimulação e a intensidade de reabsorção renal tubular de água e sódio²³. Os estudos de Slick⁹⁴ indicaram que os alfa-adrenoceptores mediavam as ações do nervo renal sobre a função tubular.

Mais recentemente, ao classificar os subtipos de alfa-adrenoceptores envolvidos, alguns trabalhos mostraram que a reabsorção tubular de água e sódio ao longo do néfron guarda uma relação aproximada com a densidade da inervação tubular e que os efeitos são mediados por receptores alfa-1-adrenérgicos localizados nas membranas peritubulares do rim, do cão⁸⁰, rato⁴⁵ e coelho⁴⁰.

Existem evidências demonstrando que uma inervação renal intacta é necessária para uma resposta renal adaptativa normal à restrição de sódio em humanos adultos normais. Indivíduos que receberam guanettedina para o bloqueio autonômico³⁵ ou pacientes com insuficiência autonômica idiopática⁹⁹ apresentavam uma excreção urinária de sódio maior que a ingesta diária, durante a restrição de sódio na dieta (menos de 20mEq/dia). Estudos experimentais em ratos, cães e macacos^{27, 72, 85} mostraram que, em res-

posta a uma sobrecarga aguda de volume isotônico endovenoso, ocorre diminuição da AESR com intensificação da diurese e natriurese. A desnervação renal atenuava a resposta natriurética e diurética à sobrecarga de volume, indicando que a AESR contribuía para o manuseio renal do sódio em animais acordados.

FLUXO SANGÜÍNEO RENAL

A influência da AESR no fluxo sangüíneo renal e na filtração glomerular ocorre quando o nervo eferente funciona com elevada freqüência de descarga (Tabela 4.1). Nessa faixa de estimulação pode-se reduzir o fluxo renal virtualmente a zero, através da intensa vasoconstrição das arteríolas²⁰. Este efeito é mediado por adrenoceptores vasculares alfa-1. Cai a taxa de filtração glomerular pela vasoconstrição com uma contribuição adicional representada pela estimulação concomitante da produção de angiotensina II que age nas células glomerulares mesangiais⁹². Portanto, nas mais altas freqüências de estimulação, o aumento na secreção de renina e a reabsorção tubular de sódio que já vinham ocorrendo associam-se às reduções no fluxo sangüíneo renal induzidas neuralmente. Estes seriam os efeitos esperados durante o estresse psicológico⁶⁵ ou exercício físico extremo⁹¹ quando há intensa ativação dos nervos renais. A diminuição da AESR obtida reflexamente pelo aumento de pressão no seio carotídeo isolado provocou um aumento de apenas 5% no fluxo sangüíneo renal em cães¹⁰⁵, o mesmo sendo observado com estimulação dos receptores cardiopulmonares⁸⁷. Esta pequena resposta vasodilatadora poderia ser explicada pela observação de Kahl e cols.⁴⁹ de que o baixo tônus vasomotor renal inicial determina a magnitude da resposta.

SECREÇÃO DE RENINA

Outra importante função dos nervos renais é regular a secreção de renina. A AESR pode fazê-lo através de uma variedade de mecanismos^{24, 81}, quer seja atuando diretamente quer seja interagindo com a mácula densa tubular renal e os mecanismos pressorreceptores vasculares que influenciam a secreção de renina (Tabela 4.1). Baixas freqüências de estimulação do simpático renal (0,25Hz), que não afetam a hemodinâmica renal, a excreção urinária de sódio ou a taxa de secreção de renina, aumentam a resposta de secreção de renina aos outros estímulos que não os neurais. Essa importante interação⁵⁴ permite que estimulações de baixa freqüên-

cia aumentem a secreção de renina através da estimulação dos pressorreceptores renais⁵⁴. Permite também que a liberação de renina por fraça estimulação dos pressorreceptores seja intensificada pela associação com estimulação do simpático por freqüências mais altas. Em freqüências maiores (0,5Hz) a secreção de renina é aumentada sem alterações na hemodinâmica renal ou excreção urinária de sódio e sem interferência nos mecanismos pressorreceptores ou aqueles da mácula densa. Este aumento na secreção de renina é devido à estimulação direta de adrenoceptores beta-1 localizados nas células granulares justaglomerulares²². O aumento na secreção de renina com a freqüência de 1Hz ocorre simultaneamente com o aumento da reabsorção tubular de sódio, sem alterações hemodinâmicas, e reflete uma contribuição interativa do mecanismo receptor da mácula densa. Acima de 2Hz ocorre vasoconstrição renal e diminuição do fluxo sangüíneo renal, da taxa de filtração glomerular e da excreção urinária de sódio. Portanto, a secreção de renina deriva de uma complexa interação dos três mecanismos envolvidos na regulação, com participação de adrenoceptores beta-1 e alfa-1. Também as prostaglandinas renais estariam acopladas em série à vasoconstrição renal, mediada pelos adrenoceptores alfa-1^{22, 54}.

Johns⁴⁶ mostrou que a ativação reflexa da AESR poderia induzir um aumento na sensibilidade para secreção de renina. Embora o mecanismo desse efeito não seja bem entendido, Osborn e cols.⁸² mostraram que a mácula densa era um componente necessário da resposta. O significado fisiológico deste fenômeno pode ser analisado em algumas situações. Durante o sono, por exemplo, a atividade simpática e a pressão arterial caem simultaneamente. A redução da AESR tornaria o rim pouco sensível ao sinal de redução de pressão e, conseqüentemente, a secreção de renina não seria estimulada, caindo a sua concentração no plasma⁶⁵. Ao contrário, na doença hipertensiva com aumento do tônus simpático, haveria grandes aumentos na liberação de renina em resposta a pequenas e transitórias reduções da pressão arterial, levando a grandes flutuações na angiotensina II plasmática, que por sua vez contribuiria para as lesões vasculares³². Naquelas situações de hipertensão em que há hiperatividade do sistema renina-angiotensina poderia, por outro lado, haver alterações da regulação da pressão arterial durante o sono natural. Como já foi demonstrado ocorrer em ratos⁷⁰, isto levaria a quedas acentuadas da pressão arterial durante o sono dessincronizado, o que poderia estimular os mecanismos não neurais da secreção de renina.

NERVOS RENAIIS AFERENTES

A atividade nervosa renal aferente (AAR) foi registrada pela primeira vez por Tower⁹⁷ em 1933. Em 1959, Pines⁸⁶ sugeriu ser essa atividade derivada de uma inervação difusa do rim. Os potenciais de ação provocados pela ativação das terminações nervosas sensitivas no rim têm sido registrados nos nervos renais aferentes de várias espécies: rato, gato, cão e coelho^{3, 19, 76, 105}. As fibras responsáveis pela AAR acompanham os nervos simpáticos no seu trajeto para o sistema nervoso central. Estudos anatômicos usando técnicas de rastreamento por marcação com peroxidase do rábano silvestre (HRP)⁶⁰, ou corantes fluorescentes²⁸, mostraram que os aferentes renais se originam entre os segmentos T6 e L2, com a maioria dos corpos celulares distribuídos nos gânglios da raiz dorsal dos segmentos L1-L3 no gato⁶⁰ e T12-L1 no rato^{18, 28}. Esta distribuição coincide, nestas espécies, com a origem do nervo esplâncnico menor que pode assim ser considerado a principal via para os aferentes renais, no seu trajeto para a medula espinhal. Pequeno número de neurônios foi marcado nos gânglios da raiz dorsal contralaterais⁶⁰. Projeções supra-espinhais dos nervos aferentes renais foram identificadas em neurônios da medula oblonga lateral, na região do núcleo do trato solitário, no hipotálamo lateral, no núcleo paraventricular¹⁶ e nas células secretoras de vasopressina do núcleo supra-óptico²¹. Além dessas projeções multissinápticas dos aferentes renais para centros supra-espinhais, Wyss e Donovan¹⁰³ demonstraram projeção direta de cerca de 8% dos aferentes renais para o tronco cerebral posterior em ratos¹⁰³. Essas fibras foram identificadas⁹³ como fibras mielinizadas que correm pelo cordão dorsal até o núcleo do trato solitário, ao nível do óbex. São descritas duas classes de aferentes renais: os mecanorreceptores e os quimiorreceptores.

MECANORRECEPTORES RENAIIS

Os mecanorreceptores são excitados pelos aumentos na pressão arterial e venosa renais^{3, 90}. Nijima⁷⁷ realizou extensos estudos sobre a natureza dos mecanorreceptores arteriais renais no coelho. O nível de atividade desses receptores variou diretamente com a pressão sanguínea arterial, mas, ao contrário dos pressorreceptores carotídeos e aórticos, as descargas não sincronizaram com o batimento cardíaco. Os mecanorreceptores ou pressorreceptores renais monitorizam as mudanças de pressão hidrostáticas no rim. Tem sido demonstrado sensibilidade seletiva a mudanças na pressão na circulação arterial

e venosa. Existem receptores que parecem responder a aumentos na pressão intersticial renal⁷³. Nijima descreveu pressorreceptores arteriais renais em uma série de experimentos em coelhos^{77, 78}. Usando injeções intra-arteriais de adrenalina seguida por constrição aórtica próxima à origem das artérias renais, ele identificou uma população de nervos aferentes que aumentava a frequência de descarga durante aumentos da pressão de perfusão e era inibida pela queda⁷⁸. Os registros de vários pressorreceptores desse tipo, em rins isolados e em rins perfundidos, revelaram serem fibras mielinizadas excitáveis durante aumentos na pressão arterial renal, mas não na pressão venosa renal⁷⁸. No macaco, no entanto, todos os pressorreceptores registrados nos nervos renais eram excitados por aumento de pressão venosa, mesmo aqueles excitados por aumentos de pressão arterial³⁶. Pressorreceptores venosos renais também foram descritos em gatos⁹. Esses receptores eram excitados por aumento de pressão venosa renal e também por aumentos de pressão intrapélvica acima de 15mmHg. A diferença de sensibilidade levou os autores a concluir que a função fisiológica desses receptores era monitorizar a pressão venosa e que o alto limiar de excitação para aumentos de pressão intrapélvica indicava mais uma resposta indireta relacionada à distorção das terminações nervosas. Outros autores mostraram que o aumento da pressão intersticial poderia aumentar a AAR³. A vasodilatação renal induziu aumento de AAR em gatos e ratos pela ativação de receptores sensíveis a aumentos da pressão intersticial mais do que pela dilatação dos vasos. Na oclusão venosa, no entanto, a excitação dos receptores foi atribuída àqueles diretamente acoplados à circulação venosa renal^{3, 4}.

Em todas as espécies estudadas, os pressorreceptores renais correspondem a axônios mielinizados identificados por métodos diretos ou indiretamente através das características eletrofisiológicas dos potenciais⁷³.

QUIMIORRECEPTORES RENAIIS

Os quimiorreceptores renais foram identificados por Recordati e cols.⁹⁰ nos nervos renais do rato. Foram descritos dois tipos, chamados receptores r1 e r2. Os receptores r1 não apresentam descarga basal e não respondem a aumentos ou diminuições agudas nas pressões pélvica, arterial ou venosa renais. Entretanto, se a pressão de perfusão diminuir para menos de 40mmHg, ocorre importante isquemia renal e os receptores r1 são ativados. Quando a isque-

mia é total durante a oclusão da artéria renal, a ativação tem uma latência de 30s e as descargas cessam após 1,5min. A ativação é mais duradoura se persiste algum fluxo renal residual. Os receptores r2, diferentemente, têm uma descarga basal em condições fisiológicas e são a principal fonte de atividade observada em registros multiunitários dos nervos renais. São excitáveis pelo fluxo retrógrado de urina na pelve renal, local onde a solução salina isotônica não tem efeito⁸⁹. A ativação dos receptores r2 depende mais da composição do fluido que banha a pelve renal do que da pressão intrapélvica *per se*. Demonstrou-se que a atividade basal desses receptores varia com o estado de hidratação do animal. Em comum com os receptores r1, a isquemia renal também estimula os receptores r2⁷⁴.

REFLEXOS RENORRENAIS

Diferentes estímulos aplicados a terminações sensitivas dos aferentes cardiopulmonares⁶⁷, sinoaórtico⁵², viscerais^{5, 59} e somáticos⁴⁷ provocaram modificações na função renal através da modulação reflexa da AESR. A primeira sugestão da existência de reflexos renorrenais foi feita por MacFarlane⁶⁶ após demonstrar que a ação vasodilatadora de acetilcolina em um rim causou vasoconstrição no rim contralateral, em cães.

Os reflexos renorrenais são definidos como respostas que ocorrem em um rim como resultado de intervenções no mesmo (ipsilateral) ou no rim oposto (contralateral) e que são mediadas por mecanismos neuro-humorais⁵⁸. Várias têm sido as abordagens metodológicas utilizadas para examinar seu significado fisiológico. Os estudos por estimulação elétrica dos aferentes renais têm mostrado resultados variáveis. Enquanto alguns estudos em cães, coelhos e ratos mostram quedas na pressão arterial média, acompanhada de queda na AESR e na resistência vascular renal contralateral^{1, 58, 98}, outros estudos em ratos, gatos e cães^{11, 17, 39, 84} não mostram alterações na pressão arterial média e na resistência vascular renal contralateral^{17, 39}. Estes resultados divergentes têm sido atribuídos a diferenças entre as espécies, bem como a anestesia utilizada⁵⁸.

Outra abordagem metodológica tem sido a desnervação renal unilateral que permite avaliar o papel dos reflexos renorrenais na função renal contralateral. Estudos em gatos e ratos mostraram que a desnervação renal unilateral promove diurese e natriurese ipsilateral e efeito oposto no rim contralateral, por aumento da AESR^{26, 86}. A estimulação seletiva dos recepto-

res pela administração de diferentes substâncias têm, também, demonstrado a existência desses reflexos. A administração intra-renal de bradicinina⁹⁵ e de adenosina⁵¹ resultou em aumento da AAR ipsilateral^{51, 95}, da pressão arterial média, da resistência vascular mesentérica e renal (ipsi e contralateral) e da AESR contralateral⁵¹. À semelhança do que foi demonstrado para os pressorreceptores aórtico e carotídeo³¹, estudos recentes⁵⁸ sugerem existir nos reflexos renorrenais uma interação entre a atividade aferente e eferente (AAR e AESR).

A natureza dos reflexos renorrenais tem forte característica espécie-dependente. Enquanto no cão e no gato a estimulação fisiológica^{34, 56} dos aferentes renais pela ativação dos mecano ou quimiorreceptores resulta em uma resposta reflexa renorrenal excitatória, as respostas são de natureza inibitória no rato, conforme demonstrado por registro direto da AESR. A estimulação dos mecanorreceptores nessa espécie provocou aumento na AAR ipsilateral e diminuição na AESR ipsi e contralateral, em associação com um aumento contralateral no fluxo e na excreção urinária de sódio⁵⁶.

Estudos posteriores de Kopp e cols.⁵⁵ mostraram que a resposta reflexa renorrenal a aumentos na pressão ureteral ou perfusão retrógrada ureteropélvica com NaCl (0,9M) era abolida pela administração pélvica de lidocaína, enquanto a resposta a aumentos na pressão venosa não era modificada. Esse achado sugere que os receptores estimulados pelo aumento da pressão ureteral ou alterações químicas no interstício papilomedular têm localização anatômica diferente daqueles ativados pelo aumento da pressão venosa renal. No mesmo trabalho foi demonstrado que não só a excitação dos quimiorreceptores produzem uma inibição da AESR contralateral como também que a desnervação unilateral provoca estimulação da AESR contralateral. Esses dados demonstram haver uma inibição tônica de um rim sobre o outro.

Quanto ao nível de integração dos reflexos renorrenais, as evidências sugerem um nível supra-espinhal. A estimulação dos mecano e dos quimiorreceptores, 18 horas após a transecção da medula espinhal em T6, não alterou a AESR contralateral e a excreção renal contralateral, em ratos⁵⁵, nem mesmo a AAR ipsilateral.

NERVOS RENAIS E HIPERTENSÃO

Muitos estudos mostram que uma função renal anormal é fator crítico para a iniciação, desenvolvimento ou a manutenção da hipertensão primária, uma vez que o balanço de sódio e

de água pelos rins influenciaria o controle da pressão arterial a longo prazo³⁸. Na hipertensão, haveria ruptura do balanço de água e sódio pelos rins exigindo uma pressão arterial elevada para restabelecer e manter um balanço normal de água e sódio. Na verdade, vários tipos de disfunção renal poderiam contribuir para o estado hipertensivo: aumentos da resistência vascular renal, de retenção renal de água e sódio e da liberação de renina, produção anormal de catecolaminas ou de substâncias vasoativas ou, mesmo, a ausência de fatores depressores⁷⁵. Como vimos anteriormente, a extensa inervação simpática do rim participaria na regulação fisiológica das funções renais interferindo com a maioria desses fatores.

Existem claras evidências de que a AESR está aumentada na hipertensão primária em humanos. Hollenberg⁴¹ demonstrou que o aumento do fluxo sanguíneo renal em resposta à administração renal do antagonista alfa-adrenérgico (fentolamina) era significativamente maior nos hipertensos do que em indivíduos normotensos, indicando existir na hipertensão primária um aumento da atividade vasoconstritora simpática para o rim. Foi demonstrado, também, que na hipertensão primária existe um aumento da noradrenalina plasmática indicando hiperatividade simpática³⁰ e que ele deriva em grande parte da elevação da noradrenalina renal. Assim, na hipertensão primária haveria maior AESR.

Todos os efeitos da AESR podem contribuir para a iniciação, desenvolvimento e manutenção da hipertensão. A estimulação da secreção de renina levaria a aumento na angiotensina II circulante e intra-renal, cujos múltiplos e amplos efeitos são bem conhecidos na patogênese da hipertensão. Na hipertensão renal acompanhada de hiperatividade do sistema renina/angiotensina, a ação central da angiotensina II poderia desempenhar um papel importante no processo hipertensivo¹⁴, além de atenuar a resposta taquicárdica e bradicárdica à estimulação dos pressorreceptores⁶⁹. A inibição sobre o reflexo comandado pelos pressorreceptores também se verifica no simpático renal, além da frequência cardíaca⁴³.

Fortes evidências da participação dos nervos renais na hipertensão derivam de estudos de desnervação renal completa^{44, 101} em diferentes formas de hipertensão experimental. A desnervação é obtida por procedimento farmacocirúrgico combinando-se a secção do nervo renal e seus ramos aferentes e eferentes com a aplicação tópica de fenol. A tabela 4.2 mostra diferentes modelos de hipertensão experimental em que desnervação renal retardou ou atenuou a magnitude da hipertensão⁴⁴. O efeito da desner-

Tabela 4.2 — Modelos de hipertensão experimental nos quais a desnervação renal retarda ou impede o desenvolvimento da hipertensão (modificada de Janssen e Smits⁴⁴).

Rato espontaneamente hipertenso (SHR)
SHR "stroke prone"
Rato com hipertensão genética (GHR) (Nova Zelândia)
Goldblatt um rim-uma pinça (rato)
Goldblatt dois rins-uma pinça (rato)
Coartação de aorta (cão)
Desnervação aórtica (rato)
DOCA/sal (rato)
Grollman (rato)
Hipertensão por baixo-sódio, um rim (rato)
Hipertensão induzida por angiotensina (rato)

vação renal no processo hipertensivo associava-se com mudanças na função renal semelhantes àquele provocado pela diminuição da AESR. Por exemplo, o retardo no desenvolvimento da hipertensão em ratos espontaneamente hipertensos¹⁰¹ estava associado com um aumento na excreção urinária do sódio ingerido (natriurese por desnervação, balanço de sódio negativo). O subsequente desenvolvimento da hipertensão coincidiu com o retorno do conteúdo renal de noradrenalina ao valor normal, evidenciando reinervação, e com uma diminuição da fração de excreção do sódio ingerido. O fato de a desnervação renal completa influenciar a hipertensão em formas tão diversas indicaria um papel relevante dos nervos renais na hipertensão.

Como a desnervação renal interrompe tanto os nervos aferentes como os eferentes, a desnervação renal seletiva passou a ser utilizada para identificar o papel relativo desses nervos¹². A desnervação aferente seletiva produzida pela rizotomia dorsal toracolombar atenuou a severidade da hipertensão em ratos com hipertensão renal (1k-1c e 2k-1c) e em cães hipertensos por coartação crônica da aorta, mas a severidade da hipertensão não foi atenuada em SHR⁷⁹. A desnervação renal completa também não afetou a hipertensão em ratos Dahl sal-sensíveis¹⁰⁴. O efeito da desnervação renal aferente é mediado por um mecanismo de "feedback" que envolve uma alça central hipotalâmica. Há redução nas reservas hipotalâmicas de noradrenalina, o que resultaria em atividade simpática periférica diminuída, com conseqüente queda da pressão arterial¹⁰⁰. Mecanismo semelhante estaria envolvido nos efeitos protetores da lesão da região AV3V (ântero-ventral do terceiro ventrículo) no desenvolvimento e manutenção da hipertensão renal (Fig. 4.2)^{12, 13}.

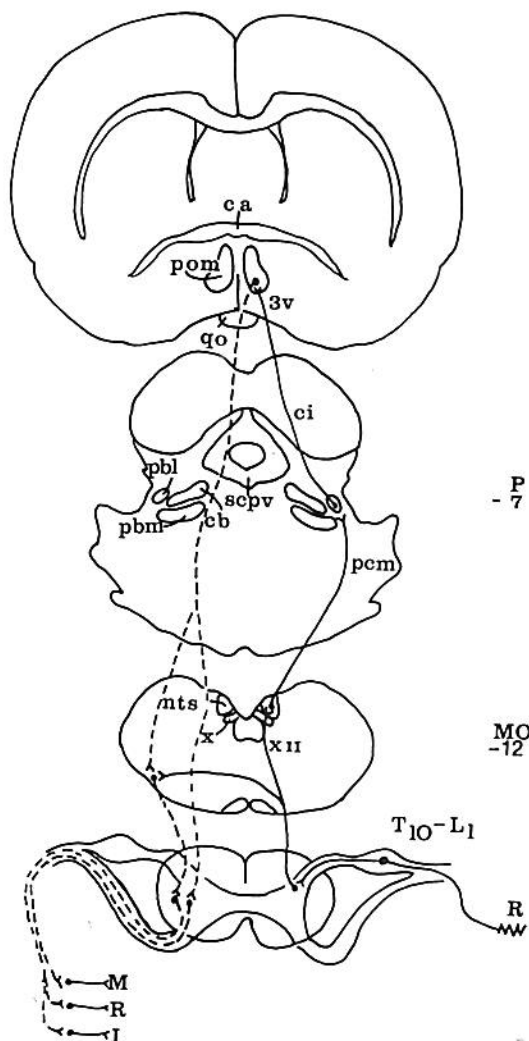


Figura 4.2 — Projeções centrais dos nervos aferentes renais e circuito reflexo envolvido na sua ativação. A distância do bregma em milímetros está à direita de cada secção coronal. — = via aferente; - - - - = via eferente; T10-L1 = do nível torácico 10 até o nível lombar 1; nts = núcleo do trato solitário; X = núcleo dorsal motor do vago; XII = núcleo do nervo hipoglosso; pcm = pedúnculo cerebelar médio; scp = substância cinzenta periventricular; cb = *conjunctivum brachium*; pbm = núcleo parabraquial medial; pbl = núcleo parabraquial lateral; ci = colículo inferior; qo = quiasma óptico; 3v = 3º ventrículo; pom = área pré-óptica medial; ca = comissura anterior; H = hipotálamo; P = ponte; MO = medula oblonga; M = músculo; R = rim; I = intestino (Brody e cols.¹³).

Portanto, os nervos aferentes renais conduzindo informações de receptores renais ao neurocixo constituem-se em importantes moduladores dos centros integrativos envolvidos na regulação do sistema nervoso simpático periférico. Os trabalhos de Ciriello e Calaresu¹⁹ demonstraram que os nervos aferentes renais se projetam para o hipotálamo, especialmente para a região pré-óptica lateral, para a região hipotalâmica lateral e núcleo paraventricular. Assim, a informa-

ção aferente renal por via reflexa comanda eferências neurais e neuro-humorais. De fato, trabalhos recentes mostraram que a lesão do núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN) é capaz de reverter a hipertensão por desnervação aórtica¹⁰⁶, efeito semelhante ao produzido pela desnervação renal⁵³. O PVN, cuja atividade é modulada por estimulação dos pressorreceptores aórticos¹⁵ e pelas fibras aferentes renais¹⁹, projeta-se para o núcleo intermédio-lateral da medula espinal toracolombar, e pode, conseqüentemente, alterar o nível da atividade simpática no curso da hipertensão⁹⁶. Recentemente, demonstrou-se que o PVN desempenha papel importante na mediação dos efeitos centrais da angiotensina II⁷¹.

Recentemente, Kopp e cols. demonstraram que os reflexos renorenais mediados pelos mecano e quimiorreceptores, que são importantes na coordenação da atividade excretora renal entre os dois rins, estão alterados em SHR⁵⁷. Esta anormalidade dependeria diretamente da pressão arterial sobre o rim, uma vez que ela não se demonstra em ratos SHR jovens (sem hipertensão) ou em SHR tratados⁵⁸.

De acordo com a hipótese de que a hipertensão dependeria do tônus simpático aumentado, a AAR, com as conexões centrais, poderia ser um fator importante para manter a hiperatividade simpática, inclusive da AESR. Segundo Folkow³², as três maiores causas interdependentes na fisiopatogenia da hipertensão seriam o fator genético, as influências ambientais e as adaptações estruturais cardiovasculares. Das influências ambientais, o estresse ambiental provocaria aumento da atividade simpática via centros autonômicos do circuito límbico-hipotalâmico-bulbar. Por outro lado, o aumento da ingestão de NaCl pode aumentar a resposta simpática ao estresse ambiental¹⁰². O desenvolvimento da hipertensão em ratos com predisposição genética é acelerado pelo aumento da ingestão de NaCl⁶⁴ ou pelo estresse ambiental somente⁶², entretanto, a combinação da predisposição genética, ingestão aumentada de NaCl e estresse ambiental resulta em hipertensão mais grave que quando os fatores estão isolados²⁹. A desnervação renal completa retarda o início da hipertensão por estresse crônico⁶³. Assim, o importante papel dos nervos renais na fisiopatologia da hipertensão é enfatizado.

Entre as áreas centrais envolvidas no controle cardiovascular e na gênese da hipertensão, o hipotálamo tem sido mais amplamente estudado. A clássica "reação de defesa", provocada pela estimulação do hipotálamo posterior e lateral, pode ser evocada experimentalmente utilizando como elemento estressante um jato de

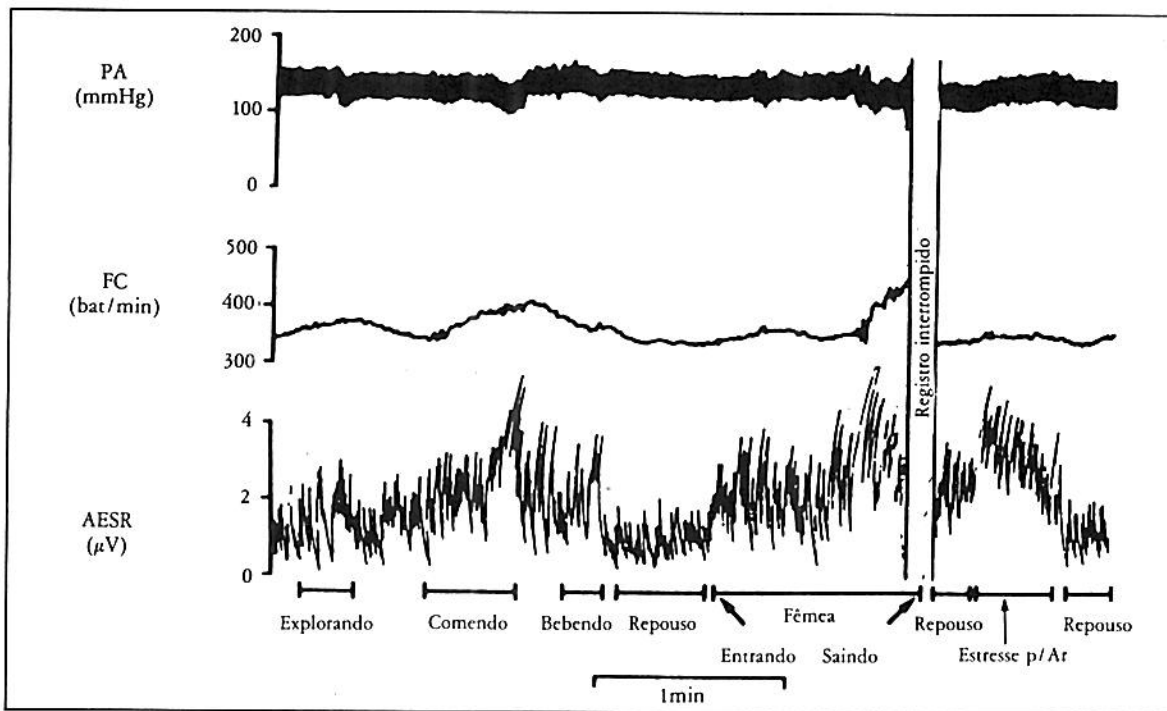


Figura 4.3 — Registros de pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC) e atividade eferente simpática renal (AESR) média em um rato acordado, vivendo no seu ambiente usual e exposto a vários estímulos (Folkow³³).

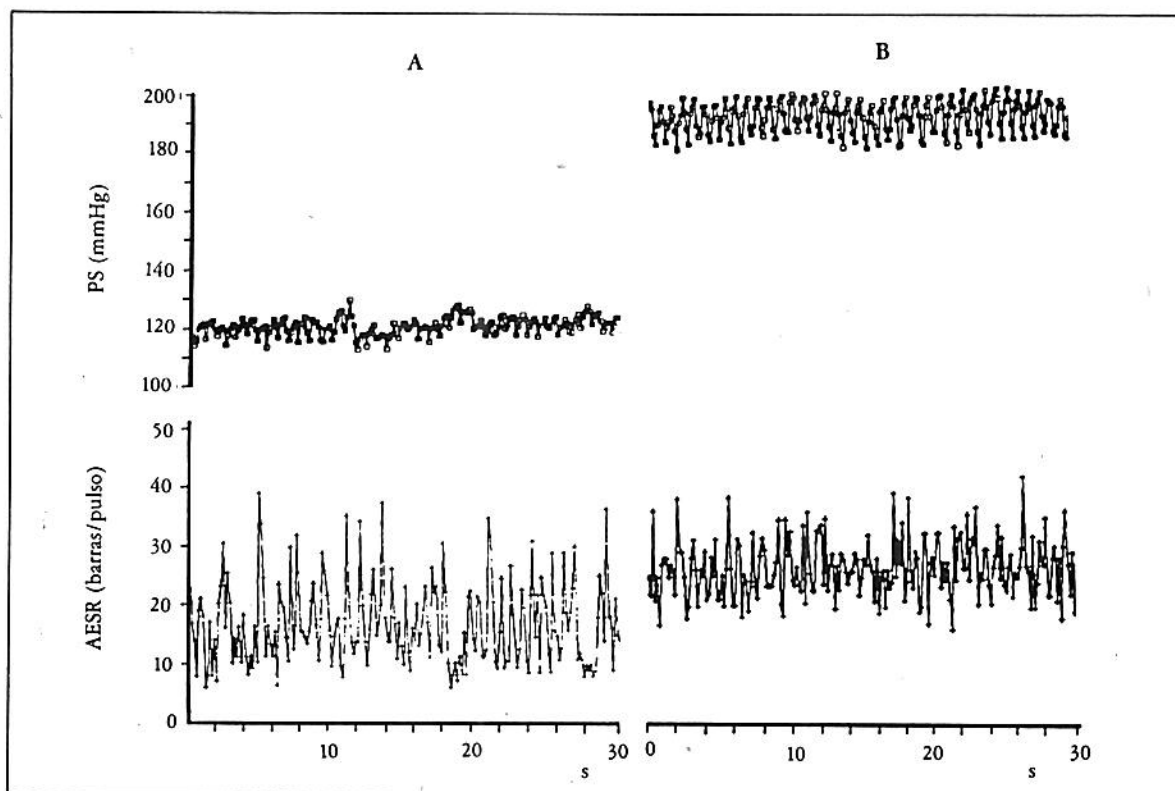


Figura 4.4 — A) Relação pressão arterial sistólica (PS)/atividade eferente simpática renal (AESR), batimento a batimento na situação de controle (normotensão). B) Após a desnervação sinoaórtica observa-se aumento da PS com aumento da labilidade e aumento da AESR, com diminuição da variabilidade.

ar dirigido à parte posterior da cabeça do rato⁶⁵. Ocorre então aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca, vasodilatação do trem posterior, vasoconstrição mesentérica e renal com aumento da AESR. A diminuição do fluxo urinário e da excreção de sódio após este aumento na AESR não ocorreu em ratos SHR com prévia desnervação renal completa²⁵. Por outro lado, esta resposta estava aumentada em SHR submetidos a uma alta ingestão de NaCl. Assim, o aumento da ingestão de NaCl resultou em potenciação da resposta da AESR ao estresse ambiental agudo.

Mudanças na atividade tônica simpática nos circuitos esplâncnico-renal e na frequência cardíaca podem ocorrer de acordo com o nível de alerta induzido por estímulos ambientais triviais³³, durante eventos comuns da vida diária (Fig. 4.3).

Aumento da AESR (registro direto) foi demonstrado em SHR⁴⁸ e na hipertensão produzida por mineralocorticóide e excesso de sal⁹⁶ mas não em outros modelos de hipertensão. Recentemente, medidas diretas da AESR por integração dos potenciais renais durante cerca de 1.000 ciclos cardíacos mostraram aumento de 70% da AESR em ratos com hipertensão neurogênica produzida pela desnervação sinoaórtica (Fig. 4.4)⁴². A utilização de técnicas microcomputadorizadas para análise dos potenciais renais e mudanças associadas da pressão arte-

rial e frequência cardíaca (Fig. 4.5)³⁷, batimento a batimento, tem permitido estabelecer relações entre estes parâmetros, por exemplo, quando do aumento provocado da pressão arterial. Em ratos desnervados, ocorre aumento da pressão arterial, da labilidade e aumento da AESR por ciclo (de 32 ± 9 para 56 ± 19 pulsos) ou durante 1.000 ciclos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AARS, H. & AKRE, S. — Reflex changes in sympathetic activity and arterial blood pressure evoked by afferent stimulation of the renal nerve. *Acta Physiol. Scand.*, 78:184-188, 1970.
2. ADRIAN, E. D.; BRONK, D. W. & PHILLIPS, G. — Discharges in mammalian sympathetic nerves. *J. Physiol.*, 74:115-133, 1932.
3. ASTROM, A. & CRAFOORD, J. — Afferent activity recorded in the kidney nerves of rats. *Acta Physiol. Scand.*, 70:10-15, 1967.
4. ASTROM, A. & CRAFOORD, J. — Afferent and efferent activity in the renal nerves of cats. *Acta Physiol. Scand.*, 74:69-78, 1968.
5. AZER, M.; CANNON, R. & KALOYANIDES, G. J. — Effect of renal denervation on the antinatriuresis of caval constriction. *Am. J. Physiol.*, 222:611-616, 1972.
6. BARAJAS, L. — Innervation of the renal cortex. *Fed. Proc.*, 37:1192-1201, 1978.
7. BARAJAS, L. & MUELLER, J. — The innervation of the juxtaglomerular apparatus and surrounding tubules a quantitative analysis by serial section electron microscopy. *J. Ultrastruct. Res.*, 43:107-132, 1973.
8. BARAJAS, L. & WANG, P. — Demonstration of acetylcholinesterase in the adrenergic nerves of the renal glomerular arterioles. *J. Ultrastruct. Res.*, 53:244-253, 1975.
9. BECHAM, W. S. & KUNZE, D. L. — Renal receptors evoking a spinal vasomotor reflex. *J. Physiol.*, 201:75-85, 1969.
10. BRADFORD, J. R. — The innervation of the blood vessels. *J. Physiol.*, 10:358-407, 1889.
11. BRADLEY, T. & HJEMDAHL, P. — Influence of afferent renal nerve activity on contralateral renal overflow of norepinephrine and dopamine to plasma in the dog. *Acta Physiol. Scand.*, 128:119-120, 1986.
12. BRODY, M. J. & JOHNSON, A. K. — Role of the anteroventral third ventricle region in fluid and electrolyte balance, arterial pressure regulation and hypertension. In Martini, L. & Ganong, W. F. (eds.). *Frontiers in Neuroendocrinology*. New York, Raven Press, 1980, vol. 6, p. 249-292.
13. BRODY, M. J.; BARROW, K. W.; BERECEK, K. H.; FABER, J. E. & LAPPE, R. W. — Neurogenic mechanisms of experimental hypertension. In Genest, J.; Kuchel, O.; Hamet, P. & Cantin, M. (eds.). *Hypertension*. Montreal, McGraw Hill, 1983, p. 117-139.
14. BUGGY, J.; FINK, G. D.; JOHNSON, A. D. & BRODY, M. J. — Prevention of the development of renal hypertension by anterolateral third ventricle tissue lesions. *Circ. Res.*, 40(Suppl. 1):110-117, 1977.
15. CALARESU, F. R. & CIRIELLO, J. — Projections to the hypothalamus from buffer nerves and nu-

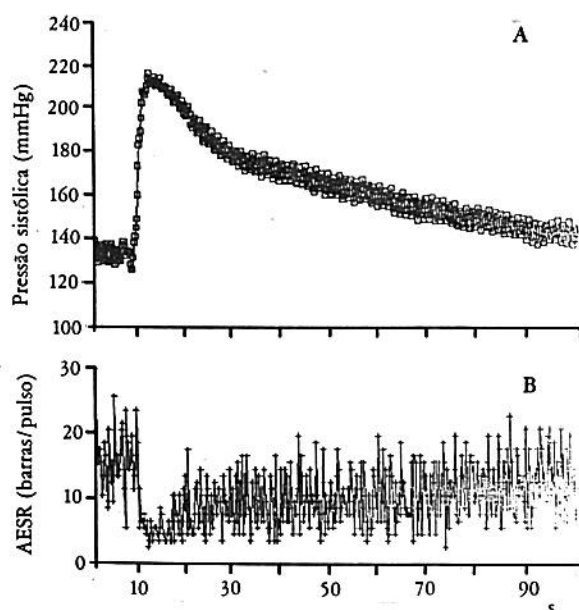


Figura 4.5 — A) Alteração da pressão arterial sistólica provocada pela injeção de fenilefrina em rato normotenso. B) Mudança associada na atividade eferente simpática renal (AESR). Análise batimento a batimento pelo computador (Gutierrez e cols.³⁷).

- cleus tractus solitarii in the cat. *Am. J. Physiol.*, 239:R130-R136, 1980.
16. CALARESU, F. R. & CIRIELLO, J. — Renal afferent nerves affect discharge rate of medullary and hypothalamic single units in the cat. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 3:311-320, 1984.
 17. CALARESU, F. R.; STELLA, A. & ZANCHETTI, A. — Hemodynamic responses and renin release during stimulation of afferent renal nerves in the cat. *J. Physiol.*, 255:687-700, 1976.
 18. CIRIELLO, J. & CALARESU, F. R. — Central projections of afferent renal fibers in the rat: an anterograde transport study of horseradish peroxidase. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 8:273-285, 1983.
 19. CIRIELLO, J. & CALARESU, F. R. — Hypothalamic projections of renal afferent nerves in the cat. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 58:574-576, 1980.
 20. COOTE, J. H.; JOHNS, E. J.; McLEOD, V. H. & SINGER, B. — The effect of renal nerve stimulation on renal blood flow and adrenergic blockade on plasma renin activity in the cat. *J. Physiol.*, 226:15-36, 1972.
 21. DAY, T. A. & CIRIELLO, J. — Afferent renal nerve stimulation excites supraoptic vasopressin neurons. *Am. J. Physiol.*, 249:R368-R371, 1975.
 22. DiBONA, G. F. — Neural control of renal function: cardiovascular implications. *Hypertension*, 13:539-548, 1989.
 23. DiBONA, G. F. — Neural control of renal tubular solute and water transport. *Miner. Electrolyte Metab.*, 15:66-73, 1989.
 24. DiBONA, G. F. — The functions of the renal nerves. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, 94:76-157, 1982.
 25. DiBONA, G. F. — Sympathetic nervous system influences on the kidney — role in hypertension. *Am. J. Hypertens.*, 2:119s-124s, 1989.
 26. DiBONA, G. F. & RIOS, L. L. — Renal nerves in compensatory renal response to contralateral renal denervation. *Am. J. Physiol.*, 238:F26-F30, 1980.
 27. DiBONA, G. F. & SAWIN, L. L. — Renal nerve activity in conscious rats during volume expansion and depletion. *Am. J. Physiol.*, 248:F15-F23, 1985.
 28. DONOVAN, M. K.; WYSS, J. M. & WINTERNITZ, S. R. — Localization of renal sensory neurons using the fluorescent dye technique. *Brain. Res.*, 259:119-122, 1983.
 29. ELY, D. L. & WIEGAND, J. — Stress and high sodium effects on blood pressure and brain catecholamines in spontaneously hypertensive rats. *Clin. Exp. Hypertens.*, (A) 5:1559-1587, 1983.
 30. ESLER, M.; JENNINGS, G.; KORNER, P.; WILLETT, I.; DUDLEY, F.; HASKING, G.; ANDERSON, W. & LAMBERT, G. — Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension*, 11:3-20, 1988.
 31. FELDER, R. B.; HEESCH, C. M. & THAMES, M. O. — Reflex modulation of carotid sinus baroreceptor activity in the dog. *Am. J. Physiol.*, 244:H437-H443, 1983.
 32. FOLKOW, B. — Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol. Rev.*, 62:347-504, 1982.
 33. FOLKOW, B. — Physiology of behavior and blood pressure in animals. In Julius, S. & Bassett, D. R. (eds.). *Handbook of Hypertension*. Amsterdam, Elsevier Science, 1987, vol. 9, p. 2-17.
 34. FRANCISCO, L. L.; HOVERSTEN, L. G. & DiBONA, G. F. — Renal nerves in the compensatory adaptation to ureteral occlusion. *Am. J. Physiol.*, 238:F229-F234, 1980.
 35. GILL, J.R. & BARTTER, F. C. — Adrenergic nervous system in sodium metabolism. II Effects of guanethidine on the renal response to sodium deprivation in normal man. *N. Engl. J. Med.*, 275:1466-1471, 1966.
 36. GILMORE, J. P. & TOMOMATSU, E. — Renal mechanoreceptors in non-human primates. *Am. J. Physiol.*, 248:R202-R207, 1985.
 37. GUTIERREZ, M. A.; IDA, F.; FURUIE, S. S.; IRIGOYEN, M. C.; KRIEGER, E. M. & MELO, C. P. — A microcomputer system for quantitative analysis of neural activity in the regulation of the cardiovascular system. *Computers in Cardiology*, 1989 (in press).
 38. GUYTON, A. C. & COLEMAN, T. G. — Long-term regulation of the circulation: interrelationship with body fluid volumes. In Reeve, E. B. & Guyton, A. C. (eds.). *Physical Bases of Circulatory Transport: Regulation and Exchange*. Philadelphia, Saunders, 1967, p. 179-200.
 39. HERMANSSON, K.; OJTEG, G. & WOLGAST, M. — The renorenal reflex; evaluation from renal blood flow measurements. *Acta Physiol. Scand.*, 120:207-215, 1984.
 40. HESSE, I. F. A. & JOHNS, E. J. — The subtype of alpha adrenoceptor involved in the neural control of renal tubular sodium reabsorption in the rabbit. *J. Physiol.*, 352:527-538, 1984.
 41. HOLLENBERG, N. K. — Renal vascular tone in essential and secondary hypertension. *Medicine (Baltimore)*, 54:29-44, 1975.
 42. IRIGOYEN, M. C.; CESTARI, I. A.; MOREIRA, E. D.; OSHIRO, M. S. & KRIEGER, E. M. — Measurements of renal sympathetic nerve activity in conscious sinoaortic denervated rats. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 21:869-872, 1988.
 43. IRIGOYEN, M. C.; MOREIRA, E. D.; MOREIRA, R. D. & KRIEGER, E. M. — Impaired baroreflex control of renal sympathetic nerve activity in high-renin renal hypertension. *Proceedings of the Intern. Union of Physiol. Sciences (XXXI Congress)*. P1318:59, 1989.
 44. JANSSEN, B. J. A. & SMITS, J. F. H. — Renal nerves in hypertension. *Miner. Electrolyte Metab.*, 15:74-82, 1989.
 45. JOHNS, E. J. & MANITUS, J. — An investigation into the alpha-adrenoceptor mediating renal nerve induced calcium reabsorption by the rat kidney. *Br. J. Pharmacol.*, 89:91-97, 1986.
 46. JOHNS, E. J. — Role of renal nerves in modulating renin during pressure reduction at the feline kidney. *Clin. Sci.*, 69:185-189, 1985.
 47. JOHANSSON, B. — Circulatory responses to stimulation of somatic afferents. *Acta Physiol. Scand.*, 57(Suppl. 198):1-12, 1962.
 48. JUDY, W. V.; WATANABE, A. M.; HENRY, D. P.; BESCH Jr., H. R.; MURPHY, W. R. & HOECKEL, G. M. — Sympathetic nerve activity. Role in regulation of blood pressure in spontaneously hypertensive rat. *Circ. Res.*, 38(Suppl. II):II21-II29, 1976.
 49. KAHL, F. R.; FLINT, J. F. & SNIDON, F. P. — Influence of the left arterial distention on renal vasomotor tone. *Am. J. Physiol.*, 226:240-246, 1974.
 50. KATHOLI, R. E.; HAGEMAN, G. R.; WHITLOW, P. L. & WOODS, W. T. — Hemodynamic and afferent renal nerve response to intrarenal adenosine in the dog. *Hypertension* 5(Suppl. 1):149-154, 1983.

51. KATHOLI, R. E.; WHITLOW, P. L.; HAGEMAN, G. R. & WOODS, W. T. — Intrarenal adenosine produces hypertension by activation the sympathetic nervous system via the renal nerves in the dog. *J. Hypertens.*, 2:349-359, 1984.
52. KIRCHEIM, H. — Systemic arterial baroreceptors reflexes. *Physiol. Rev.*, 56:100-176, 1976.
53. KLINE, R. L.; PATEL, K. P.; CIRIELLO, J. & MERCER, P. F. — Effect of renal denervation on arterial pressure in rats with aortic nerve transection. *Hypertension*, 5:468-475, 1983.
54. KOPP, U. C. & DiBONA, G. F. — Interaction between neural and nonneural mechanisms controlling renin secretion rate. *Am. J. Physiol.*, 246:F620-F626, 1984.
55. KOPP, U. C.; SMITH, L. A. & DiBONA, G. F. — Renorenal reflexes: neural components of ipsilateral and contralateral renal responses. *Am. J. Physiol.*, 249:F507-F517, 1985.
56. KOPP, U. C.; OLSON, L. A. & DiBONA, G. F. — Renorenal reflex mechano and chemoreceptor stimulation in the dog and the rat. *Am. J. Physiol.*, 246:F67-F107, 1984.
57. KOPP, U. C.; SMITH, I. A. & DiBONA, G. F. — Impaired renorenal reflexes in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*, 9:69-75, 1987.
58. KOPP, U. C. — Renorenal reflexes in normotension and hypertension. *Miner. Electrolyte Metab.*, 15:66-73, 1989.
59. KOSTREVA, D. R.; CASTANER, R. & KAMPINE, J. P. — Reflex effects of hepatic baroreceptors on renal and cardiac sympathetic nerve activity. *Am. J. Physiol.*, 238:R390-394, 1980.
60. KUO, D. C.; NADELHAFT, I.; HISAMITSU, T. & DE GROAT, W. C. — Segmental distribution and central projection of renal afferent fibers in the cat studied by transganglionic transport of horseradish peroxidase. *J. Comp. Neurol.*, 216:162-174, 1983.
61. LA GRANGE, R. G.; SLOOP, C. H. & SCHMID, H. E. — Selective stimulation of renal nerves in the anesthetized dog. *Circ. Res.*, 33:704-712, 1973.
62. LAWLER, J. E.; BAKER, G. F.; HUBBARD, J. W. & SCHAUB, R. G. — Effects of stress on blood pressure and cardiac pathology in rats with borderline hypertension. *Hypertension*, 3:496-505, 1981.
63. LAWLER, J. E.; COX, R. H.; SANDERS, B. J.; MITCHELL, V. P. & BAER, P. G. — Renal denervation can prevent stress induced hypertension in the borderline hypertensive rat. *Neuroscience*, 11:99, 1985.
64. LAWLER, J. E.; SANDERS, B. J. & CHEN, Y.-F. — Hypertension produced by a high-sodium diet in the borderline hypertensive rat. *Clin. Exper. Hypertens.*, (A)9:1713-1731, 1987.
65. LUNDIN, S. & THORÉN, P. — Renal function and sympathetic activity during mental stress in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Acta Physiol. Scand.*, 115:115-124, 1982.
66. MacFARLANE, M. D. — A renorenal vasoconstrictor reflex induced by acetylcholine. *Am. J. Physiol.*, 218:851-856, 1970.
67. MANCIA, G.; SHEPHERD, J. T. & DONALD, D. E. — Role of cardiac, pulmonary, and carotid mechanoreceptors in the control of hind-limb and renal circulation in dogs. *Circ. Res.*, 37:200-208, 1975.
68. MITCHELL, G. A. G. — The nerve supply of the kidneys. *Acta Anat.*, 10:1-37, 1950.
69. MOREIRA, E. D.; OLIVEIRA, M. & KRIEGER, E. M. — Impaired baroreflex control of heart rate in high-renin renal hypertension. *J. Hypertens.*, 6:619-625, 1988.
70. MOREIRA, R. D. & KRIEGER, E. M. — Alteration of the pattern of pressure changes during sleep of rats with overactivity of the renin-angiotensin system. *Clin. Exper. Hypertens.*, A6(10 & 11): 2123-2127, 1984.
71. MOREIRA, R. D. & KRIEGER, E. M. — Paraventricular nucleus and the alteration produced by angiotensin on the pattern of pressure during sleep, 8th Scientific Meeting of the Inter-American Society of Hypertension, 1989.
72. MORITA, H. & VATNER, S. F. — Effects of volume expansion on renal nerve activity, renal blood flow and sodium and water excretion in conscious dogs. *Am. J. Physiol.*, 249:F680-F687, 1985.
73. MOSS, N. G. — Electrophysiological characteristics of renal sensory receptors and afferent renal nerves. *Miner. Electrolyte Metab.*, 15:59-65, 1989.
74. MOSS, N. G. — Renal function and renal afferent and efferent nerve activity. *Am. J. Physiol.*, 243:F425-F433, 1982.
75. MUIRHEAD, E. E. — Renomedullary system of blood pressure control. *Hypertension*, 8(Suppl. 1):138-146, 1986.
76. NIJIMA, A. — Afferent discharges from arterial mechanoreceptor in the kidney of the rabbit. *J. Physiol.*, 219:477-485, 1974.
77. NIJIMA, A. — Observation on the location of mechanoreceptors in the kidney and afferent nerve fibers in the renal nerves of the rabbit. *J. Physiol.*, 245:81-90, 1975.
78. NIJIMA, A. — Studies in blood pressure sensitive receptors in the rabbit kidney in vivo. *Jpn. J. Physiol.*, 22:433-440, 1972.
79. OPARIL, S.; SRIPAIROJTHIKOON, W. & WISS, J. M. — The renal afferent nerves in the pathogenesis of hypertension. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 65:1548-1558, 1987.
80. OSBORN, J. L.; HOLDAAS, H.; THAMES, M. D. & DiBONA, G. F. — Renal adrenoceptor mediation of antinatriuretic and renin secretion responses to low frequency renal nerve stimulation in the dog. *Circ. Res.*, 53:298-305, 1983.
81. OSBORN, J. L. & JOHNS, E. J. — Renal neurogenic control of renin and prostaglandin release. *Miner. Electrolyte Metab.*, 15:51-58, 1989.
82. OSBORN, J. L.; THAMES, M. D. & DiBONA, G. F. — Role of macula densa in renal nerve modulation of renin secretion. *Am. J. Physiol.*, 242:R367-R371, 1982.
83. PAPPENHEIM, S. — Arch of Anat. Physiol. U Wissenschaft. Med. 534. In Baker, R. & Tarabulcy, E. (eds.). *Effect of Contralateral Nephrectomy and Renal Nerves on Renal Function*. District. Columbia. Med. Ann. 35:467-469, 1840.
84. PATEL, K. P. & KNUPFER, M. M. — Effect of afferent renal nerve stimulation on blood pressure, heart rate and noreadrenergic activity in conscious rats. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 17:121-130, 1986.
85. PETERSON, T. V.; BENJAMIN, B. A. & HURST, N. L. — Renal nerves and renal responses to volume expansion in conscious monkeys. *Am. J. Physiol.*, 255:R388-R394, 1988.
86. PINES, Iu. L. — Electrophysiological investigations on vascular mechanoreceptors of the kidney. *Fiziol. Zh. SSSR Sechenov.*, 45:1139-1147, 1959.

87. PROSNITZ, E. H. & DiBONA, G. F. — Effect of decreased renal sympathetic nerve activity on renal tubular sodium reabsorption. *Am. J. Physiol.*, 235:F557-F563, 1978.
88. QUINBY, W. C. — The function of the kidney when deprived of its nerves. *J. Exp. Med.*, 23:535-548, 1916.
89. RECORDATI, G. M. & MOSS, N. G. — *Electrophysiological Study of Renal Mechano and Chemoreceptors in the Rat*. Proc. Int. Cong. Nephrol., 7th Montreal, 1978, p. 559-563.
90. RECORDATI, G. M.; MOSS, N. G.; GENOVESI, S. & ROGENES, P. R. — Renal receptors in the rat sensitive to chemical alterations of their environment. *Circ. Res.*, 46:395-405, 1980.
91. ROWELL, L. B. — Human cardiovascular adjustments to exercise and thermal stress. *Physiol. Rev.*, 54:75-159, 1974.
92. SCHUSTER, V. L. — Effects of angiotensin on proximal tubular reabsorption. *Fed. Proc.*, 45:1444-1447, 1986.
93. SIMON, O. R. & SCHRAMM, L. P. — The spinal course and medullary termination of myelinated renal afferents in the rat. *Brain Res.*, 290:239-247, 1984.
94. SLICK, G. L.; AGUILERA, A. J.; ZAMBRASKI, E. J.; DiBONA, G. F. & KALOYANIDES, G. J. — Renal neuroadrenergic transmission. *Am. J. Physiol.*, 229:60-65, 1975.
95. SMITS, J. F. & BRODY, M. J. — Activation of afferent renal nerves by intrarenal bradykinin in conscious rats. *Am. J. Physiol.*, 247:R1003-R1008, 1989.
96. TAKEDA, K.; SASSAKI, S.; KALMASU, I.; YOSHIMURA, M.; NAKAGAWA, M.; IJICHI, H. & BUNAG, R. D. — The role of the hypothalamo-sympathetic nerve system to maintain high blood pressure in DOCA hypertensive rats. *Jpn. Circ. J.*, 44:409-410, 1980.
97. TOWER, S. S. — Action potentials in sympathetic nerves elicited by stimulation of frog's viscera. *J. Physiol.*, 78:225-237, 1933.
98. UEDA, H.; UCHIDA, Y. & KAMISAKA, K. — Mechanism of the reflex depressor effect by kidney in the dog. *Jpn. Heart J.*, 8:597-606, 1967.
99. WILCOX, C. S.; AMINOFF, M. J. & SLADER, J. D. — Sodium homeostasis in patients with autonomic failure. *Clin. Sci.*, 53:321-328, 1977.
100. WINTERNITZ, S. R.; KATHOLI, R. E. & OPARIL, S. — Decrease in hypothalamic norepinephrine content following renal denervation in the one-kidney, one-clip Goldblatt hypertensive rat. *Hypertension*, 4:369-373, 1982.
101. WINTERNITZ, S. R.; KATHOLI, R. E. & OPARIL, S. — Role of the renal sympathetic nerves in the development and maintenance of hypertension in the spontaneously hypertensive rat. *J. Clin. Invest.*, 66:971-978, 1980.
102. WINTERNITZ, S. R. & OPARIL, S. — Sodium-neural interactions in the development of spontaneous hypertension. *Clin. Exp. Hypert.*, (A)4:751-760, 1982.
103. WISS, J. M. & DONOVAN, M. K. — A direct projection from the kidney to the brainstem. *Brain Res.*, 298:130-134, 1984.
104. WISS, J. M.; SRIPAIROJTHIKOON, W. & OPARIL, S. — Failure of renal denervation to attenuate hypertension in Dahl NaCl sensitive rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 65:2428-2432, 1987.
105. ZAMBRASKI, E. J.; PROSNITZ, E. H. & DiBONA, G. F. — Lack of evidence for renal vasodilatation in anesthetized dogs. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 158:462-465, 1978.
106. ZHANG, T. & CIRIELLO, J. — Effect paraventricular nucleus lesions on arterial pressure and heart rate after aortic baroreceptor denervation in the rat. *Brain Res.*, 341:101-109, 1985.

FATOR NATRIURÉTICO ATRIAL NA HIPERTENSÃO ARTERIAL

Fernando Antonio de Almeida



INTRODUÇÃO

Já em seu trabalho pioneiro DeBold e cols. descreveram a ação hipotensora do fator natriurético atrial (ANF)¹⁷. Estes autores, ao injetarem o extrato ácido de um macerado de tecido atrial na circulação de ratos, observaram que ao lado dos efeitos diurético e natriurético ocorria redução da pressão arterial. Naquela ocasião, os autores interpretaram este efeito hipotensor do ANF como secundário à redução do volume circulante dependente da intensa diurese provocada por algum "princípio ativo" presente nas células atriais¹⁷.

O intenso desenvolvimento tecnológico da década de 80 fez com que poucos anos fossem suficientes para que diferentes grupos de pesquisadores identificassem este "princípio ativo" como um hormônio peptídico circulante com potente ação direta sobre os rins promovendo aumento da excreção de água e eletrólitos. Ao lado destas ações renais foram também descritos um grande número de efeitos sistêmicos e de interações do ANF com outros sistemas hormonais, que serão mencionadas nas diferentes seções deste capítulo. A figura 5.1 representa de forma esquemática e resumida as diferentes ações sistêmicas do ANF que de alguma forma possam interferir no controle da pressão arterial.

Neste capítulo procuraremos abordar com mais detalhes aquelas ações do ANF relacionadas ao controle pressórico. Revisões mais extensas com grande número de referências bibliográficas podem ser consultadas^{1, 29, 35, 40, 41}.

Embora outros nomes tenham sido dados a este hormônio na fase inicial dos estudos (atriopeptina, auriculina e cardionatrina), desde 1987 uma comissão de especialistas recomenda o uso dos termos fator natriurético atrial (ANF) ou peptídeo natriurético atrial (ANP)¹⁹.

SECREÇÃO, CIRCULAÇÃO E METABOLISMO

Os grânulos de secreção atriais não contêm a forma circulante do ANF mas sim um precursor inativo de 126 aminoácidos (pró-ANF)^{1, 29, 40, 41}. O único estímulo secretor comprovadamente demonstrado é o estiramento da parede atrial⁵¹. Do ponto de vista fisiológico este estímulo é representado pelo aumento da pressão atrial. Existem relatos de aumento da secreção de ANF durante infusão de vasopressina, angiotensina e noradrenalina³⁵. Neste caso, porém, a liberação de ANF parece depender de um efeito hemodinâmico indireto, pois é sabido que durante a infusão destes hormônios ocorre elevação da pressão no átrio direito por aumento do retorno venoso³⁵.

Na presença do estímulo secretor, ocorre a clivagem do pró-hormônio sendo lançado em circulação a molécula de ANF com 28 aminoácidos. A clivagem do pró-ANF a ANF ocorre em algum momento do processo de exocitose hormonal e exige, possivelmente, a integridade da estrutura tissular¹². Em condições basais, o pró-hormônio pode também ser encontrado em pequenas quantidades em circulação sendo, porém, inativo^{1, 29, 41}. A presença deste pró-hormônio foi também detectada por técnicas imuno-histoquímicas, em outros locais do organismo tais como o sistema nervoso central, pulmões e ventrículos³⁵. Entretanto, o significado fisiológico da existência do pró-hormônio em outros tecidos que não o atrial está ainda por ser determinado.

Hoje se aceita que a forma circulante do ANF é aquela de 28 aminoácidos (Fig. 5.2)⁵⁶ ou, simplesmente, ANF₉₉₋₁₂₆. Esta fórmula corresponde ao ANF encontrado em ratos. O ANF humano e o canino têm como única diferença a presença de uma metionina na posição 110 em

lugar da isoleucina existente no ANF de rato²². A maior parte do ANF circulante é proveniente do átrio direito. Entretanto, a secreção hormonal pelo átrio esquerdo não é desprezível^{1, 35}.

A interação do ANF com seus receptores biologicamente ativos depende essencialmente da integridade do anel central determinado pela ponte dissulfídrica enquanto sua atividade ou potência fisiológica depende da integridade da cadeia carboxiterminal⁴¹. Em relação à cadeia carboxiterminal, a retirada da tirosina na posição 126 praticamente não modifica a atividade da molécula de ANF enquanto a ausência dos três últimos aminoácidos (Phe-Arg-Tyr) reduz em 10 vezes sua atividade¹⁶. Já a cadeia N-terminal parece não ter muita importância em relação à atividade do peptídeo⁴¹. O ANF lançado na circulação tem meia-vida plasmática muito curta: de 30 a 120 segundos^{4, 38}. A hidrólise plasmática parece ser desprezível, sendo a maior parte do "clearance" metabólico hormonal realizado por ligação aos receptores de "clearance"⁴, internalização e metabolização lisossomal⁴⁷.

Os níveis plasmáticos do ANF puderam ser determinados com precisão através de RIE. Anticorpos específicos que reconhecem a cadeia C-terminal da molécula foram desenvolvidos em muitos laboratórios estando, inclusive, disponíveis comercialmente^{34, 50}. A determinação dos níveis plasmáticos do ANF por RIE com prévia extração do plasma tem revelado valores desde próximos a zero até 60pg/mL em cães e indivíduos normais; e valores entre 20 e 100pg/mL em ratos. Alguns autores expressam os resultados em fmol/mL ou pmol/L (pM) que correspondem aproximadamente a um terço daqueles anteriormente relatados.

Foram relatados níveis plasmáticos de ANF aumentados em uma série de condições fisiológicas e patológicas: expansão do volume circulante por sobrecarga aguda de sódio, salina, plasma ou sangue^{29, 34}; aumento do volume cardiopulmonar por imersão em água até a altura do pescoço²¹; taquicardia paroxística supraventricular^{29, 35}; hipervolemia pré-dialítica⁵²; insuficiência cardíaca congestiva^{15, 29, 35, 41}; anestesia por éter e morfina³⁰; hipertensão arterial com comprometimento cardíaco^{20, 35}; enfim, qualquer condição fisiológica ou patológica associada à elevação da pressão atrial.

ações hipotensoras do fator natriurético atrial

O quadro 5.1 resume os possíveis mecanismos hipotensores do fator natriurético atrial. A seguir revemos os principais estudos que descreveram tais efeitos.

Quadro 5.1 — Possíveis mecanismos hipotensores do fator natriurético atrial.

1. Efeito vasodilatador direto

2. Antagonismo a sistemas hormonais vasoconstritores

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

Reduz a secreção de renina

Antagoniza as ações vasculares da angiotensina II

Antagoniza as ações centrais da angiotensina II

Inibe a secreção de aldosterona

Catecolaminas

Reduz a liberação de catecolaminas

Antagoniza os efeitos vasculares das catecolaminas

Vasopressina

Inibe a liberação de vasopressina

Antagoniza as ações centrais e vasculares da vasopressina

3. Redução do volume circulante e balanço de sódio

Efeito diurético e natriurético

Extravasamento do volume intravascular

AÇÕES RENAIIS DO ANF

A diurese e a natriurese provocadas pelo ANF são tão importantes que sugerem uma potente ação tubular. Entretanto, esta ação tubular do ANF não foi confirmada ao nível de túbulo contornado proximal (TCP) e alça de Henle em estudos de micropunção³¹ e tampouco em estudos de perfusão de segmentos isolados de túbulo proximal, distal ou coletores corticais^{9, 40, 41}. Alguns estudos, entretanto, sugerem um possível efeito do ANF ao nível dos ductos coletores papilares^{60, 63, 69}.

O principal efeito renal do ANF ocorre a nível hemodinâmico. Estudos em animais intactos, no homem e em rim de rato isolado têm mostrado que o ANF aumenta sistematicamente o ritmo de filtração glomerular (RFG) por aumento na fração de filtração (FF), elevando, conseqüentemente, a carga filtrada de sódio^{1, 10, 35, 40, 41}. Um elegante estudo de micropunção demonstrou que este efeito hemodinâmico do ANF traduz-se fundamentalmente por vasoconstrição da arteríola eferente e vasodilatação aferente. Esta combinação leva conseqüentemente ao aumento da pressão hidráulica de perfusão glomerular e aumento do RFG e da FF¹⁸. Embora neste estudo a infusão de ANF não tenha provocado aumento significativo do coeficiente de filtração (Kf), em glomérulos de cães, perfundidos isoladamente, o hormônio promoveu um aumento do Kf da ordem de 25%²⁴.

A exemplo do que ocorre em outros territórios tissulares, a nível glomerular e em preparações de células mesangiais em cultura, a ação do ANF é acompanhada de intensa geração de monofosfato de guanosina (GMP) cíclico, sen-

do, este, universalmente aceito como o segundo mensageiro da ação do ANF a nível celular^{7, 45, 46}. Alguns pesquisadores querem, inclusive, responsabilizar o GMP cíclico como o mediador celular do aumento do RFG por um mecanismo que poderia incluir o relaxamento das células mesangiais¹⁴. Este mesmo estudo sugere que a geração e a excreção urinária de GMP cíclico possam ser utilizadas como um marcador da atividade do ANF a nível glomerular¹⁴.

Um outro importante efeito hemodinâmico renal induzido pelo ANF é o de aumentar o fluxo sanguíneo medular reduzindo, conseqüentemente, a hipertonicidade da medula interna^{23, 40, 41}. Em condições experimentais semelhantes, este "wash-out" medular, induzido pela administração endovenosa de clonidina, é responsável pela amplificação da natriurese provocada pelo aumento da carga filtrada de sódio⁵³. Este fenômeno é provavelmente provocado por uma menor reabsorção passiva de sódio ao nível do segmento fino ascendente da alça de Henle⁵³. Esta reabsorção passiva de sódio na alça ascendente pressupõe a integridade do gradiente de concentração corticomedular^{40, 41}.

Em conclusão, embora alguns pesquisadores reivindicuem a existência de efeito tubular do ANF, a combinação destes dois efeitos hemodinâmicos renais (aumento do RFG e redução da hipertonicidade medular) é suficiente para explicar a diurese e natriurese provocadas pelo hormônio. As provas fundamentais desta teoria são dois estudos nos quais foram colocados cliques, em uma das artérias renais, de forma a impedir o aumento do RFG induzido pelo ANF. Em ambos os casos, independentemente do momento da colocação do clipe, antes ou após a administração do ANF, no rim com obstrução parcial da artéria renal cujo RFG não se modificava, a excreção de sódio e água em resposta à infusão de ANF não aumentava. Já no rim contralateral, onde ocorria o aumento habitual do RFG, os efeitos excretórios renais do ANF eram plenos^{11, 61}.

Outros efeitos do ANF sobre a excreção renal de eletrólitos, tais como o aumento da excreção de cálcio, magnésio, cloreto e fosfato, parecem depender exclusivamente do aumento do RFG enquanto a caliurese pode ser explicada como resultante de uma maior oferta de sódio e água às partes mais distais do néfron^{40, 41}.

EFEITOS SOBRE A RESISTÊNCIA VASCULAR RENAL

O ANF pode ter sobre a circulação renal um efeito vasoconstritor, vasodilatador ou nenhum efeito dependendo do estado inicial do tônus vascu-

lar. Por este motivo, considera-se que age *funcionalmente* como uma agonista parcial⁴⁰. Em preparações com resistência vascular renal (RVR) muito baixa, como é o caso do rim de rato isolado e artificialmente perfundido, o ANF eleva de forma discreta a RVR refletindo, possivelmente, uma vasoconstrição da arteríola eferente¹⁰. Na mesma preparação biológica, quando a RVR é previamente elevada por substâncias vasoconstritoras hormonais (angiotensina, vasopressina, noradrenalina) ou não hormonais (tetracaína, ouabaína) a subsequente adição de ANF ao perfusato é acompanhada de uma rápida e potente ação vasorrelaxante^{40, 41}. Como este efeito é observado com todos os vasoconstritores até hoje testados, supõe-se que este antagonismo deva ocorrer a um nível celular pós-receptor. Tanto o efeito vasoconstritor como vasodilatador do ANF são dependentes da presença do íon cálcio no perfusato, sendo o primeiro abolido pela ação do verapamil¹⁰.

EFEITO SOBRE A MUSCULATURA LISA VASCULAR

Já no seu experimento pioneiro, DeBold demonstrou que o extrato de átrio reduzia a pressão arterial¹⁷. Logo a seguir uma série de estudos mostrou que o extrato de tecido atrial, bem como o peptídeo semipurificado, era capaz de promover o relaxamento da musculatura lisa vascular testado em preparações isoladas de tiras de tecido aórtico pré-contraído com diferentes agentes hormonais e não hormonais, tais como noradrenalina, angiotensina, serotonina, histamina e potássio^{29, 32, 35, 40, 41, 66}. Este efeito é independente da presença do tecido endotelial na preparação biológica⁶⁶.

Logo após a identificação estrutural do ANF foi possível utilizar-se análogos radioiodinados para se estudar os receptores hormonais. Estes estudos demonstraram a existência de grande densidade de receptores específicos do ANF em tecido vascular testado a fresco bem como em células endoteliais e células da musculatura lisa vascular mantidas em cultura isolada^{1, 29, 35, 40, 41, 45, 57, 66}. Além disso, ambas as células em cultura são capazes de produzir GMP cíclico, de forma dose-dependente, na presença de ANF^{45, 57, 66}.

O GMP cíclico já era, anteriormente, considerado o mensageiro intermediário de uma série de substâncias vasodilatadoras, tais como o óxido nítrico, nitroglicerina e o nitroprussiato de sódio⁴⁵. Estudos recentes têm sugerido que o receptor biologicamente ativo do ANF (receptor B de maior peso molecular) possa corresponder à própria molécula de guanilato ciclase par-

ticulada, que é a enzima intimamente associada à parede celular responsável pela conversão do trifosfato de guanosina (GTP) a GMP cíclico^{45, 49}.

Assim, a ação vasodilatadora do ANF depende do tônus inicial da musculatura lisa vascular; é independente da integridade endotelial e, possivelmente, mediada pelo GMP cíclico. O papel dos receptores do ANF presentes em grande quantidade nas células endoteliais e largamente distribuídos em todo o organismo será discutido adiante. Entretanto, uma possível interação com a recém-descrita "endotelina", um potente hormônio peptídico vasoconstritor produzido pelas células endoteliais, certamente será objeto de estudo em futuro próximo⁶⁷.

ACÇÕES CARDIOVASCULARES DO ANF

À semelhança do que ocorre em todo o território vascular, o ANF pode ter diferentes efeitos sobre o débito cardíaco (DC), dependendo do seu estado inicial. Em ratos submetidos à hipertensão arterial experimental DOCA-sal, onde, caracteristicamente, o DC está elevado, a infusão de ANF reduz dramaticamente o DC e a pressão arterial⁶⁴. Em contrapartida, em indivíduos com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) em graus de moderada a grave, a infusão de ANF eleva o DC¹⁵. Estes efeitos aparentemente antagônicos podem ser explicados como sendo resultantes das ações hemodinâmicas sistêmicas do hormônio. No caso da hipertensão DOCA-sal, o DC é reduzido principalmente por redução do retorno venoso, enquanto, nos indivíduos com ICC, a elevação do DC deve-se a um efeito combinado de redução da pré-carga e da pós-carga¹⁵. Já em cães normais conscientes, a administração de ANF reduz o DC de forma moderada³³. O ANF não possui efeito inotrópico negativo direto, uma vez que não altera a contratilidade de músculo papilar isolado ou de fibras de Purkinje isoladas⁴¹.

Uma possível explicação para a redução do retorno venoso e do DC é o extravasamento de líquido do espaço intravascular para o extravascular promovido pelo ANF. Este efeito foi por nós demonstrado em ratos anéfricos nos quais a infusão de ANF reduziu o volume plasmático em aproximadamente 14% com o correspondente aumento do hematócrito em 7%². O mecanismo envolvido na indução deste fenômeno parece depender de um aumento da permeabilidade capilar sistêmica. Este efeito do ANF pode ter um papel particularmente importante na fisiopatogenia da ICC, pois, além de contribuir para a formação do edema neste estado patológico promove redução do retorno venoso protegendo, desta maneira, o cora-

ção de uma sobrecarga volumétrica que poderia ser ainda maior. Os indivíduos com ICC exibem os mais altos valores plasmáticos de ANF determinados¹⁵. Nestes pacientes, entretanto, o ANF tem menor ação diurética e natriurética, possivelmente por encontrar um fluxo sanguíneo renal muito reduzido, o que impediria a elevação do RFG limitando assim a ação renal do hormônio^{11, 15, 61}.

EFEITOS DO ANF SOBRE O SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

O ANF age como um antagonista do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) em diferentes níveis: reduz a secreção de renina e a atividade plasmática de renina^{6, 39}; antagoniza o efeito vasoconstritor periférico da angiotensina^{10, 32}; diminui os efeitos centrais da angiotensina, tais como elevação da pressão arterial¹³ e estimulação da ingestão de água⁵, e inibe diretamente a secreção de aldosterona em condições basais ou induzida por estímulos tais como ACTH, angiotensina II, potássio, PGE₁ e forskolina⁶.

Este antagonismo do ANF em relação ao SRAA explica, pelo menos em parte, seu efeito hipotensor agudo. Sabe-se, por exemplo, que em condições experimentais de hipertensão em que existe hiperatividade do SRAA (dois rins-uma pinça) a infusão de ANF promove as maiores quedas pressóricas registradas⁶⁴.

ANF E O SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Na maioria das estruturas do sistema nervoso central (SNC) foram identificados: o próprio ANF na sua forma nativa⁶⁸; receptores específicos do ANF⁴³ e o gene que transcodifica o RNA mensageiro para produção do ANF²⁸. Desta forma, existe indicações de que o ANF possa ser produzido e exercer localmente suas ações no SNC. Estes achados, entretanto, não excluem a possibilidade de que o ANF circulante exerça ações sobre o SNC, tendo em vista a existência de receptores específicos em ambos os lados da barreira hematoencefálica⁴³. As áreas de maior concentração de ANF e seus receptores no SNC são aquelas mais intimamente relacionadas ao controle central de atividades cardiovasculares e do balanço hidroeletrólítico: hipotálamo, área ântero-ventral do terceiro ventrículo, assoalho do IV ventrículo e núcleo do trato solitário^{44, 68}.

Do ponto de vista funcional, foi demonstrado que o tecido hipotalâmico *in vitro* libera ANF quando estimulado por despolarização sugerindo, a exemplo de outros peptídeos, uma ação neurotransmissora ou neuromoduladora do hormônio⁵⁹. Além disso, a infusão intracere-

broventricular do ANF reduz os níveis circulantes e as ações renais da vasopressina³⁶ e inibe parcialmente os efeitos dipsogênico e hipertensor centrais da angiotensina II^{5, 13}.

ANF NA HIPERTENSÃO ARTERIAL ESSENCIAL E HIPERTENSÃO ARTERIAL EXPERIMENTAL

Já em seu experimento inicial DeBold mostrou que o extrato ácido de tecido atrial reduzia a pressão arterial¹⁷. Naquela ocasião, este efeito foi interpretado como secundário à redução do volume intravascular. Hoje, sabe-se, entretanto, que a ação hipotensora do ANF deve ser resultante, como vimos, de uma combinação de efeitos: 1. o efeito vasodilatador direto; 2. uma série de ações antagônicas sobre os diferentes sistemas hormonais vasoconstritores e 3. pela diminuição do volume circulante decorrente das perdas hidroeletrolíticas renais e do extravasamento de fluido ao nível capilar (vide Quadro 5.1).

Vários estudos relataram, em pacientes hipertensos e em diferentes modelos experimentais de hipertensão arterial, níveis circulantes de ANF dentro da faixa de normalidade ou discretamente aumentados^{20, 29, 35}. Neste último caso, os valores plasmáticos do ANF correlacionam-se com os níveis pressóricos e com o grau de comprometimento da função cardíaca, refletindo, provavelmente, uma maior pressão atrial²⁰. Um dos poucos estudos que procuram imputar um papel causal ao ANF na fisiopatogênese da hipertensão arterial mostra que ratos espontaneamente hipertensos (SHR) têm um menor número de receptores cerebrais para o ANF na área subfornical e um maior número de receptores para a angiotensina quando comparado aos ratos Wistar-Kyoto, seus controles normotensos^{43, 54}.

Em pacientes com hipertensão arterial essencial e em animais com os diferentes modelos experimentais de hipertensão arterial, a infusão aguda de ANF promove redução da pressão arterial^{1, 29, 35, 40, 41, 64, 65}. O que difere, nos diferentes modelos, é o mecanismo hemodinâmico envolvido na redução da pressão arterial (PA). No modelo de hipertensão dois rins-uma pinça a redução da PA ocorre por diminuição do DC e da resistência periférica, enquanto no modelo DOCA-sal a PA reduz-se primordialmente, por diminuição do DC⁶⁴.

Em uma série de experimentos, ANF foi infundido cronicamente (quatro a sete dias), em doses baixas subdepressoras, em ratos submetidos a diferentes modelos experimentais de hipertensão arterial. Em todos os modelos estudados, observou-se queda progressiva da PA. As quedas pressóricas foram mais expressivas nos modelos dois rins-uma pinça²⁵ e em ratos es-

pontaneamente hipertensos²⁶ quando comparados ao modelo um rim-uma pinça²⁷. Estes animais apresentaram um balanço de sódio discretamente negativo, o que fala a favor de outros mecanismos anti-hipertensivos do ANF além de seu efeito natriurético. Por outro lado, a infusão crônica de ANF, em doses subdepressoras, em ovelhas normotensas, mostra que a longo prazo seu efeito hipotensor simula, do ponto de vista hemodinâmico, a ação diurética. Inicialmente ocorre redução do DC e do volume plasmático e, ao final de seis dias, observa-se principalmente redução da resistência periférica sem alteração do volume circulante⁴⁸.

Independente no mecanismo hemodinâmico envolvido, está claro que o ANF reduz a pressão arterial tanto durante administração aguda como crônica. Por esta razão, despertou-se imediatamente o interesse da comunidade médico-científica para a potencial utilidade do hormônio no tratamento da hipertensão arterial. Entretanto, devido à curta meia-vida, a utilização do ANF na sua forma nativa ficaria restrita à infusão endovenosa contínua. Este assunto será abordado adiante com maiores detalhes.

DIFERENTES RECEPTORES DO ANF: IMPLICAÇÕES FISIOLÓGICAS

Os receptores de membrana do ANF estão amplamente distribuídos em todo o território vascular (células endoteliais e da musculatura lisa) e na imensa maioria dos órgãos e tecidos estudados^{8, 29, 40, 58, 62}. No rim de rato isolado 95% destes receptores estão na região cortical e apenas 1% na região papilar⁶². Neste estudo, a determinação da afinidade e das curvas de dose-resposta sugere que mesmo em concentrações fisiológicas o ANF ocupa grande parte dos receptores celulares promovendo o aparecimento de seus efeitos renais⁶².

A procura de um análogo do ANF que tivesse uma ação antagônica aos seus efeitos fisiológicos levou à descoberta de um peptídeo que corresponde à molécula do ANF onde parte dos aminoácidos internos do anel e de ambas as extremidades da molécula foi retirada (C-ANF). Em preparações isoladas, este análogo embora ocupando até 99% dos receptores do ANF e não exercendo qualquer efeito intrínseco não é capaz de bloquear os efeitos biológicos do hormônio na sua forma nativa^{42, 55}. Isto levou-nos a levantar a hipótese de que deveriam existir duas classes distintas de receptores do ANF, uma responsável pelos seus efeitos biológicos (receptores B) e outra classe sem função definida até aquele momento (receptores C)⁴². Neste

caso, o ANF na forma nativa ocupa ambos os receptores enquanto o análogo C-ANF ocupa apenas os receptores C.

Em outra série de experimentos, observamos que a infusão endovenosa do análogo C-ANF em ratos intactos elevava os níveis plasmáticos do ANF endógeno, tendo como conseqüência todos os conhecidos efeitos fisiológicos do ANF^{3, 42}. Levando-se em conta que o C-ANF ocupa exclusivamente os receptores C e que sua ocupação eleva os níveis plasmáticos do ANF endógeno, estes achados fizeram-nos supor que os receptores C deveriam participar do "clearance" metabólico hormonal, retirando, portanto, o ANF da circulação. Esta hipótese ficou confirmada em estudo no qual determinamos o volume de distribuição, o "clearance" metabólico e a meia-vida do ANF na circulação de ratos na presença e na ausência da ocupação dos receptores C pelo análogo C-ANF. Este estudo mostrou que os receptores C correspondem à maioria dos receptores do ANF também no animal intacto e que são responsáveis por pelo menos 75% do "clearance" metabólico do ANF⁴. Estudos da mesma época mostram que existem diferenças não só funcionais mas também estruturais em relação aos dois tipos de receptores^{37, 58}. O quadro 5.2 mostra as principais diferenças entre os receptores C e B.

Do ponto de vista de perspectivas clínico-terapêutico, o que existe de importante é que os estudos de ligação de análogos do ANF mostram que, diferentemente dos receptores B, os receptores C não exigem a integridade da molécula para que ocorra a interação entre o ANF e os receptores C, mas apenas uma pequena se-

Quadro 5.2 — Características estruturais e funcionais dos receptores do fator natriurético atrial.

Receptores B	Receptores C
Apenas 1 a 20%	Constituem maioria (80-99%)
Peso molecular 120-132kd	Peso molecular 60-68kd
A ligação hormonal requer a integridade da cadeia de aminoácidos (anel) da molécula do ANF	A ligação hormonal requer apenas pequena seqüência de aminoácidos interna do anel
Associação à ativação do sistema do GMP cíclico	Não associado a qualquer mensageiro intermediário
Mediadores dos efeitos biológicos do ANF	Responsáveis pelo "clearance" metabólico do ANF

qüência de aminoácidos interna ao anel⁵⁸. Isto abre a possibilidade de sintetizar-se substâncias que tenham estrutura semelhante a esta pequena seqüência de aminoácidos que ocupem apenas os receptores C. Estas substâncias se absorvidas por via oral teriam uma potencial utilidade como droga, uma vez que a ocupação dos receptores C elevam os níveis plasmáticos do ANF endógeno resultando em efeitos fisiológicos superponíveis àqueles de quando se infunde o ANF em sua forma nativa³ (Fig. 5.3).

Esta droga hipotética poderia ser útil em qualquer condição patológica onde ocorra retenção de sódio e água e/ou aumento da resistência periférica. A hipertensão arterial é o estado patológico onde esta droga hipotética poderia ter sua melhor aplicação, pois os efeitos fisiológicos do ANF aproximam-se muito dos efeitos desejáveis de um anti-hipertensivo ideal: 1. pos-

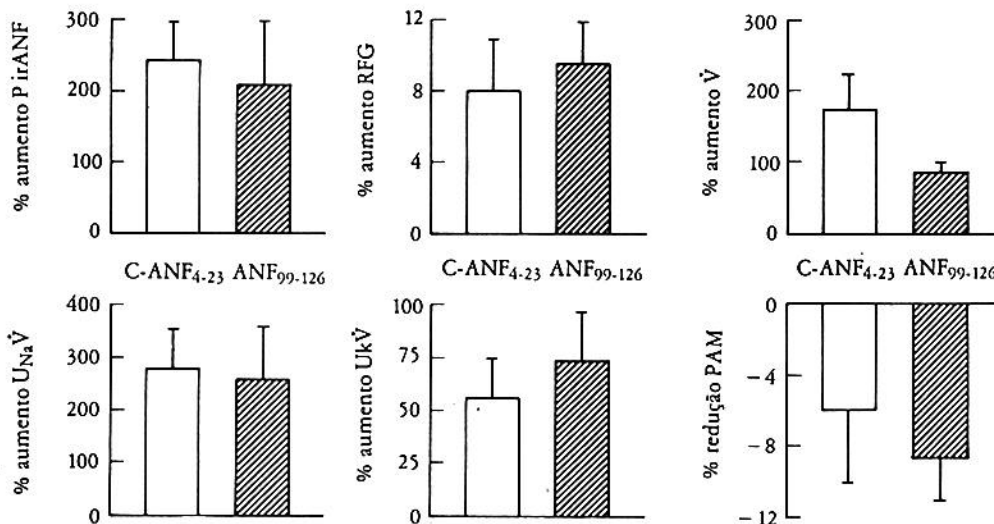


Figura 5.3 — Comparação entre os efeitos renais e pressóricos quando da elevação dos níveis plasmáticos do fator natriurético atrial por infusão da forma nativa (ANF₉₉₋₁₂₆) ou do agonista específico dos receptores de "clearance" (C-ANF₄₋₂₃) em ratos. PirANF = ANF plasmático determinado por radioimunoensaio; RFG = ritmo de filtração glomerular; V = volume urinário; UNaV = excreção absoluta de sódio; UKV = excreção absoluta de potássio e PAM = pressão arterial média.

sui ação diurética e natriurética sem os efeitos metabólicos das drogas deste grupo; 2. tem efeito vasodilatador sem causar taquicardia reflexa e 3. possui ação antagônica aos sistemas hormonais mais implicados na fisiopatogênese da hipertensão arterial (sistema renina-angiotensina-aldosterona, catecolaminas e vasopressina).

Agradecimentos

Nossos estudos aqui mencionados foram realizados no Laboratório de Fisiologia Renal do Prof. Thomas Maack durante minha estadia como Post-Doctoral Fellow no Departamento de Fisiologia da Cornell University Medical College-New York, com o auxílio financeiro do CNPq, FAPESP e Comissão de Pesquisa da PUC-SP.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, F. A. — Fator natriurético atrial: efeitos fisiológicos e implicações fisiopatológicas. *J. Bras. Nefrol.*, 11:105-115, 1989.
- ALMEIDA, F. A.; SUZUKI, M. & MAACK, T. — Atrial natriuretic factor increases hematocrit and decreases plasma volume in nephrectomized rats. *Life Sci.*, 39:1193-1199, 1986.
- ALMEIDA, F. A.; SUZUKI, M.; McENROE, G.; SCARBOROUGH, R.; LEWICKI, J. & MAACK, T. — Renal effects of small increases in plasma levels of ANF during infusion of specific C-ANF receptor ligand and ANF 1-28 in the rat. *Am. J. Hypertens.*, 1(3, part 2):104A, 1988 (abstract).
- ALMEIDA, F. A.; SUZUKI, M.; SCHARBOROUGH, R. M.; LEWICKI, J. A. & MAACK, T. — Clearance function of type C receptors of atrial natriuretic factor in rats. *Am. J. Physiol.*, 256(2 pt2):R469-R475, 1989.
- ANTUNES-RODRIGUES, J.; McCANN, S. M.; ROGERS, L. C. & SAMSON, W. K. — Atrial natriuretic factor inhibits dehydration — and angiotensin II — induced water intake in the conscious, unrestrained rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82:8720-8723, 1985.
- ATLAS, S. A. & MAACK, T. — Effects of atrial natriuretic factor on the kidney and the renin-angiotensin-aldosterone system. *End. Met. Clin. North Am.*, 16:107-143, 1987.
- BALLERMANN, B. J.; HOOVER, R. L.; KARNOVSKY, M. J. & BRENNER, B. M. — Physiologic regulation of atrial natriuretic peptide receptors in rat renal glomeruli. *J. Clin. Invest.*, 76:2049-2056, 1985.
- BIANCHI, C.; GUTKOWSKA, J.; THIBAUT, G.; GARCIA, R.; GENEST, J. & CANTIN, M. — Radioautographic localization of ¹²⁵I-atrial natriuretic factor (ANF) in rat tissues. *Histochemistry*, 82:441-452, 1985.
- BRIGGS, J. P.; STEIPE, B.; SCHUBERT, G. & SCHNERMANN, J. — Micropuncture studies on the renal effects of atrial natriuretic substance. *Pflügers Arch.*, 395:271-276, 1982.
- CAMARGO, M. J. F.; KLEINERT, H. D.; ATLAS, S. A.; SEALEY, J. E.; LARAGH, J. H. & MAACK, T. — Ca-dependent hemodynamic and natriuretic effects of atrial extract in isolated rat kidney. *Am. J. Physiol.*, 246:F447-F456, 1984.
- CAMARGO, M. J. F.; ATLAS, S. A. & MAACK, T. — Role of increased glomerular filtration rate in atrial natriuretic factor — induced natriuresis in the rat. *Life Sci.*, 38:2397-2404, 1986.
- CAMARGO, M. J. F.; LARAGH, J. H. & ATLAS, S. A. — Stimulation of ANF release by calcium ionophore and phorbol ester in vitro. *Am. J. Hypertens.*, 1(3, part 2):91A, 1988 (abstract).
- CASTO, R.; HILBIG, J.; SCHROEDER, G. & STOCK, G. — Atrial natriuretic factor inhibits central angiotensin II pressor responses. *Hypertension*, 9:473-477, 1987.
- CHOU-LONG, H.; IVES, H. E. & COGAN, M. G. — *In vivo* evidence that cGMP is the second messenger for atrial natriuretic factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83:8015-8018, 1986.
- CODY, R. J.; ATLAS, S. A.; LARAGH, J. H.; KUBO, S. H.; COVIT, A. B.; RYMAN, K. S.; SHAKNOVICH, A.; PONDOLFINO, K.; CLARK, M.; CAMARGO, M. J. F.; SCARBOROUGH, R. M. & LEWICKI, J. A. — Atrial natriuretic factor in normal subjects and heart failure patients. *J. Clin. Invest.*, 78:1362-1374, 1986.
- CURRIE, M. G.; GELLER, D. M.; COLE, B. R.; SIEGEL, N. R.; FOK, K. F.; ADAMS, S. P.; EUBANKS, S. R.; GALLUPPI, G. R. & NEEDLEMAN, P. — Purification and sequence analysis of bioactive atrial peptides (atriopeptins). *Science*, 223:67-69, 1984.
- DeBOLD, A. J.; BORENSTEIN, H. B.; VERESS, A. T. & SONNEMBERG, H. — A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci.*, 28:89-94, 1981.
- DUNN, B. R.; ICHIKAWA, I.; PFEFFER, J. M.; TROY, J. L. & BRENNER, B. M. — Renal and systemic hemodynamic effects of synthetic atrial natriuretic peptide in the anesthetized rat. *Circ. Res.*, 59:237-246, 1986.
- DZAU, V. J.; BAXTER, J. A.; CANTIN, M.; DeBOLD, A.; GANTEN, D.; GROSS, K.; HUSAIN, A.; INAGAMI, T.; MENARD, J.; POOLE, S.; ROBERTSON, J. I.; TANG, J. & YAMAMOTO, K. — Report of the Joint Nomenclature and Standardization Committee of the International Society of Hypertension, American Heart Association and the World Health Organization. *J. Hypertens.*, 5:507-511, 1987.
- ELIJOVICH, F. & SCHIFFRIN, E. L. — ANP in essential hypertension: a marker of target organ damage? *Am. J. Hypertens.*, 1(3, part 2):50A, 1988 (abstract).
- EPSTEIN, M.; LOUZENHISER, R.; FRIEDLAND, R.; ACETO, R. M.; CAMARGO, M. J. F. & ATLAS, S. A. — Relationship of increased plasma atrial natriuretic factor and renal sodium handling during immersion-induced central hypervolemia in normal humans. *J. Clin. Invest.*, 79:738-745, 1987.
- FLYNN, T. G.; DeBOLD, M. L. & DeBOLD, A. J. — The amino acid sequence of an atrial peptide with potent diuretic and natriuretic properties. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 117:859-865, 1983.
- FRIED, T. A.; McCOY, R. N.; OSGOOD, R. W.; REINECK, H. J. & STEIN, J. H. — The effect of atrial natriuretic peptide on glomerular hemodynamics. *Clin. Res.*, 33:584A, 1985 (abstract).
- FRIED, T. A.; McCOY, R. N.; OSGOOD, R. W. & STEIN, J. H. — Effect of atriopeptin II on determinants of glomerular filtration rate in the in vitro perfused dog glomerulus. *Am. J. Physiol.*, 250(6 Pt2):F1119-F1122, 1986.

25. GARCIA, R.; THIBAUT, G.; GUTKOWSKA, J.; HAMET, P.; CANTIN, M. & GENEST, J. — Effect of chronic infusion of synthetic atrial natriuretic factor (ANF 8-33) in conscious two-kidney, one-clip hypertensive rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 178:155-159, 1985.
26. GARCIA, R.; THIBAUT, G.; GUTKOWSKA, J.; HORKY, K.; HAMET, P.; CANTIN, M. & GENEST, J. — Chronic infusion of low doses of atrial natriuretic factor (ANF Arg101-Tyr126) reduces blood pressure and increased diuresis and natriuresis during chronic infusion of atrial natriuretic factor (ANF Arg101-Tyr126) in conscious one-kidney, one-clip hypertensive rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 179:396-401, 1985.
27. GARCIA, R.; GUTKOWSKA, J.; GENEST, J.; CANTIN, M. & THIBAUT, G. — Reduction of blood pressure and increased diuresis and natriuresis during chronic infusion of atrial natriuretic factor (ANF Arg101-Tyr126) in conscious one-kidney, one-clip hypertensive rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 179:539-545, 1985.
28. GARDNER, D. G.; VLASUK, G. P.; BAXTER, J. D.; FIDDES, J. C. & LEWICKI, J. A. — Identification of atrial natriuretic factor gene transcripts in the central nervous system of the rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84:2175-2179, 1987.
29. GOETZ, K. L. — Physiology and pathophysiology of atrial peptides. *Am. J. Physiol.*, 254:E1-E15, 1988.
30. HORKY, K.; GUTKOWSKA, J.; GARCIA, R.; THIBAUT, G.; GENEST, J. & CANTIN, M. — Effect of different anesthetics on immunoreactive atrial natriuretic factor concentrations in rat plasma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 129:651-657, 1985.
31. HUANG, C.-L.; LEWICKI, J.; JOHNSON, L. K. & COGAN, M. G. — Renal mechanism of action of rat atrial natriuretic factor. *J. Clin. Invest.*, 75:769-773, 1985.
32. KLEINERT, H. D.; MAACK, T.; ATLAS, S. A.; JANUSZEWSKI, A.; SEALEY, J. E. & LARAGH, J. H. — Atrial natriuretic factor inhibits angiotensin, norepinephrine, and potassium-induced vascular contractility. *Hypertension*, 6(2 Pt2): 1-143-1-147, 1984.
33. KLEINERT, H. D.; VOLPE, M.; ODELL, G.; MARION, D.; ATLAS, S. A.; CAMARGO, M. J. F.; LARAGH, J. H. & MAACK, T. — Cardiovascular effects of synthetic atrial natriuretic factor in anesthetized and conscious dogs. *Hypertension*, 8:312-316, 1986.
34. LANG, R. E.; THÖLKEN, H.; GANTEN, D.; LUFT, F. C.; RUSKOAHO, H. & UNGER, T. — Atrial natriuretic factor — a circulating hormone stimulated by volume loading. *Nature*, 314:264-266, 1985.
35. LANG, R. E.; UNGER, T. & GANTEN, D. — Atrial natriuretic peptide: a new factor in blood pressure control. *J. Hypertens.*, 5:255-271, 1987.
36. LEE, J.; FENG, J. Q.; MALVIN, R. L.; HUANG, B.-S. & GREKIN, R. J. — Centrally administered atrial natriuretic factor increases renal water excretion. *Am. J. Physiol.*, 252(6 Pt2):F1011-F1015, 1987.
37. LEITMAN, D. C.; ANDRESEN, J. W.; KUNO, T.; KAMISAKI, Y.; CHANG, J. K. & MURAD, F. — Identification of multiple binding sites for atrial natriuretic factor by affinity cross-linking in cultured endothelial cells. *J. Biol. Chem.*, 261:11650-11655, 1986.
38. LUFT, F. C.; LANG, R. E.; ARONOFF, G. R.; RUSKOAHO, H.; TOH, M.; GANTEN, D.; STERZEL, R. B. & UNGER, T. — Atriopeptin III kinetics and pharmacodynamics in normal and anephric rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 236:416-418, 1986.
39. MAACK, T.; MARION, D. N.; CAMARGO, M. J. F.; KLEINERT, H. D.; LARAGH, J. H.; VAUGHAN Jr., E. D. & ATLAS, S. A. — Effects of auricularin (atrial natriuretic factor) on blood pressure, renal function, and the renin-aldosterone system in dogs. *Am. J. Med.*, 77:1069-1075, 1984.
40. MAACK, T.; CAMARGO, M. J. F.; KLEINERT, H. D.; LARAGH, J. H. & ATLAS, S. A. — Atrial natriuretic factor: structure and functional properties. *Kidney Int.*, 27:607-615, 1985.
41. MAACK, T. — Atrial natriuretic factor: a physiological link between the heart and the kidney. In *Physiologie Aktuell*. Stuttgart & New York, Gustav Fisher Verlag, 1986, p. 59-85.
42. MAACK, T.; SUZUKI, M.; ALMEIDA, F. A.; NUSSENZVEIG, D.; SCARBOROUGH, R. M.; McENROE, G. A. & LEWICKI, J. A. — Physiological role of silent receptors of atrial natriuretic factor. *Science*, 238:675-678, 1987.
43. McCARTY, R. & PLUNKETT, L. M. — Forebrain binding sites for atrial natriuretic factor: alterations in spontaneously hypertensive (SHR) rats. *Neurochem. Int.*, 9:177-183, 1986.
44. MORII, N.; NAKAO, K.; SUGAWARA, S.; SAKAMOTO, M.; SUDA, M.; SHIMOKURA, M.; KISO, Y.; KIHARA, M.; YAMORI, Y. & IMURA, H. — Occurrence of atrial natriuretic polypeptide in brain. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 127:413-419, 1985.
45. MURAD, F. — Cyclic guanosine monophosphate as a mediator of vasodilation. *J. Clin. Invest.*, 78:1-5, 1986.
46. NUSSENZVEIG, D. R.; OWADA, A.; SCARBOROUGH, R.; ARFSTEN, A. & MAACK, T. — Biological (B) and clearance (C) receptors of ANF in cultured mesangial cells and fibroblasts. *Am. J. Hypertens.*, 1(3, part 2): 121A, 1988 (abstract).
47. OWADA, A.; NUSSENZVEIG, D. R. & MAACK, T. — Receptor-mediated hydrolysis of atrial natriuretic factor (ANF) in isolated perfused rat kidney (IK). *Am. J. Hypertens.*, 1(3, part 2):121A, 1988 (abstract).
48. PARKES, D. G.; COGHLAN, J. P.; McDUGALL, J. G. & SCOGGINS, B. A. — Long-term hemodynamic actions of atrial natriuretic factor (99-126) in conscious sheep. *Am. J. Physiol.*, 254(4 Pt2):H811-H815, 1988.
49. PAUL, A. K.; MARALA, R. B.; JAISWAL, R. K. & SHARMA, R. K. — Coexistence of guanylate cyclase and atrial natriuretic factor receptor in a 180-kD protein. *Science*, 235:1224-1226, 1987.
50. Radioimmunoassay for alpha human atrial natriuretic polypeptide. Belmont, California 94002, USA, Peninsula Laboratories, Inc. 611 Taylor Way.
51. RANKIN, A. J. — Mechanisms for the release of atrial natriuretic peptide. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 65:1673-1679, 1987.
52. RASHER, W.; TULASSAY, T. & LANG, R. E. — Atrial natriuretic peptide in plasma of volume-overloaded children with chronic renal failure. *Lancet*, 2(8450):303-305, 1985.
53. REINECK, H. J. & PARMA, R. — Effect of medullary tonicity on urinary sodium in the rat. *J. Clin. Invest.*, 69:971-978, 1982.
54. SAAVEDRA, J. M.; CORREA, F. M. A.; PLUNKETT, L. M.; ISRAEL, A.; KURIHARA, M. & SHIGEMATSU, K. — Binding of angiotensin and atrial natriuretic peptide in brain of hypertensive rats. *Nature*, 320:758-760, 1986.

55. SCARBOROUGH, R. M.; SCHENK, D. B.; McENROE, G. A.; ARFSTEN, A.; KANG, L.-L.; SCHWARTZ, K. & LEWICKI, J. A. — Truncated atrial peptide analogs. *J. Biol. Chem.*, 261:12960-12964, 1986.
56. SCHWARTZ, D.; GELLER, D. M.; MANNING, P. T.; SIEGEL, N. R.; FOK, K. F.; SMITH, C. E. & NEEDLEMAN, P. — Ser-Leu-Arg-Arg-Atriopeptin III: the major circulant form of atrial peptide. *Science*, 229:397-400, 1985.
57. SCHENK, D. B.; JOHNSON, L. K.; SCHWARTZ, K.; SISTA, H.; SCARBOROUGH, R. M. & LEWICKI, J. A. — Distinct atrial natriuretic factor receptors sites in cultured bovine aortic smooth muscle and endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 127:433-442, 1985.
58. SCHENK, D. B.; PHELPS, M. N.; PORTER, J. G.; FULLER, F.; CORDELL, B. & LEWICKI, J. A. — Purification and sub unit composition of atrial natriuretic peptide receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84:1521-1525, 1987.
59. SHIBASAKI, T.; NARUSE, M.; NARUSE, K.; MASUDA, A.; KIM, Y. S.; IMAKI, T.; YAMAUCHI, N.; DEMURA, H.; INAGAMI, T. & SHIZUME, K. — Atrial natriuretic factor is released from rat hypothalamus in vitro. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 136:590-595, 1986.
60. SONNENBERG, H.; HONRATH, U.; CHONG, C. K. & WILSON, D. R. — Atrial natriuretic factor inhibits sodium transport in medullary collecting duct. *Am. J. Physiol.*, 250(6 Pt2):F963-F966, 1986.
61. SOSA, R. E.; VOLPE, M.; MARION, D. N.; ATLAS, S. A.; LARAGH, J. H.; VAUGHAN Jr., E. D. & MAACK, T. — Relationship between renal hemodynamic and natriuretic effects of atrial natriuretic factor. *Am. J. Physiol.*, 250(3 Pt2):F520-F524, 1986.
62. SUZUKI, M.; ALMEIDA, F. A.; NUSSENZVEIG, D. R.; SAWYER, D. & MAACK, T. — Binding and functional effects of atrial natriuretic factor in isolated rat kidney. *Am. J. Physiol.*, 253(5 Pt2):F917-F928, 1987.
63. Van de STOLPE, A. & JAMISON, R. L. — Micropuncture study of the effect of ANP on the papillary collecting duct in the rat. *Am. J. Physiol.*, 254:(4 Pt2):F477-F483, 1988.
64. VOLPE, M.; SOSA, R. E.; MÜLLER, F. B.; CAMARGO, M. J. F.; GLORIOSO, N.; LARAGH, J. H.; MAACK, T. & ATLAS, S. A. — Differing hemodynamic responses to atrial natriuretic factor in two models of hypertension. *Am. J. Physiol.*, 250(5 Pt2):H871-H878, 1986.
65. WEIDMANN, P.; GNÄDINGER, M. P.; ZISWILER, H. R.; SHAW, S.; BACHMANN, C.; RASCHER, W.; UEHLINGER, D. E.; HASLER, L. & REUBI, F. C. — Cardiovascular, endocrine and renal effects of atrial natriuretic peptide in essential hypertension. *J. Hypertens.*, 4(Suppl. 2):S71-S83, 1986.
66. WINQUIST, R. J.; FAISON, E. P.; WALDMAN, S. A.; SCHWARTZ, K.; MURAD, F. & RAPOPORT, R. M. — Atrial natriuretic factor elicits an endothelium-independent relaxation and activates particulate guanylate cyclase in vascular smooth muscle. *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA*, 81:7661-7664, 1984.
67. YANAGISAWA, M.; KURIHARA, H.; KIMURA, S.; TOMOBE, Y.; KOBAYASHI, M.; MITSUI, Y.; YAZAKI, Y.; GOTO, K. & MASAKI, T. — A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*, 332:411-415, 1988.
68. ZAMIR, N.; SKOFITSCH, G.; ESKAY, R. L. & JACOBOWITZ, D. M. — Distribution of immunoreactive atrial natriuretic peptides in the central nervous system of the rat. *Brain Res.*, 365:105-111, 1986.
69. ZEIDEL, M. L.; SEIFTER, J. L.; LEAR, S.; BRENNER, B. M. & SILVA, P. — Atrial peptides inhibit oxygen consumption in kidney medullary collecting duct cells. *Am. J. Physiol.*, 251(2 Pt2):F379-F383, 1986.

TRATAMENTO DAS DISLIPIDEMIAS DOS HIPERTENSOS IDOSOS

Jenner Cruz
Helga Maria Mazzarolo Cruz
Antônio Bartolomeu Cruzera



INTRODUÇÃO

Como os lipídeos são insolúveis na água, quase todos apresentam-se no plasma sangüíneo em complexos com lipoproteínas, sendo que os principais lipídeos transportados são os ácidos graxos e o colesterol³⁷.

Define-se hiperlipoproteinemia como um aumento das concentrações plasmáticas das lipoproteínas, acima de um limite arbitrário, representado pelo percentil 95 de uma população tomada ao acaso⁷.

Do mesmo modo que a pressão arterial⁵⁴, as lipoproteínas plasmáticas aumentam com a idade⁵³, sendo o aumento, após os 50 anos, maior no sexo feminino que no masculino (Tabela 6.1)^{26, 67}.

Porém, estudos recentes levaram os Institutos Nacionais de Saúde (National Institutes of Health — NIH)^{30, 48} a concluir que, do mesmo modo que a hipertensão arterial¹⁷, os níveis elevados de lipoproteinemia, que ocorrem com a progressão da idade, após certos limites, são danosos à saúde e encurtam a sobrevivência.

Consideram-se hoje, para qualquer sexo e idade, os valores normais expressos na tabela 6.2^{16, 26, 30, 33, 51}.

As principais causas de hiperlipoproteinemia são anormalidades na síntese e degradação destas¹⁰. Elas podem resultar de erros primários, inatos do metabolismo, ou de várias outras doenças. Exemplificando, a fração VLDL do colesterol pode aumentar no *Diabetes mellitus* tipo II, na síndrome nefrótica, na uremia, no alcoo-

Tabela 6.1 — Valores normais antigos da colesterolemia e da trigliceridemia^{26, 67}.

Colesterol no soro	
Homens	De 20 a 30 anos de idade: até 260mg/dL. Acima de 30 anos de idade: até 280mg/dL.
Mulheres	De 20 a 40 anos de idade: até 250mg/dL. De 41 a 50 anos de idade: até 280mg/dL. Acima de 50 anos de idade: até 330mg/dL.
Triglicérides no soro (ambos os sexos)	
	De 1 a 29 anos de idade: de 10 a 140mg/dL. De 30 a 39 anos de idade: de 10 a 150mg/dL. De 40 a 49 anos de idade: de 10 a 160mg/dL. De 50 a 59 anos de idade: de 10 a 190mg/dL.

Tabela 6.2 — Valores atuais da colesterolemia e da trigliceridemia^{15, 26, 30, 33, 51}.

Colesterol	Nível alto:	≥ 240mg/dL.
	Nível limítrofe:	200 a 239mg/dL.
	Nível desejável:	< 200mg/dL.
LDL-colesterol	Nível alto:	≥ 160mg/dL.
	Nível limítrofe:	130 a 159mg/dL.
	Nível desejável:	< 130mg/dL.
HDL-colesterol	Nível desejável:	≥ 35mg/dL.
Relação LDL/HDL	Nível alto:	≥ 4,5
	Nível limítrofe:	3,7 a 4,4
	Nível desejável:	< 3,7
Triglicérides	Nível alto:	≥ 250mg/dL.
	Nível limítrofe:	190 a 249mg/dL.
	Nível desejável:	< 190mg/dL.

lismo crônico e pelo uso de anticoncepcionais orais, enquanto a fração LDL aumenta no hipotireoidismo e também na síndrome nefrótica⁷.

Embora seja fácil classificar uma lipoproteína responsável por uma hiperlipoproteinemia, o diagnóstico definitivo das formas hereditárias de uma hiperlipoproteinemia pode ser muito difícil e até impossível. Um sistema de classificação bastante utilizado é o de Fredrickson^{5, 26, 38}, que compreende 6 padrões ou fenótipos (Tabela 6.3).

Tabela 6.3 — Classificação das dislipidemias (Fredrickson^{5, 26, 38})

Tipo	Lipoproteínas aumentadas	Concentração lipídica sérica	
		Colesterol total	Triglicérides
I	Quilomícrons	nl/em geral †	†
IIa	LDL	†	nl
IIb	LDL, VLDL	†	†
III	beta-VLDL	†	†
IV	VLDL	nl	†
V	VLDL, quilomícrons	nl/em geral †	†

nl: normal

†: aumentado.

Embora esta classificação seja criticável e menos seguida atualmente³⁷, será utilizada nesta monografia. Entre as críticas cita-se a mutabilidade individual, por exemplo, um indivíduo obeso, classificado como do tipo IV, ao emagrecer, poderá passar para o tipo IIa e a mutabilidade dentro de uma mesma família, na qual diferentes tipos como IIa, IIb e IV podem ser encontrados, embora existam famílias apresentando sempre o mesmo fenótipo, como o tipo IV³⁷.

As hiperlipidemias são grandes causas de morbidade e de mortalidade cardiovascular, por sua associação à coronariopatia prematura, formação de placas ateromatosas, além de pancreatite recorrente¹⁰.

As placas ateroscleróticas são constituídas principalmente de lipídeos, colesterol livre e esterificado, que entram na parede arterial através de lipoproteínas plasmáticas, que incluem as frações LDL e VLDL. A velocidade de aterogênese é diretamente proporcional ao aumento dos níveis de LDL-colesterol, enquanto a aterogenicidade da fração VLDL parece depender, em parte, das propriedades qualitativas destas lipoproteínas⁴⁰.

Estudos importantes^{31, 53, 63} vêm demonstrando uma correlação positiva entre a hipercolesterolemia e a doença coronariana. A fração LDL-colesterol é que está mais positivamente relacionada a um maior risco de doença coronariana, enquanto a fração HDL-colesterol está relaciona-

da a uma redução de risco. Como cerca de 70% do colesterol circulante é transportado pela fração LDL e a fração HDL poder ser considerada cardioprotetora, pode-se avaliar o risco de doença coronariana através da relação colesterol total ou LDL-colesterol sobre HDL-colesterol.

Cruz e cols.¹⁵, em estudo em publicação, encontraram alta incidência de dislipidemias em normotensos e hipertensos essenciais, 55 e 60%, respectivamente. A dislipidemia mais comumente encontrada em hipertensos foi a do tipo IIa, em 35% dos casos, seguida dos tipos IIb em 10%, hipo-HDL-colesterolemia isolada em 8% e tipo IV em 6%. A prevalência de hiper-LDL-colesterolemia foi de 44% no sexo masculino e de 49% no feminino. Os dislipêmicos com mais de 55 anos de idade apresentaram alterações eletrocardiográficas significativamente maiores do que aqueles com idade menor ou igual a 55 anos ($P < 0,025$).

Portanto, nestes últimos 10 anos o tratamento de um hipertenso, idoso ou não, vem sofrendo grandes alterações. Ele passou a incluir uma avaliação global do indivíduo, incluindo sexo, idade, dieta, obesidade, hábito de fumar, exercício, estresse, fatores genéticos, hipertensão arterial e outros, conforme o caso.

TRATAMENTO DAS DISLIPIDEMIAS DOS HIPERTENSOS IDOSOS

TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

Sexo

Após os 50 anos de idade as taxas plasmáticas de lipídeos são maiores no sexo feminino do que no masculino⁶⁷, porém a incidência de infarto do miocárdio e morte súbita é maior no sexo masculino⁶⁴. Cruz e cols.¹⁵ encontraram valores de LDL/HDL, LDL e colesterol total significativamente maiores em homens normotensos após os 55 anos de idade, em relação aos mais jovens. O mesmo não foi encontrado em mulheres normo ou hipertensas, nem em homens hipertensos.

Idade

Embora a frequência de infarto do miocárdio e a taxa plasmática das lipoproteínas aumentem com a idade, estudos mais recentes, de Framingham, mostraram que não há aumento da mortalidade total, quer com níveis altos ou baixos de colesterol, em ambos os sexos e que este fator de risco é mascarado por outros fatores associados^{29, 47}.

Estudos publicados em 1982, de sobreviventes de infarto de miocárdio, mostram que a hiperlipoproteinemia é encontrada em quase metade dos pacientes com menos de 50 anos de idade³⁷, diminuindo após, pondo em dúvida a necessidade de tratamento das hiperlipidemias dos idosos. Porém, a finalidade do tratamento das dislipidemias é prevenir a progressão da aterosclerose, tendo-se a impressão atual que esta meta pode ser atingida inclusive em pacientes idosos, mormente quando se procura controlar todas as suas alterações pressóricas e metabólicas^{10, 52}.

Dieta

A primeira forma de tratamento é a dieta, que, além de ser baixa em colesterol e gorduras animais saturadas, deve ser relativamente rica em azeites vegetais poliinsaturados, que reduzem a concentração de LDL-colesterol plasmático.

A mesma dieta pode ser usada no tratamento de todos os tipos de hiperlipemia¹³, mas os pacientes com deficiência familiar de lipase lipoprotéica, com hipertrigliceridemia, devem seguir uma dieta mais rigorosa, com diminuição de todas as gorduras da dieta¹³, embora os triglicérides não sejam uniformemente reconhecidos como um fator de risco importante, isoladamente, para a coronariopatia¹¹. Entretanto, os triglicérides têm sido considerados um forte fator de risco coronariano em estudos europeus e também no estudo de Framingham, em mulheres com mais de 50 anos de idade³.

A dieta é aconselhável a partir de níveis variados de colesterolemia total⁶, porém ela deve ser mencionada a partir de 200mg/dL e fornecida por escrito a partir de 240mg/dL.

Curzio e cols.¹⁸ demonstraram que em hipercolesterolemias superiores a 250mg/dL a dieta, mesmo intensa e acompanhada de perda de peso, induz apenas uma queda moderada, de 4%, na colesterolemia.

São elementos importantes da dieta:

Diminuição da ingestão de alimentos ricos em colesterol — elevam o colesterol carnes e derivados (carnes gordas, toucinho, frios, salsicha, presunto, salame, copa, mortadela, miúdos ou vísceras), camarão, lagosta, frutos do mar, gema de ovo, gordura de coco e leite e derivados (leite integral, manteiga, queijos, iogurte integral, creme de leite, chantili e sorvetes).

Abaixam o colesterol clara de ovo, óleos vegetais (azeitona, arroz, girassol, milho, soja), carnes magras, leite e iogurte desnatados, queijo ricota e tipo minas, margarina dietética, peixes, verduras, legumes, frutas, raízes (batata, beterraba, cenoura, mandioca, mandioquinha, rabanete) e cereais (arroz, ervilha, feijão, lentilha, soja).

Acredita-se que os ácidos gordurosos ômega 3 (especialmente o eicosapentaenóico e o decosa-hexaenóico), oriundos de peixes marinhos, têm a capacidade de diminuir as frações VLDL e quilomícrons, por diminuir em parte a fração LDL e aumentarem a fração HDL⁴⁰.

As dietas vegetarianas são muito pobres em colesterol.

Redução da ingestão de álcool — o álcool altera o metabolismo dos lipídeos aumentando a síntese de colesterol³². A ingestão aguda aumenta os níveis de triglicérides (fração VLDL)¹⁰. A ingestão crônica está associada a aumento da fração HDL^{32, 40}. A menor ingestão de álcool facilita manter o peso ideal e, ao contrário, em altas doses e por longo tempo aumenta a aterogênese, talvez através de lesão hepática³². Há controvérsias se o consumo moderado de álcool seja um fator de proteção contra a aterosclerose³².

Outros fatores — o consumo de fibras como aveia, trigo e seu farelo costuma baixar a concentração plasmática de LDL-colesterol⁴⁰, provavelmente por diminuir a sua absorção intestinal.

Certas vitaminas e sais minerais também podem ser benéficos, talvez por melhorarem a catabolização de lipídeos⁴⁰.

Obesidade

O aumento de peso corporal de 20% ou mais acima do peso ideal eleva a aterogênese, especialmente em pacientes com menos de 50 anos de idade⁶⁴.

Cruz e cols.¹⁵ encontraram, em pacientes hipertensos essenciais obesos, maior prevalência de tipos de dislipidemia IIb e IV, em relação a hipertensos com peso normal (30 contra 4%), embora sem aumento da incidência de anormalidades eletrocardiográficas.

Fumo

O modo pelo qual o fumo produz aterogênese ainda é motivo de discussões acadêmicas, porém o hábito de fumar mais de um maço de cigarros por dia aumenta em 70% a mortalidade e em três a cinco vezes o risco de coronariopatias, em comparação a não fumantes⁶⁴. Este importante fator de risco não é definitivo, reduzindo-se após um ano de cessação do hábito de fumar.

Exercício

Os benefícios biológicos e psicológicos do exercício são diversos e variam substancialmente conforme a documentação científica, não haven-

do evidência significativa de que o aumento do exercício reduza a ocorrência de coronariopatia, porém acredita-se que o exercício vigoroso (caminhar, nadar), repetido continuamente, estimula o crescimento de vias coronarianas colaterais, pelo aumento do trabalho cardíaco e do consumo de oxigênio pelo miocárdio³⁶.

Estresse

O estresse e certos tipos de personalidade como a denominada tipo A, que caracteriza certos tipos de executivos, na batalha para o sucesso, aumentam a aterosclerose através de vários fatores, inclusive devido ao aumento da fração LDL-colesterol⁶⁴.

Fatores genéticos

Erros inatos ou primários do metabolismo das lipoproteínas, ainda não completamente elucidados, podem levar à hiperlipidemia. Cinco destes defeitos podem ser encontrados no trabalho de Brunzell¹⁰: hipercolesterolemia familiar (IIa), disbetalipoproteinemia familiar (III), deficiência de lipase lipoprotéica (I/V), hipertrigliceridemia familiar (IV/V) e hiperlipidemia familiar combinada (IIa, IIb e IV).

Hipertensão arterial

A hipertensão arterial aumenta a morbidade e a mortalidade cardiovascular em duas a quatro vezes. O risco é proporcional ao grau da pressão arterial sistólica ou diastólica, em qualquer idade ou sexo, aumentando com a elevação da relação colesterol total/HDL-colesterol plasmático, intolerância à glicose, fibrinogênio alto, anormalidades eletrocardiográficas e o hábito de fumar. O aumento da pressão arterial resulta em elevação da concentração e do total do colesterol em parede arterial²¹. A hipertensão arterial crônica acelera o envelhecimento dos vasos produzindo morte prematura⁶² e induzindo um risco adicional de anormalidades eletrocardiográficas de 28%¹⁵.

O perfeito controle da pressão arterial e dos fatores de risco determinam a eficácia do tratamento^{15, 17, 43}.

TRATAMENTO

MEDICAMENTOSO INESPECÍFICO

Intolerância à glicose

O diabetes clínico, tipo I ou II, aumenta pelo menos em duas vezes a incidência de infarto do miocárdio em relação a não diabéticos. Esse fato é mais evidente em diabéticos jovens e do sexo feminino⁶⁴.

No *Diabetes mellitus* há predominantemente hipertrigliceridemia e diminuição da fração HDL-colesterol, especialmente em pacientes tratados insuficientemente, ou não tratados. O tratamento com insulina ou com hipoglicemiantes orais costuma reduzir a dislipidemia em poucas semanas¹⁰.

Uricemia

A hiperuricemia nem sempre é mencionada como um fator de risco coronariano, embora reconhecida há muitos anos como tal⁴⁵. A coronariopatia é a principal causa de morte nos portadores de gota, embora se desconheça a verdadeira relação entre ambas.

Vários autores defendem a hipótese de que as hiperuricemias assintomáticas não devam ser tratadas⁷³, outros que as hiperuricemias primárias ou secundárias devam ser tratadas apenas quando atinjam valores plasmáticos iguais ou superiores a 9mg/dL²⁵ e até esses níveis apenas com dietas pobres em purinas, com aumento da ingestão hídrica. Poucos tratam qualquer uricemia acima dos valores normais, desde que seja com um uricosúrico¹⁷.

A hiperuricemia pode ser tratada de duas formas:

Uricosúricos — eles aumentam a velocidade de excreção urinária de ácido úrico, inibindo a sua reabsorção tubular, como a benzydaronna, dose de 100 a 300mg/dia⁴⁹ e a benzobromarona, dose única de 50 a 100mg/dia⁵⁷, ambas bem toleradas¹⁷, com a vantagem de que a primeira tem alguma ação na insuficiência coronariana, aumentando o débito das artérias coronárias e diminuindo a intensidade e a frequência das crises anginosas¹⁹. A maior contra-indicação é a possibilidade, bastante rara, de poderem induzir calcinose renal⁵⁷. A ação uricosúrica destes compostos se atenua com a aspirina, sendo abolida pela pirazinamida²² e pela insuficiência renal.

Inibidores seletivos dos degraus terminais da biossíntese de ácido úrico — o inibidor mais utilizado é o alopurinol, indicado em todos os tipos de hiperuricosúria, hiperuricemia e também na dissolução ou redução do tamanho de cálculos renais preexistentes¹². Dose habitual de 100 a 400mg/dia.

Devido a sua nefrotoxicidade, contra-indicações na gravidez, em crianças e por reações raras de hipersensibilidade, deve-se preferir um agente uricosúrico nas hiperuricemias simples e o alopurinol na gota e na calcinose úrica^{17, 25}.

Hipertrofia ventricular esquerda ao eletrocardiograma

Ela é uma complicação da hipertensão arterial e também uma causa de aumento de sua morbidade e mortalidade.

O tratamento efetivo da hipertensão arterial com alguns hipotensores, como a hidrocloretiazida, a reserpina e a hidralazina, reduz a incidência de acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão maligna e insuficiência renal; embora não reduza significativamente a incidência de infarto do miocárdio e de morte súbita, diminui a gravidade do infarto^{68, 69}, daí a importância do controle efetivo da hipertensão arterial com medicamentos capazes de reduzir, mais efetivamente, a hipertrofia cardíaca como a metildopa, inibidores da enzima de conversão da angiotensina I, prazosin e outros.

Medicamentos hipotensores associados

Há dúvidas se o tratamento da hipertensão arterial com medicamentos anti-hipertensivos possa reduzir a incidência de coronariopatias⁵⁵, imputando-se aos diuréticos em particular e, em menor escala, aos beta-bloqueadores provocarem alterações nos lipídeos plasmáticos, facilitando o aparecimento de aterosclerose³.

Os diuréticos aumentam o colesterol total (4 a 13%), os triglicérides (14 a 37%), a fração LDL (7 a 29%) e a fração VLDL (7 a 56%), com aumento da relação LDL/HDL, um fator de risco para a aterosclerose^{2, 41}.

Os beta-bloqueadores, beta-1 e 2, quando associados aos tiazídicos têm ação semelhante³. Como monoterapia, vários beta-2 têm efeito parecido, mas os beta-1, quando usados isoladamente, parecem não afetar a fração HDL^{2, 65}.

O prazosin parece ter efeito benéfico quanto aos lipídeos, segundo vários estudos, do mesmo modo que outros hipotensores: clonidina, guanabenz, guanfacina, indopamina, indoramina, labetalol e pindolol³.

O captopril, o diltiazem, o enalapril, a hidralazina, a metildopa, o minoxidil, a nifedipina, a reserpina e o verapamil parecem não exercer nenhum efeito mais importante sobre os lipídeos plasmáticos^{3, 50, 71}. Em experimentos iniciais, com o verapamil, encontramos melhoria do lipidograma.

Cruz e Cruz¹⁷, avaliando retrospectivamente 90 pacientes hipertensos idosos, acompanhados por 1 a 33 anos (média 10,9), com 65 a 93 anos de idade, tomando diuréticos, isoladamente ou não, encontraram baixa incidência de infarto do miocárdio e *angina pectoris*, concluindo

que o controle precoce e permanente da hipertensão arterial, sistólica ou diastólica, parece prevenir ou retardar a ocorrência de queixas clínicas cardiovasculares em hipertensão arterial benigna de qualquer grau^{17, 42}.

Insuficiência renal crônica

Os pacientes com insuficiência renal, momentaneamente quando submetidos à diálise peritoneal ou hemodiálise, podem apresentar níveis elevados de VLDL-colesterol e triglicérides¹⁰.

Alguns pacientes em CAPD (diálise peritoneal ambulatorial contínua) chegam a ter níveis de triglicérides superiores a 1.000mg/dL²⁸, que podem regredir com exercício e dietas pobres em hidratos de carbono.

O clofibrato é capaz de normalizar facilmente esta hipertrigliceridemia na dose de apenas um comprimido por semana. Doses maiores podem provocar sinais e sintomas de toxicidade muscular²⁸.

Pode-se encontrar também diminuição da fração HDL, agravada pelo hábito de fumar e pela hipertensão arterial¹⁰.

Hipotireoidismo

Há longo tempo se sabe que o hipotireoidismo é uma causa freqüente de hipercolesterolemia⁷², a ponto de se pensar em hipotireoidismo em todos os pacientes com esta anormalidade³⁷. Em todas as formas de hipercolesterolemia, mas principalmente no mixedema, ocorre concomitantemente hipercarotenemia, por um defeito na conversão de caroteno para vitamina A³⁷.

Por muitos anos acreditou-se que o hipotireoidismo não acelerava a aterosclerose, mas estudos posteriores demonstraram haver uma associação estreita entre estas duas condições²⁰.

O tratamento hormonal do hipotireoidismo costuma normalizar a dislipidemia. Em alguns casos há necessidade de se associar dieta, nem sempre rigorosa, e medicamentos, para se conseguir normalização completa¹⁶.

Síndrome nefrótica

Os pacientes com síndrome nefrótica apresentam freqüentemente hiperlipidemia, inversamente proporcional à albuminemia, com aumento do colesterol total, fosfolipídeos, triglicérides e frações VLDL e LDL, com diminuição da fração HDL, desenvolvimento de coronariopatia aterosclerótica e maior risco de infarto do miocárdio^{14, 70}. Em algumas causas de síndrome nefrótica, como no lúpus eritematoso disseminado, pode não haver aumento da lipidemia, ape-

sar de existir hipoalbuminemia⁵². Contribuem para a hiperlipidemia um aumento da síntese hepática desses elementos junto com um menor catabolismo¹⁴ e perdas urinárias de co-fatores importantes no seu metabolismo¹⁰.

O tratamento com corticosteróides contribui para agravar a hiperlipidemia, enquanto não é corrigida a hipoalbuminemia.

A dieta de arroz de Kempner, utilizada anteriormente, reduzia em parte a dislipidemia.

O tratamento específico com drogas hipocolesterolemiantes é, em geral, insatisfatório²⁷. Exercício moderado, controle da hipertensão arterial, dieta e interrupção do hábito de fumar são medidas acessórias aconselhadas²⁷, especialmente em pacientes que não respondem aos corticosteróides e nos idosos.

Doses moderadas de álcool não são contraindicadas.

Hiperadrenocorticismo

O excesso de hormônios corticosteróides, quer na síndrome de Cushing, quer na administração exógena prolongada (síndrome nefrótica, transplante de órgãos), costuma se acompanhar de hiperlipidemia combinada moderada³⁷.

TRATAMENTO

MEDICAMENTOSO ESPECÍFICO

As drogas que atuam no metabolismo lipídico estão expressas no quadro 6.1.

O tratamento medicamentoso específico costuma ser indicado apenas após falência da dieta e outras medidas auxiliares descritas no início. A taxa plasmática de colesterol, limite para iniciar-se o tratamento medicamentoso, é variável segundo o autor⁶. Porém, com a introdução de novas drogas mais potentes e menos tóxicas, este limite está diminuindo para 250mg ou menos^{4, 51, 52}.

DROGAS QUE AGEM NO METABOLISMO DO COLESTEROL

DROGAS QUE INIBEM A ABSORÇÃO DO COLESTEROL

Colestiramina

Trata-se de uma resina que foi usada inicialmente para controlar o prurido da colestase hepática e posteriormente para reduzir a concentração plasmática de LDL-colesterol¹⁹. A droga é insolúvel em água, não é afetada pelos sucos

Quadro 6.1 — Drogas que atuam no metabolismo lipídico (adaptado de Oliveira⁵⁸).

Drogas que agem no metabolismo do colesterol
<i>Drogas que inibem a absorção do colesterol</i> Colestiramina Cloridrato de colestipol Beta-citosterol Neomicina
<i>Drogas que inibem a síntese do colesterol</i> Ácido nicotínico Estrógenos Probucol Mevastatina ou compactina ou citrinitina Lovastatina ou mevinolona Simvastatina Pravastatina ou epstatina
<i>Hormônios da tireóide</i>
Drogas que agem no metabolismo dos triglicérides
<i>Drogas derivadas do ácido fibríco</i> Clofibrato Gemfibrozil Fenofibrato Bezafibrato Ciprofibrato
<i>Drogas derivados de hormônios masculinos</i> Oxandrolona
Associação de drogas

digestivos, não é absorvida quando administrada por via oral e o seu uso crônico reduz os depósitos corporais de colesterol e produz remissão dos xantomas tendinosos⁷.

Os efeitos adversos da droga são frequentes. Ela tem gosto arenoso, desagradável, produzindo náuseas, mal-estar abdominal, alterações da digestão e constipação intestinal. Ela pode piorar hemorróides preexistentes, aumentar os triglicérides, as transaminases e a fosfatase alcalina plasmática. Sendo uma substância clorada, a colestiramina pode produzir acidose hiperclorêmica, principalmente em crianças. Em doses altas pode produzir esteatorrêia, avitaminose (por má absorção) e hiperprotrombinemia⁷, porém, normalmente, os efeitos colaterais sistêmicos são raros, sendo encontrado ocasionalmente apenas desconforto gastrointestinal³⁵.

Cloridrato de colestipol

O cloridrato de colestipol tem uma ação semelhante à anterior. Ambas as drogas não podem ser administradas junto com outras drogas como a hidroclorotiazida, fenilbutazona, fenobarbital, anticoagulantes, tiroxina e vários digitálicos, devendo guardar um intervalo de 1 hora antes e de 4 horas após a ingestão da resina.

As doses recomendadas são de 12 a 16g/dia de colestiramina e de 15 a 30g/dia de colestipol, divididas em quatro tomadas, junto com alimentos, para minorar a ocorrência de efeitos gastrintestinais. Poucos pacientes toleram estas drogas a longo prazo⁷.

Beta-citosterol

Droga de origem vegetal, com estrutura semelhante ao colesterol e não absorvida pelo intestino humano. Age sobre a fração LDL, reduzindo a sua concentração plasmática e inibindo a absorção do colesterol. Como as anteriores, pode produzir náuseas, vômitos e diarreia.

A dose média é de 6g/dia, dividida em duas ou três tomadas, junto com líquidos, antes das principais refeições e ao deitar³⁹.

Neomicina

É um antibiótico ativo por via oral. Deve agir formando complexos insolúveis de ácidos biliares na luz intestinal. Em dose baixa, 0,5 a 2g/dia, reduz a concentração plasmática de LDL e, às vezes, de VLDL-colesterol. Pode produzir diarreia e sintomas de má absorção, mas o grande inconveniente é que pode ser absorvida eventualmente, induzindo grande toxicidade renal e otológica, o que limitou o seu uso⁷.

DROGAS QUE INIBEM A SÍNTESE DO COLESTEROL

Ácido nicotínico

É uma das mais antigas drogas hipolipidêmicas¹. Grandes doses de ácido nicotínico, 2 a 8g/dia, por via oral, divididas em 3 ou 4 tomadas, diminuem a trigliceridemia e a fração VLDL e, mais tardiamente, também a fração LDL. O efeito máximo pode durar de três a cinco semanas⁷.

Infelizmente, o ácido nicotínico é pouco tolerado nas doses recomendadas. Produz prurido e vermelhidão intensos, na face e parte superior do corpo. Essa ação é moderada pela ingestão de aspirina, 250 a 500mg, ingeridas meia hora antes, sugerindo ser um efeito colateral mediado por prostaglandinas⁶⁰. Foram descritos também vômitos, diarreia, dispepsia, úlcera péptica, hiperpigmentação cutânea, *acantosis nigricans*, icterícia, hiperglicemia, hiperuricemia, vasodilatação, hipotensão postural, ambliopia tóxica, além de ser contra-indicado na gravidez⁷.

Uma associação medicamentosa antiga, ácido nicotínico e cloridrato de papaverina, em doses baixas, 15 a 30 x 50 a 100mg/comprimi-

do, respectivamente, num total de um a três comprimidos por dia, desacreditada por muitos, tem-se mostrado muito útil no tratamento de idosos, produzindo bem-estar, diminuindo tonturas, zumbidos e, em parte, diminuindo lenta, mas irregularmente, os níveis plasmáticos de colesterol e de triglicérides, além de ser muito bem tolerada¹⁷.

O ácido nicotínico vem recuperando a sua antiga popularidade, sendo a droga de eleição para a hiperlipoproteinemia tipo V, falhando apenas no tratamento das dislipidemias por deficiência familiar de lipase lipoprotéica⁷.

O ácido nicotínico também é encontrado em combinação com colestiramina, uma resina que se liga a sais biliares, descrita anteriormente, permitindo o uso de doses menores de cada droga e maior tolerabilidade, ocasionando redução efetiva da fração LDL-colesterol⁷.

Estrógenos

Estes, como o etinilestradiol, podem reduzir em até 30% as taxas plasmáticas de colesterol, talvez por agirem sobre as lipoproteínas de baixa densidade, promovendo concomitantemente aumento da fração HDL e dos fosfolípidos⁵⁸.

O medicamento estaria indicado, quase exclusivamente, para as mulheres após a menopausa.

Dose indicada: 0,625 a 1,25mg/dia, durante 20 dias, com dez dias de descanso, associada a dietas hipolipemiantes.

Probucol

É uma droga relativamente nova que age inibindo a síntese de colesterol, não possuindo efeito sobre os triglicérides⁵⁸.

O probucol estaria indicado principalmente para o tratamento da hipercolesterolemia familiar do tipo IIa heterozigótica, que não responde à colestiramina⁷, sendo em geral bem tolerado.

O probucol pode condicionar amolecimento de fezes⁵⁸ e produzir alterações eletrocardiográficas, como aumento do intervalo Q-T e arritmias fatais em animais de laboratório, não devendo ser administrado a pacientes com lesão miocárdica recente⁷. Pelo fato adicional indesejável de reduzir a concentração plasmática de HDL-colesterol e não se ter provado eficácia na prevenção ou controle da aterosclerose ou suas seqüelas clínicas, o probucol foi pouco aceito⁷.

Lovastatina ou mevinolona

Esta droga de divulgação mais recente inibe farmacologicamente a biossíntese endógena do colesterol, através da inibição da redutase

HMG-CoA, aumentando o número de receptores LDL e a atividade da redutase, normalizando o nível do colesterol circulante, especialmente em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica⁶⁶.

A primeira droga do grupo foi a mevastatina ou compactina, isolada no Japão por Endo, em 1976²⁴, seguida da lovastatina, proveniente de uma cepa de *Aspergillus terreus*, da simvastatina e da pravastatina. Ao mesmo tempo em que os pesquisadores dos laboratórios Merck Sharp & Dohme isolavam a lovastatina do *Aspergillus*, Endo a isolava do gênero *Monascus*⁷. A simvastatina e a pravastatina são superiores à lovastatina quanto à atividade hipocolesterolemiantes, por via oral⁶⁶.

As drogas deste grupo parecem ser as mais ativas para o tratamento da hipercolesterolemia, no homem, até o momento atual⁷.

Como outras drogas hipocolesterolemiantes, a lovastatina e drogas de seu grupo produzem flatulência, náuseas, vômitos, azia, cefaléia e desconforto gastrointestinal, principalmente no início da medicação. São descritas também câimbras, mialgias, e erupções cutâneas, porém a incidência global de efeitos colaterais é baixa, provocando abandono da droga em 2% dos casos⁵⁶, ou mais em nossa experiência.

A lovastatina pode produzir dois tipos diferentes de elevação de enzimas hepáticas: a primeira pode ocorrer em qualquer tempo durante o tratamento, incide em 5% dos pacientes, é transitória, não obriga a interrupção do tratamento e, no máximo, duplica ou triplica os valores normais iniciais e a segunda incide em cerca de 2% dos pacientes, ocorre do 3º ao 12º mês de tratamento, tende a ser persistente, aumenta em mais de três vezes os valores das transaminases, sem atuar sobre a fosfatase alcalina e é assintomática, não aumentando a bilirrubinemia⁵⁶.

As conseqüências metabólicas da inibição parcial da síntese do colesterol ainda estão sendo estudadas. O principal efeito é estimular a síntese de receptores de lipoproteínas de baixa densidade, aumentar o mensageiro RNA para receptores LDL e inibir a síntese de lipoproteínas no fígado, mas a sua ação nos hepatócitos ainda é desconhecida³⁴.

A lovastatina, na dose de 20 a 80mg/dia, reduz em 30 a 42% as concentrações plasmáticas de LDL-colesterol, diminuindo também os triglicérides e a fração VLDL, aumentando a fração HDL-colesterol, sendo, quanto aos níveis de colesterol, mais potente que a colestiramina, o probucol⁵⁶ e o bezafibrato.

Embora com alguma ação sobre os triglicérides, estas drogas não são úteis no tratamento da hipertrigliceridemia isolada⁷.

A lovastatina é rapidamente absorvida, mas o seu efeito farmacológico leva duas semanas para aparecer, atingindo o máximo em quatro a seis semanas. Ela não é eliminada pela urina⁷.

Hormônios da tireóide — eles devem ser indicados quase exclusivamente nos portadores de hiperlipidemias por hipotireoidismo¹⁸, embora possam ser indicados no tratamento de toda as fases de hipercolesterolemia⁵⁸.

Como estes hormônios aumentam o metabolismo energético e o consumo de oxigênio pelo miocárdio, eles são contra-indicados na insuficiência coronariana, especialmente em infartos recentes e em portadores de angina do peito. Excetuando-se estas condições, a d-tiroxina, na dose de 2 a 4mg/dia, pode ser usada, mormente quando associada à colestiramina⁵⁸.

No mixedema os hormônios, às vezes, são insuficientes para normalizarem a colesterolemia, havendo necessidade de dieta complementar. O bezafibrato, em baixas doses, 100 a 200mg/dia, também pode ser útil¹⁶.

DROGAS QUE AGEM NO METABOLISMO DOS TRIGLICÉRIDES

DROGAS DERIVADAS DO ÁCIDO FÍBRICO

As drogas derivadas do ácido fíbrico foram as principais drogas usadas no tratamento da hiperlipemia, durante os últimos 26 anos⁹.

Clofibrato

Ele reduz a trigliceridemia diminuindo a fração VLDL-colesterol, dois a cinco dias após o início do tratamento e em menor grau a fração LDL e o colesterol total⁷, sendo uma droga muito utilizada em todo o mundo, como hipocolesterolemiantes, até o início da década de 80, quando a sua eficácia passou a ser questionada. A mortalidade cardíaca total não decresceu significativamente, bem como os seus efeitos adversos passaram a ser mais bem conhecidos, devido principalmente a uma maior incidência de neoplasias malignas e complicações de colecistectomia⁵⁹.

O clofibrato é geralmente bem tolerado, podendo provocar, ocasionalmente, náuseas, diarreia, aumento de peso e de apetite, maior incidência de coledolitíase e de colecistite e, mais raramente, erupções cutâneas, calvície, sensibilidade mamária e impotência.

Uma síndrome "gripal", com câimbras, dores musculares, fraqueza generalizada e aumem-

to de enzimas hepáticas (creatinina fosfoquinase e transaminase glutamicoxalacética), também foi descrita⁷.

A dose usual é de 2g/dia, dividida em duas ou quatro tomadas. Para reduzir os seus efeitos indesejáveis, a droga pode ser usada em menor dose, associada a tartarato de nicotilina.

Gemfibrozil

É mais efetivo e menos tóxico que o clofibrato, com a vantagem de aumentar a concentração plasmática da fração HDL, sendo muito usado nos Estados Unidos. Ele é ativo também nas dislipidemias secundárias do *Diabetes mellitus* tipo II, da síndrome nefrótica e da insuficiência renal crônica⁷, sendo capaz de retardar a progressão de coronariopatias em portadores de dislipidemia do tipo III⁴⁶.

O gemfibrozil pode provocar desconforto gastrointestinal leve em 5% dos casos: cólicas abdominais, diarreia e náuseas. Excepcionalmente, foram descritos eosinofilia, erupção cutânea, dores musculares, turvação visual, anemia leve, leucopenia, efeito hiperglicemiante e potencialização do efeito de anticoagulantes orais⁷.

O gemfibrozil, como o clofibrato, pode incrementar a formação de cálculos biliares⁷.

A dose indicada é de 600 a 1.200mg/dia, dividida em duas tomadas⁷.

Fenofibrato

Droga da terceira geração do ácido fibríco, é a droga mais usada na Europa nos últimos 15 anos, por cerca de 6 milhões de pacientes⁹.

Deve ser indicada especialmente nas hiperlipidemias tipo IIa e IIb⁸, possuindo efeitos colaterais semelhantes aos demais fibratos, mas em menor intensidade e frequência.

Bezafibrato

Esta droga e o ciprofibrato também são considerados de terceira geração.

O bezafibrato inibe a síntese de colesterol e dos triglicérides, sendo a sua ação mais acentuada sobre este último lipídeo. Cruz e cols.¹⁶ encontraram uma queda de 16% na colesterolemia e de 46% na trigliceridemia, em 56 dias de tratamento de dislipidemias do tipo IIa e IIb, em hipertensos essenciais relativamente idosos, utilizando doses baixas da droga (200mg/dia), com ótima aderência e sem nenhum efeito colateral. Ele também atua com especial intensidade sobre a fração VLDL e em menor intensidade sobre a fração LDL, abaixando-as, e mais tardiamente sobre a fração HDL, aumentando-a⁶¹.

Esta droga tem uma ação superior ao clofibrato, quer sobre o colesterol, quer sobre os triglicérides séricos⁶¹.

Os efeitos colaterais são os mesmos descritos com o gemfibrozil, mas os distúrbios gastrointestinais são menos frequentes, desaparecendo quase sempre em uma ou duas semanas, sem necessidade de se interromper o tratamento. Deve ser usado com cautela em insuficiência renal crônica e em pacientes hemodialisados, pois o limite entre a dose efetiva e a dose tóxica é muito estreito⁴⁴.

A dose varia de 200 a 600mg/dia, dividida em uma a três tomadas. Em hiperlipemias pouco graves e em pacientes idosos, doses baixas (até 200mg/dia) produzem razoável efeito terapêutico, com ótima tolerabilidade¹⁶.

DROGAS DERIVADAS DE HORMÔNIOS MASCULINOS

Oxandrolona

É um derivado de hormônio masculino, ativo nas dislipidemias tipos III, IV e V e de ação semelhante ao clofibrato⁵⁸.

Em homens púberes os efeitos colaterais são raros. Em mulheres e em homens pré-púberes, pode produzir efeitos masculinizantes. A droga é contra-indicada na gravidez, no carcinoma prostático, na insuficiência hepática (altera as transaminases) e em casos de retenção de água e sal. Quando administrada por dois meses ou mais, aconselha-se a realização de leucogramas periódicos⁵⁸.

A dose usual é de 2,5 a 7,5mg/dia (um a três comprimidos).

ASSOCIAÇÃO DE DROGAS

Da mesma forma que acontece com os hipotensores, os medicamentos hipolipemiantes agem sinergicamente, provavelmente por possuírem modos de ação distintos. As associações medicamentosas são úteis por possibilitarem ação eficiente com posologia menor e conseqüentemente menor efeito colateral.

Citamos algumas associações medicamentosas: ácido nicotínico e papaverina, ácido nicotínico e colestiramina, hormônios da tireóide e bezafibrato, clofibrato e tartarato de nicotilina, lovastatina e gemfibrozil²³, etc.

CONCLUSÕES

Considerando-se colesterolemia-LDL desejável inferior a 130mg/dL, a prevalência de dislipidemias em hipertensos idosos é de 86%, com

duas vezes mais anormalidades eletrocardiográficas em relação aos normolipêmicos (24 para 48%), sugerindo que o tratamento ideal do hipertenso é atingir níveis de LDL inferiores a 130mg/dL¹⁵.

Além da hipertensão arterial, da dislipidemia e da idade, o hábito de fumar, a dieta, a obesidade, o estresse e os fatores hereditários são fatores agravantes de risco. A dislipidemia do idoso deve ser tratada.

O tratamento inicia-se com medidas higienodietéticas, difíceis de serem seguidas, por envolverem mudanças de hábitos, parar de fumar, dietas hipocolesterolemiantes, redução do peso corporal ao peso ideal, diminuição da ingestão de álcool, caminhar, exercitar-se e tratamento adequado da hipertensão arterial, do diabetes, da hiperuricemia, da insuficiência renal crônica, da síndrome nefrótica e do hipotireoidismo. Deve-se procurar evitar o uso de drogas que aumentem os lipídeos e procurar diminuir o estresse.

Cuidados especiais devem ser dados aos pacientes com sinais e sintomas de coronariopatia ou história familiar de má circulação coronariana e/ou morte súbita.

O tratamento medicamentoso com drogas hipotrigliceridemiantes deve ser pensado quando os níveis séricos de triglicérides estiverem acima de 250mg/dL e deve ser obrigatório quando acima de 500^{26, 33}.

As drogas hipocolesterolemiantes devem ser pensadas quando o colesterol sérico permanecer acima de 240mg/dL, apesar da aderência às medidas higienodietéticas. Nos idosos a sua posologia deve ser, de preferência, menor que a habitual ou em associação.

Mais importante do que o nível de colesterol total é manter a fração LDL-colesterol abaixo de 130mg/dL, a fração HDL-colesterol acima de 35mg/dL e a relação LDL/HDL inferior a 3,7¹⁵.

O tratamento não deve ser contínuo, mas intermitente.

O etinilestradiol pode ser útil em mulheres idosas.

A lovastatina e as drogas de seu gênero são os medicamentos mais potentes para o tratamento da hipercolesterolemia e o bezafibrato e demais fibratos, para o tratamento da hipertrigliceridemia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALTSCHUL, R.; HOFFER, A. & STEPHEN, J. D. — Influence of nicotinic acid on serum cholesterol in man. *Arch. Biochem. Biophys.*, 54:558-559, 1955.
2. AMÉS, R.P. — The effects of antihypertensive drugs on serum lipids and lipoproteins I. Diuretics. *Drugs*, 32:260-278, 1986.
3. AMES, R. P. — The effects of antihypertensive drugs on serum lipids and lipoproteins II. Non-diuretic drugs. *Drugs*, 32:335-357, 1986.
4. ASSMANN, G.; LEWIS, B.; MANCINI, M.; PAOLETTI, R. & SCHETTLER, G. — Strategies for the prevention of coronary heart disease: a police statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur. J. Cardiol.*, 8:77-88, 1987.
5. BEAUMON, J. L.; CARLSON, L. A.; COOPER, G. R.; FEJFAR, Z.; FREDRICKSON, D. S. & STRASSER, T. — Classification of hyperlipidaemias and hyperlipoproteinaemias. *Bull. WHO*, 43:841-915, 1970.
6. BOYD CLARKE, C. — Physician attitudes toward elevated lipids levels: an international perspective. In Grundy, S. M & Bearn, A. G. (eds.). *The Role of Cholesterol in Atherosclerosis: New Therapeutic Opportunities*. Philadelphia, Hanley & Belfus, 1988, p. 131-141.
7. BROWN, M. S. & GOLDSTEIN, J. L. — Drugs used in the treatment of hyperlipoproteinemia. In Gilman, A. G.; Goodman, L. S.; Rall, T. W. & Murad, F. *Goodman and Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 7th ed., New York, Macmillan, 1985, p. 827-845.
8. BROWN, W. V.; DUJOVNE, C. A.; FARQUHAR, J. W.; FELDMAN, E. B.; GRUNDY, S. M.; KNOPP, R. H.; LASSER, N. L.; MELLIES, M. J.; PALMER, R. H.; SAMUEL, P.; SCHONFELD, G. & SUPERKO, H. R. — Effects of fenofibrate on plasma lipids. Double-blind, multicenter study in patients with tipo IIa or IIb hyperlipidemia. *Arteriosclerosis*, 6:670-678, 1986.
9. BROWN, W. V. — Fenofibrate, a third-generation fibric acid derivative. *Am. J. Med.*, 83(Suppl. 5B)1-2, 1987.
10. BRUNZELL, J. D. — The hyperlipoproteinemias. In Wyngaarden, J. B. & Smith Jr., L. H. (eds.). *Cecil Textbook of Medicine*. 18th ed., Philadelphia, Saunders, 1988, p. 1137-1144.
11. CARLSON, L. A. & OLSSON, A. G. — Effects of hypolipidemic drugs on serum lipoproteins. *Prog. Biochem. Pharmacol.*, 15:238-257, 1979.
12. COE, F. L. & FAVUS, M. J. — Uric acid stones. In Brenner, B. M. & Rector Jr., F. C. (eds.). *The Kidney*. 3rd ed., Philadelphia, Saunders, 1986, vol. 2, p. 1431-1433.
13. CONNOR, W. E. & CONNOR, S. L. — The dietary treatment of hyperlipidemia: rationale, technique and efficacy. *Clin. North Am. Med.*, 66:485-518, 1982.
14. COUSER, W. G. — Nephrotic syndrome. In Wyngaarden, J. B. & Smith Jr., L. H. (eds.). *Cecil Textbook of Medicine*. 18th ed., Philadelphia, Saunders, 1988, p. 591-593.
15. CRUZ, H. M. M.; CRUZ, J. & MARCONDES, M. — Dislipidemic patterns and prevalence in essential hypertensive patients treated with hypotensive drugs in S. Paulo City, Brazil. (Em publicação).
16. CRUZ, J.; CRUZERA, A. B.; CRUZ, H. M. M. & MARCONDES, M. — Tratamento de hipertensos essenciais, hipercolesterolêmicos com ou sem hipertrigliceridemia, com dose baixa de bezafibrato (200mg/dia). *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo*, 45:200-204, 1990.
17. CRUZ, J. & CRUZ, H. M. M. — Avaliação Retrospectiva do Tratamento Clínico da Hipertensão Arterial em 90 Pacientes Idosos. XIII Congresso

- Brasileiro de Nefrologia, Belo Horizonte, Soc. Bras. Nefrol., 1986, p. 73.
18. CURZIO, J. L.; KENNEDY, S. S.; ELLIOT, H. L.; FARISH, E.; BARNES, J. F.; HOWIE, C. A.; SEYMOUR, J. & REID, J. L. — Hypercholesterolaemia in treated hypertensives: a controlled trial of intensive dietary advice. *J. Hypertensions*, 7(Suppl. 6):S254-S255, 1989.
 19. DAILHEU-GEOFFROY, P. & NATAF, J. — Premiers essais cliniques avec un nouveau vasodilatateur coronarien: la benziodarone. *Presse Méd.*, 69:971-973, 1961.
 20. De GROOT, L. J. — Myxedema heart. In Beeson, P. B. & McDermott, W. (eds.). *Textbook of Medicine*. 14th ed., Philadelphia, Saunders, 1975, p. 1724.
 21. DEMING, Q. B.; DALY, M. M. & WOLINSKY, H. — Hypertension: a precursor of arteriosclerosis. In Onesti, G; Kim, K. E. & Moyer, J. H. *Hypertension: Mechanisms and Management. The Twenty-sixth Hahnemann Symposium*, New York, Grune & Stratton, 1973, p. 213-218.
 22. DIAMOND, H. S. — Uricosuric drugs. In Kelley, W. N. & Weiner, I. M. (eds.). *Uric Acid*. Berlin, Springer-Verlag, 1978, p. 459-484.
 23. EAST, C.; BILHEIMER, D. W. & GRUNDY, S. M. — Combination drug therapy for familial combined hyperlipidemia. *Ann. Intern. Med.*, 109:25-32, 1988.
 24. ENDO, A. & KURODA, M. — Citrinin, an inhibitor of cholesterol synthesis. *J. Antibiot. (Tokyo)*, 29:841-843, 1976.
 25. FLOWER, R. J.; MONCADA, S. & VANE, J. R. — Drugs employed in the treatment of gout. In Gilman, A. G.; Goodman, L. S. & Gilman, A. (eds.). *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. 6th ed., New York, Macmillan, 1980, p. 717-728.
 26. FREDRICKSON, D. S.; LEVY, R. I. & LEES, R. S. — Fat transport in hypoproteins — a integrated approach to mechanisms and disorders (continued). *N. Engl. J. Med.*, 276:148-156, 1967.
 27. GLASSOCK, R. J.; ADLER, S. G.; WARD, H. J. & COHEN, A. H. — Hyperlipemia and accelerated cardiovascular disease. In Brenner, B. M. & Rector Jr., F. C. (eds.). *The Kidney*. 3rd ed., Philadelphia, Saunders, 1986, vol. 1, p. 960-961.
 28. GOKAL, R.; RAMOS, J. M. & MCGURK, J. G. — Hyperlipidemia in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. In Gahl, G. M.; Kessel, M. & Nolph, K. D. (eds.). *Advances in Peritoneal Dialysis*. Amsterdam, Excerpta Medica, 1981, p. 480.
 29. GOLDSTEIN, J. L.; SCHROTT, H. G.; HAZZARD, W. R.; BIERMAN, E. L. & MOTULSKY, A. G. — Hyperlipidemia in coronary heart disease, II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J. Clin. Invest.*, 52:1544-1568, 1973.
 30. GOODMAN, W. S. (Chairman) — Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel, on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *Arch. Intern. Med.*, 148:36-69, 1988.
 31. GORDON, T. & KANNEL, W. B. — Premature mortality from coronary heart disease. The Framingham study. *JAMA*, 215:1617-1625, 1989.
 32. GORENSTEIN, C.; BERNIK, M. A. & GENTIL F^o, V. — Hipnóticos e etanol. In Zanini, A. C. & Oga, S. *Farmacologia Aplicada*. 4^a ed., São Paulo, Atheneu, 1989, p. 275-294.
 33. GRUNDY, S. M. (Chairman) — Consensus conference: treatment of hypertriglyceridemia. *JAMA*, 251:1196-1200, 1984.
 34. GRUNDY, S. M. — Experience with lovastatin: studies on mechanisms of action. In Grundy, S. M. & Bearn, A. G. (eds.). *The Role of Cholesterol in Atherosclerosis: New Therapeutic Opportunities*. Philadelphia, Hanley & Belfus, 1988, p. 35-53.
 35. HASHIM, S. A. & Van ITALLIE, T. B. — Cholestyramine resin therapy for hypercholesterolemia: clinical and metabolic studies. *JAMA*, 192:289-293, 1965.
 36. HASKELL, W. L. — Exercise and health. In Wyngaarden, J. B. & Smith Jr., L. H. (eds.). *Cecil Textbook of Medicine*. 18th ed., Philadelphia, Saunders, 1988, p. 45-48.
 37. HAVEL, R. J. — Disorders of lipid metabolism. In Wyngaarden, J. B. & Smith Jr., L. H. (eds.). *Cecil Textbook of Medicine*. 16th ed., Philadelphia, Saunders, 1982, vol. 1, p. 1084-1092.
 38. HERBERT, P. N.; ASSMANN, G.; GOTTO Jr., A. M. & FREDRICKSON, D. S. — Familial lipoprotein deficiency: abetalipoproteinemia, hypobetalipoproteinemia, and Tanger disease. In Stanbury, J. B.; Wyngaarden, J. B.; Fredrickson, D. S.; Goldstein, J. L. & Brown, M. S. (eds.). *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. 5th ed., New York, McGraw-Hill, 1983, p. 589-621.
 39. KANE, J. P. & MALLOY, M. J. — Treatment of hypercholesterolemia. *Med. Clin. North Am.*, 66:537-550, 1982.
 40. KANE, J. P. — The judicious diet. In Wyngaarden, J. B. & Smith Jr., L. H. *Cecil Textbook of Medicine*. 18th ed., Philadelphia, Saunders, 1988, p. 42-45.
 41. KANNEL, W. B.; CASTELLI, W. P. & GORDON, T. — Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. *Ann. Intern. Med.*, 90:85-91, 1979.
 42. KANNEL, W. B. — Importance of hypertension as a major risk factor in cardiovascular disease. In Genest, J.; Koiw, E. & Kuchel, O. (eds.). *Hypertension Physiopathology and Treatment*. New York, McGraw-Hill, 1977, p. 888-910.
 43. KANNEL, W. B. — Risk factors in hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 13(Suppl. 1):S4-S10, 1989.
 44. KELLER, F.; FABER, U. & REECK, S. — Effect and toxicity of bezafibrate in hemodialysis patients. *Clin. Nephrol.*, 28:159-160, 1987.
 45. KILLIP, T. — The problem: atherosclerosis. In Beeson, P. B. & McDermott, W. (eds.). *Textbook of Medicine*. 14th ed., Philadelphia, Saunders, 1975, p. 992-994.
 46. KUO, P. T.; WILSON, A. C.; KOSTIS, J. B.; MOREYRA, A. B. & DODGE, H. T. — Treatment of type III hyperlipoproteinemia with gemfibrozil to retard progression of coronary artery disease. *Am. Heart J.*, 116(1 P1):85-90, 1988.
 47. LASAGNA, L. — Roundtable 3: medical and economic implications of lovastatin. In Grundy, S. M. & Bearn, A. G. (eds.). *The Role of Cholesterol in Atherosclerosis: New Therapeutic Opportunities*. Philadelphia, Hanley & Belfus, 1988, p. 233-239.
 48. LASSER, N. L.; GRANDITS, G.; CAGGIULA, A. W.; CUTTLER, J. A.; GRIMM Jr., R. H.; KULLER, L. H.; SHERWIN, R. W. & STAMLER, J. — Effects of antihypertensive therapy on plasma lipids and lipoproteins in the multiple risk factor intervention trial. *Am. J. Med.*, 76(2A):52-66, 1984.

49. LEMIEUX, G.; GOUGOUX, A.; VINAY, P. & MICHAUD, G. — Uricosuric effect of benzydaron in man and laboratory animals: a comparative study. *Am. J. Physiol.*, 224:1431-1439, 1973.
50. LEREN, P.; FOSS, P. O.; NORDVIK, B. & FOS-SBAKK, B. — The effect of enalapril and timolol on blood lipids. *Acta Med. Scand.*, 223:321-326, 1988.
51. LEWIS, B. — Desirable plasma lipid and lipoprotein levels in adults. In Grundy, S. M. & Bearn, A. G. (eds.). *The Role of Cholesterol in Atherosclerosis: New Therapeutic Opportunities*. Philadelphia, Hanley & Belfus, 1988, p. 163-171.
52. Lowering blood cholesterol to prevent heart disease. Consensus conference. *JAMA*, 253:2080-2086, 1985.
53. MARTIN, M. J.; HULLEY, S. B.; BROWNER, W. S.; KULLER, L. H. & WENT-WORTH, D. — Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361, 663 men. *Lancet*, 2:933-936, 1986.
54. MASTER, A. M.; DUBLIN, L. I. & MARKS, H. H. — The normal blood pressure range and its clinical implications. *JAMA*, 143:1464-1470, 1950.
55. Medical Research Council Working Party. MRC Trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br. Med. J.*, (Clin. Res.) 291:97-194, 1985.
56. MONCLOA, F. — Worldwide clinical experience with lovastatin/simvastatin. In Grundy, S. M. & Bearn, A. G. (eds.). *The Role of Cholesterol in Atherosclerosis: New Therapeutic Opportunities*. Philadelphia, Hanley & Belfus, 1988, p. 55-66.
57. MUDGE, G. H. — Inhibitors of tubular transport of organic compounds. In Gilman, A. G.; Goodman, L. S. & Gilman, A. (eds.). *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. 6th ed., New York, Macmillan, 1980, p. 929-934.
58. OLIVEIRA, J. M. — Metabolismo lipídico. In Zanini, A. C. & Oga, S. *Farmacologia Aplicada*. 4ª ed., São Paulo, Atheneu, 1989, p. 591-600.
59. OLIVER, M. F.; HEADY, J. A.; MORRIS, J. N. & COOPER, J. — A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. Report from the Committee of Principal Investigators. *Br. Heart J.*, 40:1069-1118, 1978.
60. OLSSON, A. G.; CARLSON, L. A.; ANGGARD, E. & CIABATTONI, G. — Prostacyclin production augmented in the short term by nicotinic acid. *Lancet*, 2:565-566, 1983.
61. OLSSON, A. G.; CARLSON, L. A.; RÖSSNER, St.; WALDIUS, G. & LANG, P. D. — Long-term effect of bezafibrate on serum lipoprotein concentrations in hyperlipoproteinemia (HLP). In Carlson, L.; Paoletti, R. & Weber, G. *International Conference on Atherosclerosis*. New York, Raven Press, 1978, p. 726.
62. PICKERING, G. — Hypertension: definitions, natural histories and consequences. *Am. J. Med.*, 52:570-583, 1972.
63. ROSE, G. & SHIPLEY, M. — Plasma cholesterol concentration and death from coronary heart disease: 10 year results of the Whitehall study. *Br. Med. J. (Clin. Res.)*, 293:306-307, 1986.
64. ROSS, R. — Atherosclerosis. In Wyngaarden, J. B. & Smith Jr., L. H. (eds.). *Cecil Textbook of Medicine*. 18th ed., Philadelphia, Saunders, 1988, p. 318-323.
65. SIMONS, L. A.; ENGLAND, J. D. F. & SIMONS, J. — Effects of pindolol on plasma lipids and lipoproteins: importance of partial agonist activity. *Curr. Ther. Res.*, 41:525-535, 1987.
66. SLATER, E. E.; ALBERTS, A. W. & SMITH, R. L. — HMG-CoA reductase inhibitors. In Grundy, S. M. & Bearn, A. G. (eds.). *The Role of Cholesterol in Atherosclerosis: New Therapeutic Opportunities*. Philadelphia, Hanley & Belfus, 1988, p. 35-53.
67. Tabela usada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
68. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: effects of treatment on morbidity in hypertension: I. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129mmHg. *JAMA*, 202:1028-1034, 1967.
69. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: effects of treatment on morbidity in hypertension: II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114mmHg. *JAMA*, 213:1143-1152, 1970.
70. WASS, V. & CAMERON, J. S. — Cardiovascular disease and the nephrotic syndrome: the other side of the coin. *Nephron*, 27:58-61, 1981.
71. WEINBERGER, M. H. — Antihypertensive therapy and lipids. Evidence, mechanisms and implications. *Arch. Intern. Med.*, 145:1102-1105, 1985.
72. WILKINS, L. & FLEISCHMANN, W. — Hypothyroidism in childhood: effect of withdrawal of thyroid therapy upon serum cholesterol. Relationship of cholesterol, basal, metabolic rate, weight and clinical symptoms. *J. Clin. Endocrinol.*, 1:91-97, 1941.
73. WYNGAARDEN, J. B. — Gout. In Wyngaarden, J. B. & Smith Jr., L. H. (eds.). *Cecil Textbook of Medicine*. 18th ed., Philadelphia, Saunders, 1988, p. 1161-1170.

NEFROPATIA ASSOCIADA A PARAPROTEÍNAS

Euthymia Brandão de Almeida Prado
 Maria José Brandão de Almeida Prado
 Ana Lúcia Nicastrí



INTRODUÇÃO

Doenças associadas a células produtoras de imunoglobulinas, ou suas precursoras, linfócitos B e plasmócitos, cursam com frequência com a produção de proteínas anômalas, quer em sua estrutura, quer na quantidade produzida, ou no desbalanço na proporção entre fragmentos, levando à circulação sistêmica dessas proteínas, chamadas paraproteínas, favorecendo dessa forma sua localização preferencial em determinados tecidos.

Sendo o rim um órgão com alto fluxo sanguíneo e submetido a um regime de ultrafiltração, com manuseio de proteínas tanto em glomérulo como em células tubulares, principalmente túbulo proximal, podemos compreender facilmente que sofre de modo freqüente alterações decorrentes do acúmulo dessas proteínas.

Nesta revisão, consideraremos em primeiro lugar a avaliação laboratorial de paraproteinemias; a seguir, discutiremos as evidências experimentais de nefrotoxicidade de cadeias leves monoclonais de imunoglobulinas, e terminaremos considerando as principais doenças associadas a paraproteinemias, ou seja:

1. mieloma múltiplo;
2. macroglobulinemia de Waldenström;
3. amiloidose primária;
4. doença de deposição de cadeia leve;
5. crioglobulinemia mista essencial;
6. leucemias e linfomas;
7. gamopatia monoclonal de significado indeterminado.

INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL DE PARAPROTEÍNAS

Entre as técnicas empregadas na detecção e caracterização de paraproteínas, têm especial importância para a interpretação clínica: eletroforese de proteínas séricas e urinárias, imunoeletroforese de soro e urina, imunofixação, imunotransferência, imunosseleção de soro e urina, pesquisa de proteína de Bence-Jones urinária, pesquisa de crioglobulinas e quantificação de imunoglobulinas (imunodifusão radial de Mancini, nefelometria, imunoeletrodifusão, radioimunoensaio e ensaio imunoenzimático).

ELETROFORESE DE PROTEÍNAS SÉRICAS

Técnica que utiliza características elétricas das proteínas séricas para separá-las em vários pH. Introduzida em 1937 por Tiselius⁵³, que empregou meio fluido e separou as proteínas séricas em quatro principais frações: albumina, alfa, beta e gamaglobulinas.

A técnica foi sendo modificada, utilizando suportes sólidos (papel de filtro, amido, acetato de celulose, agarose), separando melhor as frações, especialmente alfa em alfa-1 e alfa-2.

As técnicas usuais utilizam 10 a 25 μ L de soro (entre 7 e 16 μ g de proteína) e o procedimento pode ser feito em 1 a 2 horas.

A eletroforese em acetato de celulose é corrida em tampão (geralmente barbital) de baixa força iônica, em pH 8,6. Sendo discretamente alcalino, produz carga levemente negativa na maioria das proteínas, levando-as a migrar para

o ânodo (eletrodo positivo). Nessas condições, 5 bandas são visualizadas. A gamaglobulina é a mais catódica, sendo positiva nesse pH e migrando para o cátodo. As bandas são então fixadas em ácido diluído e coradas com corantes para proteínas (Ponceau ou Coomassie). Pode-se quantificar cada banda por densitometria.

Permite visualização de grande número de proteínas, mas raramente firma um diagnóstico.

Além do grande número de proteínas distintas, há variantes polimórficas de uma mesma proteína, com diferentes padrões de migração (por exemplo, há 23 variantes de albuminas distintas eletroforéticamente).

A quantidade de cada fração reflete um balanço entre síntese e catabolismo/perda, podendo as anormalidades serem mascaradas ou evidenciadas por cada uma dessas situações.

O manuseio inadequado do material pode levar a erros de interpretação (por exemplo uso de plasma ao invés de soro, com aparecimento de pico monoclonal no ponto de aplicação, região beta-gama, devido à presença de fibrinogênio; sangue hemolisado dando aumento de fração alfa-2-globulina, pela presença de complexos de haptoglobina-hemoglobina; soro estocado por longo tempo, dando fração alfa-1 artificialmente baixa, mimetizando deficiência de alfa-1-antitripsina).

De qualquer forma, a eletroforese de proteínas é fundamental no estudo inicial, ao evidenciar picos monoclonais. Os padrões monoclonais encontrados em região gama são devidos a IgG e IgM, enquanto em região beta-gama a IgA; cadeia leve isolada pode aparecer em qualquer região de migração.

IMUNOELETROFORESE (IEF)

Técnica que combina a separação eletroforética com imunodifusão contra anti-soro monoespecífico. O sistema mais comumente empregado foi introduzido por Grabar e Williams em 1953¹⁶, envolvendo difusão em gel, geralmente ágar ou agarose 1-2%. São submetidos a eletroforese 5µL de soro por 2-3 horas e então imunodifusão contra anti-soro polivalente, revelando em 24 horas 20-30 arcos de precipitação.

O principal valor da imuno eletroforese do soro é a definição de anormalidades na região gama, onde se associa a difusão contra anti-soros específicos (IgG, IgA, IgM, cadeia leve λ e cadeia leve κ). A configuração do arco de precipitação é função da concentração de antígeno, sua mobilidade eletroforética, heterogeneidade e avides pelo anticorpo utilizado.

O método pode ser melhorado por coloração específica ou técnicas de marcação, reque-

rendo apenas 5µL de soro, urina ou líquido cefalorraquidiano.

A região gama da imuno eletroforese é devida a imunoglobulinas, sendo essa banda difusa em condições normais. Lembramos que 85% das imunoglobulinas totais são IgG, de modo que as anormalidades na região gama em geral se relacionam a essa imunoglobulina. IgA contribui com 10-15% e IgM com 5-10%.

Níveis baixos refletem síntese deprimida ou catabolismo/perda aumentados. Os aumentos na região gama são definidos como policlonais, oligoclonais ou monoclonais, dependendo do tipo de expansão clonal da doença em questão:

Aumento policlonal — característico dos estados de hiperimunização ou infecção crônica, com aumento de todas as imunoglobulinas, com grande heterogeneidade de migração.

Aumento oligoclonal — visto ocasionalmente em infecções agudas, esclerose múltipla (especialmente em SNC) e algumas situações de auto-imunidade, com aumento de imunoglobulina de uma classe, com mobilidade relativamente restrita.

Aumento monoclonal — aumento de uma única classe de imunoglobulina, com mobilidade muito restrita.

Quanto à imuno eletroforese de urina, em condições de proteinúria, a passagem de componentes séricos pode ser demonstrada utilizando-se os mesmos anti-soros da IEF de soro. Permite a discriminação entre proteinúria seletiva (apenas albumina e transferrina) e não-seletiva (várias bandas de proteínas, incluindo imunoglobulinas)¹⁴, além de caracterizar paraproteínas, como cadeia leve κ ou λ, cadeia pesada G, A ou M.

IMUNOFIXAÇÃO

Técnica de maior sensibilidade que a imuno eletroforese, baseia-se na eletroforese convencional em gel de agarose, colocando-se a seguir um filme de anti-soros específicos sobre cada região de corrida. Posteriormente, procede-se à lavagem e coloração, notando-se o aparecimento de bandas estreitas, monoclonais, enquanto as proteínas normais não aparecem ou dão apenas uma tênue coloração, em superfície alargada^{41, 59}.

IMUNOTRANSFERÊNCIA

Consiste na transferência eletroforética de proteínas separadas por eletroforese em gel de poliacrilamida para membrana de nitrocelulose e

imunofixação com anti-soros específicos, com alta sensibilidade^{6, 26, 51, 54}. A revelação da proteína fixada é feita geralmente por técnicas imunoenzimáticas, que permitem a detecção de nanogramas de proteínas, sendo assim indicada esta técnica apenas quando se trata de estudo e caracterização de quantidades muito pequenas de proteínas.

IMUNOSSELEÇÃO

Variante da imunoelectroforese, baseia-se no uso combinado de corrida do material (soro ou urina) em gel contendo anticorpos anticadeias leves κ e λ , ou antiFab, seguida de imunodifusão dupla contra anticorpos anticadeia pesada.

Na presença de cadeia pesada livre, esta não será precipitada no gel contendo anticorpos anticadeia leve ou antiFab, e se formará uma linha de precipitação específica para a cadeia pesada livre. É assim uma técnica muito útil na caracterização de doença de cadeia pesada^{8, 45}.

PESQUISA DE PROTEÍNA DE BENCE-JONES

Baseada na precipitação por calor e originalmente descrita por Jones, em paciente com mieloma múltiplo e proteinúria²³. Colocando-se uma parte de tampão acetato 1M, pH 4,5 e quatro partes de urina, e aquecendo-se a 56°C, nota-se precipitação protéica, com turvação da urina após 10 a 15 minutos. Levando-se esse material a 100°C, há dissolução do precipitado, tornando-se novamente a urina límpida. Na presença de albuminúria, a desnaturação e a precipitação desta a 100°C podem mascarar a dissolução de proteína monoclonal, e a presença de cadeia leve policlonal em grande quantidade, como na uremia, pode dar resultado falso-positivo, pelo que este teste, na clínica, muitas vezes não chega a ser conclusivo, exigindo a realização de testes complementares para caracterizar a presença de paraproteínas.

PESQUISA DE CRIOGLOBULINAS

Com frequência, características físico-químicas de paraproteínas dão-lhes o caráter de insolubilização em baixa temperatura. O precipitado obtido após estocagem de soro a 4°C, por três dias, é lavado várias vezes e caracterizado por imunoelectroforese, podendo revelar basicamente três padrões: a) simples (apenas uma proteína monoclonal); b) mista, com uma proteína monoclonal, geralmente IgM com atividade de fator reumatóide e IgG ou IgA e c) mista, com duas ou três imunoglobulinas policlonais¹⁷.

O padrão simples é encontrado em mieloma múltiplo e macroglobulinemia de Waldenström, enquanto o misto, com IgM monoclonal, é visto principalmente na crioglobulinemia mista essencial, e o misto policlonal em várias doenças por imunocomplexos circulantes².

QUANTIFICAÇÃO DE IMUNOGLOBULINAS

Deve ser associada aos métodos anteriores, para que haja complementação da análise qualitativa com dados quantitativos.

Pode ser feita por diversas técnicas (imunodifusão radial, nefelometria, imunoelectroforese em foguete, radioimunoensaio, ensaio imunoenzimático), é muito útil na complementação da caracterização das paraproteínas, ao revelar o grau de aumento ou depressão da síntese.

Imunodifusão radial

O método se baseia na incorporação do anticorpo no gel de ágar ou agarose, em uma superfície plana. Após feitura de vários orifícios, aplicam-se os diferentes antígenos a serem analisados e os padrões conhecidos, e deixam-se difundir espontaneamente. Formam-se halos de precipitação proporcionais à concentração do antígeno³¹.

Nefelometria

Baseia-se na reação antígeno-anticorpo em tubos expostos à luz, medindo-se a refratariedade desta, que é proporcional à turvação ocasionada pela reação³⁴.

Imunoelectroforese em foguete

É um método de eletroimunodifusão que consiste na aplicação de antígeno em meio sólido contendo anticorpos específicos, e aplicando-se uma corrente elétrica. A migração do antígeno neste meio leva a sua precipitação em forma de arcos e de foguete, proporcional ao conteúdo protéico^{27, 28}.

Radioimunoensaio

A quantificação se baseia na reação antígeno-anticorpo, com um dos componentes marcados com radioatividade, havendo muitas possibilidades de variação (suporte, competitividade ou não, etc.), com sensibilidade de picogramas de proteína, favorecendo a avaliação quando se estudam fluidos com pequena quantidade da proteína, com a vantagem adicional da rapidez²².

ESTUDO EXPERIMENTAL DA NEFROTOXICIDADE DE CADEIAS LEVES

Tendo em conta a grande variabilidade de condições clínicas de pacientes com mieloma múltiplo (idade, condições de hidratação, infecção associada, uso de drogas, etc.), que podem influir na apresentação de doença renal, diversos autores têm estudado o potencial nefrotóxico de cadeias leves monoclonais em animais, utilizando proteínas humanas ou de animais com mieloma induzido, de forma aguda ou crônica.

É fato conhecido que 90% dos pacientes com mieloma múltiplo e insuficiência renal aguda apresentam proteinúria de Bence-Jones⁵⁵. Associado a isso, evidenciam-se defeitos de acidificação tubular proximal e distal e cristalúria⁴⁹.

Estudos experimentais e clínicos têm dado ênfase à nefrotoxicidade das cadeias leves livres, além da formação de cilindros com obstrução tubular, dependendo da precipitação dessas proteínas, especialmente nas porções distais do néfron, após concentração e acidificação da urina.

Weiss e cols. verificaram, através de técnicas de "clearance" e histologia⁵⁸, o potencial nefrotóxico de duas proteínas de Bence-Jones humanas, do tipo κ , uma com pI (ponto isoelétrico) 6,1 e a outra com pI indeterminado. Encontraram queda do ritmo de filtração glomerular, proteinúria maciça e formação de cilindros, sendo os dados compatíveis com obstrução intratubular.

Clyne e cols., com infusão de vários tipos de cadeia leve monoclonal humana, em ratos³, encontraram estreita correlação entre o pI da proteína e sua capacidade nefrotóxica, estando entre estas as de maior pI.

Entre os fatores que facilitam a agressão renal, encontram-se a desidratação e a acidose. Especula-se que o pI alto favorece a manutenção de carga positiva intratubular, com interação com a proteína de Tamm-Horsfall, glicoproteína carregada negativamente, facilitando a formação de cilindros intratubulares.

Trabalhos com mieloma de camundongo, especialmente as cepas BALB/C e CH3⁴, mostram extensa lesão renal, com formação de cilindros, mas sem queda de filtração glomerular.

Estudos *in vitro* mostraram depressão de função de cortes renais incubados em meio contendo cadeia leve monoclonal⁹. É conhecida ainda a associação entre síndrome de Fanconi e mieloma múltiplo, com disfunção tubular proximal e distal, aminoacidúria, proteinúria de caráter tubular e defeitos de acidificação, não atribuíveis unicamente à obstrução tubular, mas com alteração de função tubular proximal³⁰.

Em nosso laboratório, temos estudado um modelo crônico de infusão de cadeias leves monoclonais humanas em ratos, após demonstração de indução de tolerância imunológica, pelo uso de altas doses de cadeia leve por via endovenosa, portanto sem a participação de resposta imune na alteração renal⁴⁴.

Verificamos que, cronicamente, há indução de proteinúria de tipo tubular, sem queda de função renal, com enzimúria à custa de NAG (N-acetil-beta-D-glucosaminidase), de padrão lisossomal, e acúmulo de cadeia leve em endossomos e lisossomos de células tubulares proximais, na ausência de lesões estruturais de tipo obstrutivo, mostrando disfunção tubular isolada, independentemente de cristalúria, atrofia intersticial ou lesão de borda em escova.

Especula-se a importância do pI das proteínas envolvidas na interferência em processos endocitóticos de membrana, sendo que aparentemente as proteínas mais catiônicas passam por um desvio lisossomal, e podem ainda interferir no processo de reciclagem de membranas⁴³. Há ainda evidências de competição de transporte entre proteínas de carga elétrica semelhante⁵⁷.

MIELOMA MÚLTIPLO

Doença caracterizada pela proliferação maligna de clone de células plasmáticas, com produção de imunoglobulinas monoclonais íntegras ou suas porções, com maior incidência na faixa etária dos 50 aos 70 anos.

Freqüentemente, a síntese de cadeias leves ultrapassa a de cadeias pesadas, levando ao aparecimento na circulação de cadeias leves livres de baixo peso molecular (monômero 26kd — quilo daltons —, dímero 54kd), livremente filtradas pelos glomérulos, sendo reabsorvidas e catabolizadas pelos túbulos proximais. Em condições normais, menos de 10% da quantidade filtrada é excretada na urina.

As imunoglobulinas mais freqüentes são IgG (55 a 68%), IgA (16 a 23%), cadeias leves (16 a 19%), com razão κ/λ de 1,5, IgD (1%) e IgE (0,35%).

As principais evidências clínicas e laboratoriais de nefrotoxicidade de cadeias leves são: a) correlação entre presença de proteinúria de cadeia leve e desenvolvimento de doença renal; b) correlação de presença de cadeia leve e atrofia tubular; c) correlação de níveis de NAG, um marcador de lesão de túbulo proximal, e proteinúria; d) presença de defeitos de acidificação proximal e distal e de concentração urinária com proteinúria de cadeia leve; e) detecção

de cadeias leves monoclonais urinárias em todos os pacientes com síndrome de Fanconi associada a mieloma múltiplo^{5, 6, 29, 38, 48}.

As manifestações clínicas do comprometimento renal são variadas, e alguns estudos demonstraram quadros de proteinúria de cadeia leve isolada, síndrome nefrótica, insuficiência renal rapidamente progressiva, insuficiência renal crônica, além do quadro mais freqüente de insuficiência renal aguda. Os diagnósticos histopatológicos mais freqüentes são: nefropatia por cilindros, nefrite intersticial, necrose tubular aguda, amiloidose, lesão vascular inespecífica, lesões tubulares isoladas, infiltração pelo mieloma, assim como ausência de lesão^{11, 36}. A lesão renal pode ser a manifestação inicial da doença (28% dos casos), levando a procedimentos diagnósticos³⁶.

Contribuem para exacerbar a lesão renal a presença de hipercalcemia, desidratação, uso de contraste iodado, hiperuricemia e pielonefrite¹⁹.

A lesão clássica, conhecida como "rim do mieloma", é a presença de cilindros protéicos de cadeia leve⁷, que predominam na luz dos túbulos distais e coletores. Quando muito abundantes, podem ser visualizados nos túbulos proximais. Têm características densas, altamente refratárias, sendo muito eosinofílicos, policromatófilicos, não argirófilos e corados por PAS.

Em geral, esses cilindros são rodeados por reação celular, com a presença de células mononucleares e células gigantes multinucleadas.

Lesões afetando células epiteliais, tanto proximais quanto distais, são geralmente severas e não restritas aos túbulos com cilindros. As células tubulares aparecem "achatadas" ou com vários graus de degeneração e necrose e desnudação da membrana basal tubular.

O grau de atrofia tubular e degeneração em geral se correlaciona bem com a severidade da insuficiência renal. Vários pacientes apresentam-se com síndrome de Fanconi, com atrofia tubular extensa e presença de cristais.

O comprometimento intersticial pode ser distribuído irregularmente, e as biopsias renais serem pouco representativas. São comuns edema intersticial e áreas de fibrose intersticial nos casos de atrofia tubular acentuada.

Infiltrado microscópico de células plasmáticas é encontrado em 10% dos pacientes analisados por Kapadeci²⁴.

Lesões glomerulares são mais raras, podendo haver aumento de matriz mesangial e espessamento uniforme da membrana basal glomerular. Há relatos ocasionais de outras formas de acometimento glomerular, inclusive glomerulonefrite crescêntica, membranoproliferativa e crioglobulinêmica. Lesão glomerular interessante é

uma forma de glomerulosclerose glomerular nodular, com deposição de paraproteína em mesângio e membrana basal glomerular e tubular. Essa lesão é mais freqüente com cadeia leve κ e, caracteristicamente, não se cora em PAS, e pode ser vista também em doença de deposição de cadeia leve, sem mieloma múltiplo demonstrável^{40, 50}.

MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM

Embora fazendo parte das discrasias de células plasmáticas, com produção de imunoglobulinas monoclonais, nesse caso do tipo IgM, o espectro clínico difere fundamentalmente do mieloma múltiplo, pelo que não é aí incluído.

O curso clínico é geralmente de progressão lenta, com anemia, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia e hiperviscosidade. O comprometimento renal é raro e, quando existe, foram implicados a infiltração do parênquima renal por células tumorais, amiloidose, deposição de imunocomplexos e deposição de cadeia leve.

As lesões glomerulares se caracterizam principalmente por deposição de IgM como material amorfo eosinofílico na luz capilar, sem alteração da membrana basal. Podem ser volumosos a ponto de levarem à obstrução capilar, provavelmente por hiperviscosidade. O espaço mesangial é geralmente poupado.

Amiloidose é encontrada em aproximadamente 10% dos pacientes, sendo do tipo AL, com apenas um caso descrito de AA.

Outras lesões glomerulares foram descritas ocasionalmente, sem relação etiopatogênica clara. Alguns pacientes apresentaram glomerulosclerose nodular.

Lesões tubulares e intersticiais são o quadro mais importante, geralmente relacionado à infiltração do interstício por células plasmáticas. Geralmente comprimem mas não invadem os túbulos. Esses infiltrados não costumam levar à disfunção renal detectável clinicamente^{10, 37, 39}.

AMILOIDOSE

Doença caracterizada pela presença de substância homogênea amorfa, com estrutura fibrilar à microscopia eletrônica, e estrutura em folha pregueada beta, por difração de raios X, na forma de depósito tecidual em grande variedade de órgãos.

É sensível à coloração por vermelho-congo e altamente resistente à digestão proteolítica. Geralmente se distinguem a amiloidose primária, ou ligada a mieloma (tipo AL), com depo-

sição de fragmentos de cadeia leve, geralmente tipo lambda, das outras formas, como a secundária (tipo AA), composta por proteína sérica amilóide A, e as formas heredofamiliares neuropáticas (tipo AF), sendo a proteína pré-albumina, e forma não neuropática, além da febre familiar do Mediterrâneo (tipo AA), com substância amilóide A, e a associada a hemodiálise (depósitos fibrilares de beta-2-microglobulina)⁴².

O comprometimento renal não difere, morfológicamente, entre as amiloidoses AL e AA. Em casos leves, restringe-se a depósito mesangial, sem proliferação celular. Com a progressão, os glomérulos podem se apresentar nodulares, com depósito subendotelial, podendo afetar os vasos renais.

DOENÇA DE DEPOSIÇÃO DE CADEIA LEVE

Descrita por Randall, como entidade clínico-patológica sistêmica, com depósito extracelular amorfo diferente da substância amilóide, envolvendo vários órgãos, mas especialmente os rins, fígado, miocárdio e pele⁴⁵. Esses depósitos são constituídos por cadeia leve monoclonal κ ou λ , de característica granular e geralmente localizados na lâmina basal epitelial ou vascular. É grande a semelhança com a amiloidose, do ponto de vista clínico.

Na grande maioria dos casos há associação com síndrome linfoproliferativa, em geral mieloma múltiplo, e outras vezes com plasmocitose sem mieloma detectável.

Geralmente a cadeia leve mostra tendência a polimerização e glicosilação, que favorecem sua deposição tecidual.

Morfológicamente, esses pacientes apresentam com frequência quadro de glomeruloesclerose nodular, com deposição de cadeia leve κ , que à microscopia óptica pode ser indistinguível da forma diabética.

Transplantes renais têm sido bem-sucedidos nessa doença²¹.

CRIOGLOBULINEMIA MISTA ESSENCIAL

Descrita por Meltzer, em 1966, a crioglobulinemia mista essencial se caracteriza por vasculite necrotizante, com púrpura, fraqueza, artralhas, na ausência de doença subjacente, cursando frequentemente com glomerulonefrite membranoproliferativa¹³.

A análise imunoquímica das crioglobulinas circulantes mostra a presença de pelo menos duas imunoglobulinas, uma monoclonal, IgM, com atividade de fator reumatóide, que se liga

a IgG policlonal, formando imunocomplexos insolúveis a frio. A cadeia leve da IgG costuma ser do tipo κ .

O comprometimento renal é relacionado à deposição de crioglobulinas, tendo-se demonstrado o compartilhamento de idiotipos entre os pacientes com fatores reumatóides com crioglobulinemia mista essencial tipo II³³.

Em glomérulos, nota-se a combinação de proliferação glomerular difusa com depósitos eosinofílicos oclusivos. A proliferação intraglomerular é difusa, com células residentes e células infiltradas (leucócitos polimorfonucleares, linfócitos T supressores/citotóxicos e monócitos).

A infiltração monocitária é tipicamente abundante, excedendo em várias vezes a encontrada em nefrite lúpica.

A lesão renal é reversível, mas recorre com frequência.

Outras lesões descritas foram: proliferação mesangial segmentar discreta, glomerulonefrite membranosa, glomerulonefrite proliferativa de tipo lobular.

Os depósitos de imunoglobulinas são facilmente demonstráveis à imunofluorescência, e se acompanham de C3, geralmente de forma menos intensa. Algumas vezes (30% dos casos) detectam-se também C1q, C4 e fibrinogênio.

Em interstício e túbulos, encontra-se com frequência infiltração de células mononucleares, com graus variáveis de atrofia tubular.

Geralmente há vasculite de artérias de pequeno e médio calibre, com necrose fibrinóide envolvendo a camada média e íntima, sendo essas áreas circundadas por reação celular.

Anticorpos monoclonais contra idiotipos de IgM circulante mostram aumento de células B idiotipo-positivas no sangue periférico e medula óssea. Células mononucleares periféricas desses pacientes apresentam aumento de síntese de IgM com atividade de fator reumatóide quando estimuladas por PKM ("poke weed mitogen"). A atividade de fator reumatóide nem sempre é associada ao fragmento Fc de IgG, mas algumas vezes tem atividade anti-F(ab')₂, sendo na verdade um antiidiotipo^{12, 15, 35, 52}.

LEUCEMIAS E LINFOMAS

O comprometimento renal é raro. No linfoma de Hodgkin, até há alguns anos a maior frequência era dada por amiloidose, que vem diminuindo em razão dos avanços terapêuticos. Atualmente, a forma mais comum de acometimento é a síndrome nefrótica de lesões mínimas, que pode preceder o quadro e geralmente remite com o tratamento. Associa-se à disfunção de lin-

fócitos T, possivelmente por aumento de atividade T supressora e presença de linfocinas capazes de alterar a permeabilidade glomerular. Ocasionalmente se tem descrito casos de esclerose focal, glomerulonefrite membranosa, glomerulonefrite membranoproliferativa, glomerulonefrite proliferativa e crescêntica⁵⁶.

Em linfomas não-Hodgkin, os casos mais encontrados, embora muito raramente, foram de glomerulonefrite membranosa, membranoproliferativa e lesões mínimas¹⁸.

Em leucemias, ocasionalmente nos casos de leucemia linfocítica crônica, descreveram-se casos de glomerulonefrite membranoproliferativa, crioglobulinemia e glomerulonefrite proliferativa focal⁴⁷. Componentes monoclonais se evidenciam em 5 a 10% dos pacientes com leucemia linfocítica crônica.

GAMOPATIA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INDETERMINADO

Indivíduos assintomáticos, geralmente de idade mais avançada, podem apresentar picos monoclonais de imunoglobulinas, estáveis no decorrer do tempo (acima de três anos), sem evidência de malignidade subjacente. Algumas vezes se encontram doenças associadas, como infecções crônicas, doenças cardiovasculares, doenças auto-imunes e sarcoidose. Há poucos estudos de lesão renal, e quando foram realizados evidenciaram vários tipos de lesão, geralmente de tipo proliferativo: glomerulonefrite membranoproliferativa, glomerulonefrite membranosa e lesões mínimas^{1, 20}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AXELSSON, V.; BACHMANN, R. & HALLEN, J. — Frequency of pathological proteins in 6995 sera from an adult population. *Acta Med. Scand.*, 179:235-247, 1966.
- BROUET, J. C.; CLAUVEL, J. P.; DANON, F.; KLEIN, M. & SELIGMANN, M. — Biological and clinical significance of cryoglobulins. *Am. J. Med.*, 57:775-788, 1974.
- CLYNE, D. H.; BRENDSTRUP, L.; FIRST, M. R.; PESCE, A. J.; FINKEL, P. N.; POLLAK, V. E. & PIRANI, C. L. — Renal effects of intraperitoneal kappa chain injection. Induction of crystals in renal tubular cells. *Lab. Invest.*, 31(2):131-142, 1974.
- CLYNE, D. H.; PESCE, A. J. & THOMPSON, R. E. — Nephrotoxicity of Bence Jones protein in the rat: importance of protein isoelectric point. *Kidney Int.*, 16:345-352, 1979.
- CORWARD, R. A.; DeLAMORE, J. W.; MALLICK, N. P. & ROBINSON, L. E. — Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase as an indicator of tubular damage in multiple myeloma. *Clin. Chim. Acta*, 138:293-298, 1984.
- DeFRONZO, R. A.; COOK, C. R.; WRIGHT, J. R. & HUMPHREY, R. L. — Renal functions in patients with multiple myeloma. *Medicine (Baltimore)* 57:151-166, 1978.
- DeFRONZO, R. A.; HUMPHREY, R. L.; WRIGHT, J. R. & COOKE, C. R. — Acute renal failure in multiple myeloma. *Medicine (Baltimore)* 54(3):209-223, 1975.
- DOE, W. F.; DANON, F. & SELIGMAN, M. — Immunodiagnosis of alpha chain disease. *Clin. Exp. Immunol.*, 36:189-197, 1979.
- FALCONER-SMITH, J. F.; HEGAN, R. I.; ESNOUF, M. P. & RON, B. D. — Characteristics of renal handling of human immunoglobulin light chain by the perfused rat kidney. *Clin. Sci.*, 57:113-120, 1979.
- GALLO, G. R.; FERRIER, H. E. & BUXBAUM, J. N. — The kidney in lymphoplasmaic disorders. *Pathol. Annu.*, 17:291-317, 1982.
- GANEVAL, D.; JUNGERS, P.; NOEL, L. H. & DROZ, D. — La néphropathie du myélome. In Hamburger, J.; Crosnier, J. & Funck-Brentano, J. L. (eds.). *Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker*. Paris, Flammarion, 1977, p. 309.
- GELTNER, D.; FRANKLIN, E. C. & FRANGIONE, B. — Antiidiotypic activity in the IgM fractions of mixed cryoglobulins. *J. Immunol.*, 125:1530-1535, 1980.
- GERLAG, P. G. G.; KOENE, R. A. P. & BERDEN, J. H. M. — Renal transplantation in light chain nephropathy: case report and review of the literature. *Clin. Nephrol.*, 25(2):101-104, 1986.
- GOREVIC, P. D. — Assessment of immunoglobulins and other serum proteins: gammopathies. In Grieco, M. H. & Meriney, D. K. (eds.). *Immunodiagnosis for Clinicians*. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1983, p. 85-92.
- GOREVIC, P. D.; KASSAB, H. J.; LEVO, Y.; KOHN, R.; MELTZER, M.; PROSE, P. & FRANKLIN, E. C. — Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am. J. Med.*, 69:287-308, 1980.
- GRABAR, P. & WILLIAMS, C. A. — Méthode permettant l'étude conjuguée des propriétés électrophorétiques et immunochimiques d'un mélange de protéines. Application au sérum sanguin. *Biochim. Biophys. Acta*, 10:193-194, 1953.
- GREY, H. M. & KOHLER, P. F. — Cryoglobulins. *Semin. Hematol.*, 10:87-112, 1973.
- HERSKOWITZ, C. J.; GOTTLIEB, R. P.; PAUD, R. & TRANS, S. — Nephrotic syndrome associated with non-Hodgkin's lymphoma. *Clin. Pediatr.*, (Phila.) 21:441-443, 1982.
- HILL, G. S.; MOREL-MAROGER, L.; MÉRY, J.-P.; BROUET, J. C. & MIGNON, F. — Renal lesions in multiple myeloma: their relationship to associated protein abnormalities. *Am. J. Kidney Dis.*, 11(4):423-438, 1983.
- HOBBS, J. R. — Paraproteins, benign or malignant? *Br. Med. J. (Clin. Res.)*, 3:699-704, 1967.
- HOFFMAN-GUILAINE, C.; NOCHY, D.; TRICOTET, V.; MALLET, L.; BARIETY, J. & CAMILLEN, J. P. — La maladie des dépôts de chaînes légères: une entité anatomopathologique. *Ann. Pathol.*, 4(2):105-113, 1984.
- HUNTER, W. M. — Radioimmunoassay. In Wier, D. M. (ed.). *Handbook of Experimental Immunology: Immunochemistry*. Oxford, Blackwell Scientific Publication, 1979, p. 17.1-17.36.
- JONES, H. B. — On a new substance occurring in the urine of a patient with "mollities ossium". *Philos Trans. R. Soc. Lond. (Biol.)*, 55-62, 1848.

24. KAPADEI, S. B. — Multiple myeloma: a clinicopathological study of 62 consecutively autopsied cases. *Medicine (Baltimore)*, 39:380-382, 1980.
25. KAYLE, R. A. — Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Natural history of 24 cases. *Am. J. Med.*, 64:814-826, 1978.
26. LAEMMLI, U. K. — Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T₄. *Nature*, 227:680-685, 1970.
27. LAURELL, C. B. — Electroimmuno assay. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 29(Suppl. 124):21-23, 1972.
28. LAURELL, C. B. — Quantitative estimation of proteins by electrophoresis in agarose gel containing antibodies. *Anal. Biochem.*, 15:45-52, 1966.
29. LAZER, G. S. & FEINTEIN, D. I. — Distal renal tubular acidosis in multiple myeloma. *Arch. Intern. Med.*, 141:655-657, 1981.
30. MALDONADO, J. E.; VELOSA, J. A.; KYLE, R. A.; WAGONER, R. D.; HOLLEY, K. E. & SALASSA, R. M. — Fanconi syndrome in adults. *Am. J. Med.*, 58:354-364, 1975.
31. MANCINI, G.; CARBONARA, A. O. & HEREMANS, J. F. — Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Int. J. Immunochem.*, 2:235-254, 1965.
32. MARTINEZ-MALDONADO, M.; YIUM, J.; SUKI, W. N. & EKNOYAN, G. — Renal complications in multiple myeloma. Pathophysiology and some aspects of clinical management. *J. Chronic. Dis.*, 24:221-227, 1971.
33. MELTZER, M.; FRANKLIN, E. C.; ELIAS, K.; McCLUSKEY, R. T. & COOPER, N. — Cryoglobulinemia. A clinical and laboratory study. II. Cryoglobulins with rheumatoid factor activity. *Am. J. Med.*, 40:837-856, 1966.
34. MERINEY, D. K. — Methodology of immunologic assays relating to humoral components. In Grieco, M. H. & Meriney, D. K. (eds.). *Immunodiagnosis for Clinicians: Interpretation of Immunoassays*, Chicago, Year Book Medical Publishers, 1983, p. 22.
35. MONGA, G.; MAZZUCO, G.; COPPO, R.; PICCOLI, G. & CODA, R. — Glomerular findings in mixed IgG-IgM cryoglobulinemia. Light, electron microscopy, immunofluorescence and histochemical correlations. *Virchows Arch (B)*, 20:185-198, 1986.
36. MOREL-MAROGER, L.; BEAUFILS, M. & RICHET, G. — The kidney in dysproteinemias. In Hamburger, J.; Crosnier, J. Grunfeld, J. P. (eds.). *Nephrology*. 2nd ed. New York, Wiley-Flammarion, 1980, p. 711.
37. MOREL-MAROGER, L.; BASCH, A.; DANON, F.; VERROUST, P. & RICHET, G. — Pathology of the kidney in Waldenström macroglobulinemia: study of sixteen cases. *N. Engl. J. Med.*, 283:123-129, 1970.
38. MRC Working Party Trial — Report on the first myelomatosis trial. *Br. J. Haematol.*, 24:123-139, 1973.
39. MOYNER, K.; SLETTEN, K.; HUSBY, G. & NATVIG, J. B. — An unusually large (83 aminoacids residues) amyloid fibril protein AA from a patient with Waldenström macroglobulinemia and amyloidosis. *Scand. J. Immunol.*, 11:549-554, 1980.
40. PALANT, C. E.; BONITATI, J.; BARTHOLOMEW, 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.*, 80:98-102, 1986.
41. PEDERSEN, N. S. & AXELSEN, N. M. — Detection of M-components by an easy immunofixation procedure: comparison with agarose gel electrophoresis and classical immunoelectrophoresis. *J. Immunol. Methods*, 30:257-62, 1979.
42. PEPYS, M. B. — Amyloidosis: aspects of structure, pathogenesis and management. In Davidson, A. M. (ed.). *Nephrology*. Baillière Tindall, Saunders, 1988, p. 761.
43. PETERSON, D. R.; KUBILLUS, S.; BINSTOCK, W. & ZIKOS, D. — Effects of charge on membrane processing in the proximal nephron. *Am. J. Physiol.*, 256(2 Pt1):C304-C309, 1989.
44. PRADO, M. J. B. A.; NICASTRI, A. L.; LEO, P.; USHINO, E.; MARCONDES, M. & PRADO, E. B. A. — Long-term Induction of Tubular Dysfunction by Human Monoclonal Lambda Light Chains in Rats: Proteinuria and Enzymuria. Toquio, IX Congresso Internacional de Nefrologia, julho 1990.
45. RANDALL, R. E.; WILLIAMSON, W. C.; MULLINAX, F.; TUNG, M. Y. & STILL, W. J. S. — Manifestations of light chain deposition. *Am. J. Med.*, 60:293-299, 1976.
46. SELIGMANN, M.; MIHAESCO, E.; PREUD'HOMME, J. L.; DANON, F. & BROUET, J. C. — Heavy chain diseases. Current findings and concepts. *Immunol. Rev.*, 48:145-167, 1979.
47. SEUEY, F. D.; FEDERGREEN, W. R.; STEIN, H. & KASHGARIAN, M. — A review of nephrotic syndrome associated with chronic lymphocytic leukemia. *Arch. Intern. Med.*, 146:137-141, 1986.
48. SEWELL, R. L. & MORREEN, M. S. — Adult Fanconi syndrome progressing to multiple myeloma. *J. Clin. Pathol.*, 37:1256-1258, 1984.
49. SMITHLINE, N.; KASSIRER, J. P. & COHEN, J. J. — Light-chain nephropathy. Renal tubular dysfunction associated with light-chain proteinuria. *N. Engl. J. Med.*, 294:71-74, 1976.
50. SOLLING, K.; SOLLING, J.; JACOBSEN, N. O. & FROKJAER THOMSEN, O. — Non-secretory myeloma associated with nodular glomerulosclerosis. *Acta Med. Scand.*, 207:137-143, 1980.
51. SOUTHERN, E. M. — Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. *J. Mol. Biol.*, 98:503-517, 1975.
52. TARANTINO, A.; De VECCHI, A.; MONTAGNINO, G.; IMBASCIALI, E.; MIHATSCH, M. J.; ZOLLINGER, A. V.; BARBIANO Di BELGIOIOSO, E.; BUSNACH, G. & PONTICELLI, C. — Renal disease in essential mixed cryoglobulinemia. Long term follow-up of 44 patients. *Q. J. Med.*, 50:1-30, 1981.
53. TISELIUS, A. — Electrophoresis of serum globulin: electrophoretic analysis of normal and immune sera. *Biochem. J.*, 131:1464-1477, 1937.
54. TOWBIN, H.; STAEFRELIN, T. & BORDON, J. — Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 76:4350-4355, 1979.
55. TUBBS, R. R.; GEPHARDT, G. N.; McMAHON, J. T.; HALL, Ph. M.; VALENZUELA, R. & VIDT, D. G. — Light chain nephropathy. *Am. J. Med.*, 71:263-269, 1981.
56. YUM, M. N.; EDWARDS, J. L. & KLEIT, S. — Glomerular lesions in Hodgkin's disease. *Arch. Pathol.*, 99:645-649, 1975.
57. WALL, D. A. & MAACK, T. — Endocytic uptake, transport and catabolism of proteins by epithelial cells. *Am. J. Physiol.*, 248(1 Pt1):C12-C20, 1985.
58. WEISS, J. H.; WILLIAMS, R. H.; GALLA, J. H.; GOTTSCHALL, J. L.; REES, E. D.; BATHENA, D. & LUKE, R. G. — Pathophysiology of acute Bence Jones protein nephrotoxicity in the rat. *Kidney Int.*, 20(2):198-210, 1981.
59. WICHER, J. T.; HAWKINS, L. & HIGGINSON, J. — Clinical applications of immunofixation: a more sensitive technique for the detection of Bence Jones protein. *J. Clin. Pathol.*, 33:779-780, 1980.

ALTERAÇÕES RENAIS NA SÍNDROME DE IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA*

Isidoro Henrique Goldraich²
Noemia Perli Goldraich³



INTRODUÇÃO

A síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) é uma entidade clínica causada pela infecção com o vírus de imunodeficiência humana (VIH). Caracteriza-se pela ocorrência, em pacientes sem doença prévia do sistema imunológico, de alterações qualitativas e quantitativas na imunorregulação dos linfócitos T, associadas a infecções oportunistas recorrentes e/ou sarcoma de Kaposi^{27, 33}. A infecção por VIH pode resultar em diferentes apresentações clínicas, que incluem desde o portador assintomático até a síndrome de imunodeficiência, que estão definidos pelo *Centers for Disease Control* dos Estados Unidos¹⁵. A SIDA foi descrita, inicialmente, em 1981, em Los Angeles, Estados Unidos, em homossexuais do sexo masculino. Detectou-se, então, num grupo previamente sadio, a ocorrência de infecções e neoplasias, comumente encontradas em pacientes imunodeprimidos⁵³. A SIDA foi encontrada também em outros grupos de pacientes: usuários de drogas endovenosas, receptores de transfusões sanguíneas, parceiras do sexo feminino de portadores de VIH, filhos de mães infectadas por VIH e em haitianos²⁷. A mortalidade decorrente da SIDA é alta, a probabilidade de sobrevivência em um ano é de 49% e em cinco anos, de 15%⁶⁵.

O primeiro relato de associação entre anormalidade renal e SIDA foi publicado no *New England Journal of Medicine*, no fascículo de 18 de março de 1982, no *Weekly clinicopatholo-*

gical exercises, onde foi discutido o caso de um paciente de 29 anos, homossexual, com as seguintes doenças: SIDA, sarcoma de Kaposi, glomerulonefrite por imunocomplexo e hepatite crônica persistente⁶⁹.

O comprometimento renal, nos pacientes com SIDA, pode apresentar-se como:

1. distúrbios hidroeletrólíticos;
2. insuficiência renal aguda;
3. nefropatia associada ao VIH;
4. hipertensão arterial;
5. insuficiência renal crônica.

Ainda de interesse do nefrologista são as relações entre VIH e hemodiálise ou transplante renal.

DISTÚRBIOS HIDROELETRÓLÍTICOS

Distúrbios hidroeletrólíticos e alterações no equilíbrio acidobásico são comuns em pacientes com SIDA. Vários fatores estão envolvidos na gênese destas anormalidades: vômitos, diarreia, aumento das perdas insensíveis associado à hipertermia e/ou infecção pulmonar, insuficiência renal aguda, uso de soluções endovenosas e fármacos.

SÓDIO

O distúrbio hidroeletrólítico mais freqüente nestes pacientes é a *hiponatremia*, que se associa a uma maior morbidade e a um pior prognóstico^{17, 70, 75, 80}. Os mecanismos etiológicos envolvidos são as perdas gastrintestinais, renais ou a

* Trabalho realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
Apoio CNPq: 50.4488/88.0; 82.4130/89.8
FAPERGS: 1032/88

secreção inapropriada de vasopressina^{17, 35, 41, 58, 75}. Hiponatremia ocorreu em 31,3% dos 96 pacientes revisados por Cusano e cols.¹⁷ e em 40% dos 50 pacientes de Seney e cols.⁷⁰. Tang e cols.⁷⁵ estudaram, prospectivamente, 210 pacientes, por um período de três meses e encontraram hiponatremia em 34% de 259 hospitalizações. Hiponatremia estava presente, no momento da internação, em 58% dos pacientes com hipovolemia e as etiologias mais comuns foram perdas gastrintestinais e infecção por micobactérias. Hiponatremia associada com volemia normal ocorreu em 47 episódios. Em todos, havia infecção por *Pneumocystis carinii*. O mecanismo, nesta situação, é a estimulação não-osmolar da secreção de vasopressina. Hiponatremia associada à hipervolemia ocorreu em nove episódios, todos em pacientes com insuficiência renal crônica (IRC).

CÁLCIO

Hipocalcemia leve a moderada ocorre na maioria dos pacientes, tendo sido demonstrada uma correlação entre hipocalcemia e a presença de nefrocalcinose^{70, 80}.

POTÁSSIO

Hiperpotassemia pode decorrer de hipoadosteronismo hiporreninêmico, de doença de Addison, de acidose tubular renal tipo IV ou estar associada ao uso de fármacos^{28, 32, 35, 39}. Hipopotassemia pode depender de diarreia crônica e/ou vômitos.

INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA

Insuficiência renal aguda (IRA) instala-se nos pacientes com SIDA, nas mesmas condições nas quais ocorre nas demais doenças: freqüentemente está associada à septicemia e à hipotensão arterial. IRA contribui para a morbidade e mortalidade associada com SIDA. Num grupo de 68 pacientes com SIDA e IRA, relatados por Rao e cols.⁵⁹, a mortalidade foi de 76%.

Soni e cols.⁷³ encontraram IRA em 15,4% de 182 pacientes. IRA ocorreu em 5 de 16 pacientes estudados por Vaziri e cols.⁸⁰. Provenzano e cols.⁵⁴ relataram IRA em 9,6% de 114 pacientes homossexuais com SIDA, dos quais 81% eram pretos. Valeri e cols.⁷⁸ diagnosticaram IRA em 55% dos 449 pacientes. As etiologias mais freqüentes foram uso de fármacos (39%), depleção de volume (38%) e septicemia (8%). Goldraich e cols. (dados não publicados), em 282 pacientes consecutivos com SIDA, encontraram,

no momento da hospitalização, creatinina sérica superior a 1,6mg% em 9,4% deles. As etiologias mais freqüentes foram distúrbios hidroeletrólíticos e septicemia. No seguimento, 22,3% dos pacientes desenvolveram IRA. Esta decorreu principalmente de infecções e administração de fármacos nefrotóxicos.

Os mecanismos envolvidos na gênese da IRA são múltiplos. Incluem-se os distúrbios hemodinâmicos associados às alterações hidroeletrólíticas e infecções, insuficiência respiratória e a administração de drogas nefrotóxicas utilizadas para diagnóstico e/ou tratamento^{59, 61}.

Há o relato de um caso de IRA associado à síndrome hemoliticourêmica⁷ e um decorrente de púrpura de Henoch-Schönlein⁷⁶.

A IRA é potencialmente reversível, devendo os pacientes, quando necessário, serem submetidos a diálise. A recuperação está na dependência do fator precipitante. A de melhor prognóstico é a associada à nefrite intersticial de hipersensibilidade a fármacos^{55, 59}.

NEFROPATIA ASSOCIADA AO VÍRUS DE IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

A ocorrência de nefropatia associada ao VIH (NAVIH) foi descrita pela primeira vez, em 1984, por Rao e cols.^{56, 57}. Estes autores identificaram, entre 92 pacientes com SIDA, 11 com anormalidades renais. Destes, 9 apresentavam síndrome nefrótica. Em estudo posterior⁵⁹, demonstraram algum tipo de alteração renal em 10,4% de 750 pacientes com SIDA. As manifestações mais freqüentes foram a IRA e a IRC. Gardenswartz e cols.²², em uma revisão de 32 pacientes com SIDA, relataram a ocorrência de anormalidades renais em 40,6%. Estas alterações incluíram lesões glomerulares associadas a proteinúria de intensidade leve a maciça e insuficiência renal de graus variáveis. Em um grupo de 50 pacientes, predominantemente homossexuais, Seney e cols.⁷⁰ observaram proteinúria em 12%. Pardo e cols.⁴⁷ estudaram, prospectivamente, 75 pacientes com SIDA. Encontraram proteinúria superior a 0,5g em 43% deles. Analisando, em trabalho posterior⁴⁸, os grupos de risco, eles demonstraram uma prevalência de anormalidades renais em 50% dos toxicômanos e em 11% dos homossexuais. Em crianças com SIDA por transmissão vertical, a prevalência de envolvimento renal foi de 29%. Valeri e Neusy⁷⁷ encontraram uma prevalência de 7,6% de NAVIH entre 446 pacientes com SIDA. Strauss e cols.⁷⁴ evidenciaram proteinúria em 7,7% de 155 crianças com SIDA perinatal. Glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) ocorreu em cinco, hiper-

plasia mesangial em cinco, glomerulonefrite necrotizante segmentar em um e alterações mínimas em um. Todas as crianças que apresentaram GESF evoluíram para insuficiência renal severa no período de um ano. Goldraich e cols.²⁴, em um grupo de 125 pacientes consecutivos, predominantemente homossexuais, demonstraram a presença de proteinúria superior a 1g/24h em 8% deles. Seis destes foram submetidos a biopsia renal — GESF esteve presente em três. Déficit significativo de função renal foi detectado em três, necessitando um deles de tratamento dialítico.

Alguns grupos relataram uma forma de doença renal caracterizada por proteinúria importante, que pode levar a IRC em um período curto de tempo^{12, 57, 58}. Outros não demonstraram a mesma evolução nos pacientes com SIDA^{40, 42, 48, 81}. Balow e cols.² estudando 50 pacientes, concluíram que as complicações infecciosas e neoplásicas que ocorrem na SIDA são infreqüentemente associadas à doença glomerular e sugerem que outros fatores, tais como o uso de drogas intravenosas ou retardo no tratamento, possam ser responsáveis pelas lesões renais descritas em portadores de SIDA. Van der Reijden e cols.⁷⁹ em 177 pacientes, na maioria homossexuais, não identificaram nenhum caso de síndrome nefrótica. Quarenta e sete destes pacientes foram submetidos a necropsia. Em nenhum deles foram encontradas lesões sugestivas de NAVIH. As razões para estes resultados discrepantes não estão estabelecidas, entretanto, fatores raciais, geográficos, grupos de risco e aspectos sociais podem estar envolvidos.

A prevalência de NAVIH varia, em diferentes séries de pacientes com SIDA, entre 7% e 12,4%^{8, 12, 35, 58}. A forma de apresentação clínica mais freqüente de NAVIH caracteriza-se pela presença de proteinúria superior a 3g/24h, albumina sérica inferior a 2,5%, em pacientes infectados pelo VIH. A função renal pode ser normal ou apresentar graus variados de insuficiência renal⁵⁸. Ocasionalmente, a NAVIH pode apresentar-se como hematúria e/ou hiperazotemia, associadas à proteinúria de nível não nefrótico.

Na ultra-sonografia, os rins apresentam-se hiperecogênicos e são caracteristicamente aumentados de tamanho no período inicial, mas podem ser de tamanho normal na fase tardia^{30, 47, 67}.

A lesão histológica mais freqüente em pacientes com NAVIH é a GESF, com depósitos intraglomerulares de IgM, C3 e C1q^{12, 47, 73}. Os achados à microscopia óptica e de imunofluorescência encontrados na NAVIH são similares aos da GESF idiopática e da nefropatia associada à heroína. GESF foi demonstrada em mais de 80%

dos casos relatados de NAVIH. Outras lesões morfológicas encontradas nestes pacientes são: alterações glomerulares mínimas, hiperplasia mesangial, glomerulonefrite membranosa, glomerulonefrite membrânoproliferativa e glomerulonefrite proliferativa^{22, 59, 72}. Pela semelhança entre as lesões histológicas da NAVIH e da nefropatia associada à heroína e pelo fato dos primeiros casos terem sido descritos em pacientes usuários de drogas endovenosas e com SIDA, foram levantadas dúvidas quanto à existência da NAVIH como entidade. Entretanto, NAVIH foi descrita em outros grupos de risco: homossexuais, receptores de sangue e derivados e em crianças contaminadas por transmissão vertical^{16, 66, 74}. Nos 26 pacientes com NAVIH estudados por Carbone e cols., 42% eram usuários de drogas endovenosas¹². D'Agati e cols.¹⁸ demonstraram, nos pacientes com NAVIH, que, além dos achados de GESF, a lesão glomerular mais característica, presente na quase totalidade das biopsias, é um colapso global do tufo glomerular — definido como uma retração das paredes capilares glomerulares com obstrução da luz capilar. Estes autores evidenciaram a presença de dilatações tubulares microcísticas. A luz tubular era preenchida por cilindros protéicos, que apresentam características de coloração diferentes da proteína de Tamm-Horsfall, comportando-se como proteínas plasmáticas. Chander e cols.^{13, 14} identificaram, com o emprego de microscopia eletrônica, marcadores para NAVIH. Demonstraram a ocorrência de inclusões tubuloreticulares nas células endoteliais glomerulares e intersticiais e de cisternas cilíndricas no citoplasma das células tubulares. Estas estruturas foram encontradas em tecido renal de portadores de nefropatia, tanto de pacientes com SIDA como de portadores assintomáticos de VIH, nos quais a nefropatia foi a primeira manifestação. Estas alterações são consideradas marcadores morfológicos de infecção viral, sugerindo um efeito citopático do VIH através de um mecanismo que teria como alvo as células epiteliais renais. Estes achados foram posteriormente confirmados por outros pesquisadores^{18, 46, 73}. Inclusões tubuloreticulares também estavam presentes nas crianças com SIDA perinatal, estudada por Strauss e cols.⁷⁴.

Não há achados morfológicos específicos de NAVIH. Entretanto, a combinação de achados clínicos com glomeruloesclerose, hipertrofia e vacuolização das células epiteliais viscerais, dilatações microcísticas tubulares na microscopia óptica e inclusões tubuloreticulares e degenerações nucleares na microscopia eletrônica são consideradas muito particulares, permitindo o diagnóstico de NAVIH^{13, 14, 18, 58}.

A NAVIH evolui com perda rápida de função renal, resultando, em poucos meses, em insuficiência renal terminal. Na série de Carbone e cols.¹², IRC se instalou, em média, em 10,9 semanas.

A prevalência e a severidade da NAVIH são maiores em pretos do que nos brancos^{9, 12, 40, 42, 54, 59, 71}. No estudo realizado na Universidade de Miami, a prevalência de proteinúria nefrótica foi de 3,7% entre os pretos e de 1,5% entre os brancos⁸. Nos 210 pacientes da série de Carbone¹², na qual 40% dos pacientes com SIDA eram pretos, estes constituem 96% dos que apresentaram NAVIH. O fator racial é um importante co-fator na predisposição para o desenvolvimento de nefropatia^{45, 73}.

Recentemente^{8, 12, 16, 60} foram descritos casos de NAVIH, em portadores assintomáticos de VIH. Desta forma, a presença de síndrome nefrótica e/ou IRC, de origem obscura, deve alertar para a possibilidade de infecção por VIH, particularmente em pacientes de grupos de risco.

HIPERTENSÃO ARTERIAL

Há uma acentuada ausência de hipertensão arterial entre os pacientes com SIDA, mesmo nos que desenvolvem NAVIH e IRC^{59, 73}. Goldraich e cols., em uma série de 75 pacientes consecutivos, encontraram hipertensão arterial em 2,8%²⁵.

INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

Valery e Neusy⁷⁷ relataram que insuficiência renal terminal ocorreu em 32% de 34 pacientes com NAVIH. Creatinina sérica superior a 1,3mg% esteve presente em 81% deles. Na análise da sobrevida destes pacientes, a presença de NAVIH não determinou alteração. Seney e cols., em uma série de 50 pacientes, observaram uma prevalência de insuficiência renal de 24%.

O prognóstico dos pacientes com SIDA que desenvolvem IRC e que necessitaram de diálise de manutenção é mau^{12, 63}. Na série de Rao e cols.⁶¹, a mortalidade foi de 80% em três meses e de 100% aos seis meses. O curso clínico destes pacientes caracterizou-se por caquexia, que não respondeu a suporte nutricional, mesmo na ausência de neoplasias ou infecções oportunistas⁵⁵. Entretanto, relatos recentes demonstram melhora da sobrevida destes pacientes, em diálise de manutenção^{45, 82}. A sobrevida média de seis pacientes com SIDA, em hemodiálise, estudados por Feinfeld e cols.²¹ foi de $14,5 \pm 1,9$ mês. Estes autores concluíram que não há diferença significativa na sobrevida de

pacientes quando comparada com a de pacientes sem IRC. A sobrevida, em diálise, de pacientes soropositivos assintomáticos é comparável com a dos soronegativos^{36, 45, 63}. Têm sido relatados melhores resultados em programa de diálise peritoneal ambulatorial contínua, quando comparado com os da hemodiálise⁶⁸. Entretanto, a ocorrência de episódios de peritonite e a presença de *Pseudomonas* e *Candida* como agentes etiológicos são maiores em pacientes com SIDA^{10, 19}.

A raça representa um fator importante na ocorrência de IRC terminal nos portadores de SIDA. Em San Francisco, Estados Unidos, onde os pacientes com SIDA são na sua maioria homossexuais brancos, a prevalência de IRC terminal foi de 1%³². Na costa leste dos Estados Unidos, ao contrário, os portadores de SIDA são, na maioria, não-brancos e usuários de drogas endovenosas. Ali, 5,7% dos 750 pacientes atendidos por Rao e cols.⁵⁹ desenvolveram IRC terminal. Em um estudo para determinar a importância do fator racial na prevalência de insuficiência renal nos portadores de SIDA demonstrou-se uma diferença significativa quanto à prevalência de IRC, mas o desenvolvimento de IRA foi equivalente em brancos e pretos¹¹.

HEMODIÁLISE E VIH

A infecção por VIH pode preceder a insuficiência renal e ser responsável por ela ou a associação ser acidental. Pacientes em programa de diálise podem apresentar infecção por VIH após o início do programa de diálise, devido a fatores de risco, por transfusões e/ou transplante renal. Adicionalmente, poderia haver transmissão nosocomial de VIH, de modo similar a que ocorre com hepatite B, na unidade de diálise. A quantidade de plasma transfundido apresenta relação com a soroconversão⁶. Isto explica em parte a baixa prevalência de VIH entre os pacientes em programa de hemodiálise, já que estes recebem principalmente concentrado de hemácias.

Outro risco que envolve a diálise de pacientes VIH-positivos é a transmissão do vírus para a equipe profissional, através da lesão acidental com agulha contaminada ou do contato de mucosa com sangue^{3, 31}.

A prevalência de pacientes VIH-positivos em unidades de hemodiálise é variável, podendo atingir 20,5%. Estes valores estão na dependência da prevalência de VIH na população geral local, é baixa em áreas não endêmicas^{49, 50}.

A hemodiálise *per se* não está envolvida na transmissão do vírus, desde que sejam observa-

dos certos cuidados — os *Centers for Disease Control* dos Estados Unidos⁶² concluíram que as precauções de rotina, adotadas para o controle de transmissão de hepatite, são adequadas para prevenir a transmissão viral. Estas medidas incluem: a) cuidados com sangue; b) limpeza e desinfecção de rotina do equipamento e das superfícies, com o emprego de hipoclorito de sódio e/ou formol. O reuso de dialisadores e linhas arteriovenosas não determina risco para infecção por VIH. Há na literatura controvérsia quanto à necessidade de dialisar os pacientes VIH-positivos em sala separada. Na realidade, com as medidas de desinfecção e esterilização propostas, isto não é necessário^{5, 20, 51, 55}.

Pacientes em diálise apresentam um índice variável de falso-positivos por ELISA, o que resulta num valor preditivo baixo para o teste^{34, 55}. Por isto é necessária, nestes pacientes, a realização de exame confirmatório — Western blot (Quadro 8.1). Estes achados são atribuídos à presença de anticorpos contra antígenos de classe II do HLA que podem ser induzidos por transfusões sanguíneas. Estes mesmos antígenos estão presentes nas células H9 utilizadas para a produção de testes ELISA^{1, 38, 43, 52}.

Quadro 8.1 — Diferentes prevalências de testes positivos (ELISA e Western blot) em pacientes em programa de hemodiálise.

Autor	nº - ELISA		Western blot	
	nº	%	nº	%
Johnston e cols. ³⁴	98	8,2	0	0,0
Kerman e cols. ³⁷	572	5,0	0	0,0
Neumayer e cols. ⁴⁴	638	1,9	1	0,2
Belgiojoso e cols. ⁴	645	5,0	2	0,3
Goldraich e cols. ²⁶	554	1,3	2	0,4
Peterman e cols. ⁵²	520	4,8	4	0,8
Baltimore ³	453	10,8	12	2,6
Goldman e cols. ²³	100	8,0	3	3,0
Boston ³	90	20,0	3	3,3
Romão Jr. e cols. ⁶⁴	104	5,8	5	4,8
Peres e cols. ⁴⁹	81	13,6	9	11,1

O controle de contaminação por VIH nas unidades de diálise está relacionado com o emprego de transfusões sanguíneas, por necessidade do paciente ou como preparatório para transplante renal. Entretanto, o arsenal farmacológico dispõe hoje de duas drogas que vão interferir diretamente sobre as transfusões: a ciclosporina, que reduziu significativamente o seu emprego no pré-transplante e a eritropoetina recombinante, que praticamente as aboliu.

O uso de testes laboratoriais para identificação de VIH em pacientes em programas de diálise é importante para planejar o seu futuro. Pacientes soropositivos em programa de diálise apresentam resposta reduzida à vacina para hepatite B e são portadores de vírus para hepatite B em uma proporção maior que os soronegativos²⁹. Eles definem também a exclusão dos portadores de VIH dos programas de transplante renal^{49, 55}. Quanto à equipe profissional, permite identificar os acidentes que possam representar risco.

Cada vez mais os nefrologistas estarão envolvidos no atendimento de pacientes com SIDA: pelas alterações renais e distúrbios hidroeletrólitos dependentes da síndrome *per se*, através do uso de métodos de substituição da função renal (diálise e transplante) ou pelas complicações decorrentes do uso crescente de drogas nefrotóxicas. Por este motivo, devemos estar atentos aos progressos que estão sendo realizados nesta área, tanto no conhecimento da fisiopatologia da SIDA como no seu tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARNOW, P. M.; FELLNER, S.; HARRINGTON, R. & LEUTHER, M. — False-positive results of screening for antibodies to human immunodeficiency virus in chronic hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.*, 11:383-386, 1988.
2. BALOW, J. E.; MACHER, A. M. & ROOK, A. H. — Paucity of glomerular disease in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Kidney Int.*, 29:178, 1986 (abstracts).
3. BALTIMORE-BOSTON COLLABORATIVE STUDY GROUP — Human immunodeficiency virus infection in hemodialysis patients. *Arch. Intern. Med.*, 148:617-619, 1988.
4. BELGIOJOSO, G. B.; GENDERINI, A.; SCORZA, D.; BARONE, M. T.; ZANCHETTA, N. & BERTOLLI, S. — HIV antibody in maintenance hemodialysis patients units in Milan. In *X International Congress of Nephrology*, London, 1987, p. 123.
5. BERLYNE, G. M. — AIDS and dialysis. *Am. J. Nephrol.*, 8:512, 1988.
6. BLUMBERG, N. & HEAL, J. M. — Transfusion and recipient immune function. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 113:246-253, 1989.
7. BOCCIA, R. V.; GELMANN, E. P.; BAKER, C. C.; MARTI, G. & LONGO, D. L. — A hemolytic-uremic syndrome with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Intern. Med.*, 101:716-717, 1984.
8. BOURGOIGNIE, J. J.; MENEZES, R.; ORTIZ, C.; JAFFE, D. & PARDO, V. — The clinical spectrum of renal disease associated with human immunodeficiency virus. *Am. J. Kidney Dis.*, 12:131-137, 1988.
9. BOURGOIGNIE, J. J.; ORTIZ-INTERIAN, C.; GREEN, D. F. & ROTH, D. — Race, a cofactor in HIV-1-associated nephropathy. *Transplant. Proc.*, 21:3899-3901, 1989.
10. CAMPBELL, J. & CRUZ, C. — CAPD for the AIDS patient. *Perit. Dial. Int.*, 7:S12, 1987.

11. CANTOR, E. S.; KIMMEL, P. L. & BOSCH, J. P. — Impact of race on renal disease in patients with AIDS. *Kidney Int.*, 35:222, 1989 (abstracts).
12. CARBONE, L.; D'AGATI, V.; CHENG, J. T. & APPEL, G. B. — Course and prognosis of human immunodeficiency virus-associated nephropathy. *Am. J. Med.*, 87:389-395, 1989.
13. CHANDER, P.; AGARWAL, A.; SONI, A.; KIM, K. & TRESER, G. — Renal cytomembranous inclusions in idiopathic renal disease as predictive marker for the acquired immunodeficiency syndrome. *Hum. Pathol.*, 19:1060-1064, 1988.
14. CHANDER, P.; SONI, A.; SURI, A.; BHAGWAT, R.; YOO, J. & TRESER, G. — Renal ultrastructural markers in AIDS-associated nephropathy. *Am. J. Pathol.*, 126:513-526, 1987.
15. CLASSIFICATION — System for human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infections. *MMWR* 35:334-339, 1986.
16. CONNOR, E.; GUPTA, S.; JOSHI, V.; DICARLO, F.; OFFENBERGER, J.; MINNEFOR, A.; UY, C.; OLESKE, J. & ENDE, N. — Acquired immunodeficiency syndrome-associated renal disease in children. *J. Pediatr.*, 113:39-44, 1988.
17. CUSANO, A. J.; THIES, H. L.; SIEGAL, F. P. & MAESAKA, J. K. — Hyponatremia (HN) in AIDS and ARC. *Kidney Int.*, 35:215, 1989 (abstracts).
18. D'AGATI, V.; SUH, J. I.; CARBONE, L.; CHENG, J. T. & APPEL, G. — Pathology of HIV-associated nephropathy: a detailed morphologic and comparative study. *Kidney Int.*, 35:1358-1370, 1989.
19. DRESSLER, R.; PETERS, A. T. & LYNN, R. I. — Pseudomonas and candidal peritonitis as a complication of continuous ambulatory peritoneal dialysis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am. J. Med.*, 86:787-790, 1989.
20. FAVERO, M. S. — Recommended precautions for patients undergoing hemodialysis who have AIDS or non-A, non-B hepatitis. *Infect. Control.*, 6:301-305, 1985.
21. FEINFELD, D. A.; KAPLAN, R.; DRESSLER, R. & LYNN, R. I. — Survival of human immunodeficiency virus-infected patients on maintenance dialysis. *Clin. Nephrol.*, 32:221-224, 1989.
22. GARDENSWARTZ, M. H.; LERNER, C. W.; SELIGSON, G. R.; ZABETAKIS, P. M.; ROTTERDAM, H.; TAPPER, M. L.; MICHELIS, M. F. & BRUNO, M. S. — Renal disease in patients with AIDS: a clinicopathologic study. *Clin. Nephrol.*, 21:197-204, 1984.
23. GOLDMAN, M.; LIESNARD, C.; VANHERWEGHEM, J. L.; DOLLE, N.; TOUSSAINT, C.; SPRECHER, S.; COGNIAUX, J. & THIRY, L. — Markers of HTLV-III in patients with end stage renal failure treated by haemodialysis. *Br. Med. J.*, 293:161-162, 1986.
24. GOLDRAICH, I. H.; CARVALHAL, G.; KIPPER, C.; BOELTER, M.; KRONFELD, M. & GOLDRAICH, N. P. — *Renal Abnormalities in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome*. Submetido ao Sixth International Conference on AIDS, San Francisco, 1990.
25. GOLDRAICH, I. H.; MORAIS, R. A.; GOLDRAICH, N. P. & KRONFELD, M. — *Anormalidades Renais em Pacientes com Síndrome de Imunodeficiência Adquirida*. In 44º Congresso Brasileiro de Dermatologia, Porto Alegre, 1989, p. 203.
26. GOLDRAICH, N. P.; KRONFELD, M.; PEREIRA, J. P. M.; SOARES, I. P.; EIDT, L. M. & GOLDRAICH, I. H. — *Prevalence of HIV 1 in Hemodialysis Patients in Southern Brazil*. Submetido ao Sixth International Conference on AIDS, San Francisco, 1990.
27. GROOPMAN, J. E. — The acquired immunodeficiency syndrome. In Wyngaarden, J. B. & Smith Jr., L. H. (eds.). *Cecil Textbook of Medicine*. 18th ed., Philadelphia, Saunders, 1988, vol. 2, p. 1799-1808.
28. GUENTHNER, E. E.; RABINOWE, S. L.; VAN NIEL, A.; NAFTILAN, A. & DLUHY, R. G. — Primary Addison's disease in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Intern. Med.*, 100:847-848, 1984.
29. HADLER, S. C. — Hepatitis B prevention and human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann. Intern. Med.*, 109:92-4, 1988.
30. HAMPER, U. M.; GOLDBLUM, L. E.; HUTCHINS, G. M.; SHETH, S.; DAHNERT, W. F.; BARTLETT, J. G. & SANDERS, R. C. — Renal involvement in AIDS: sonographic-pathologic correlations. *AJR*, 150:1321-1325, 1988.
31. HENDERSON, D. K.; SAAH, A. J.; ZAK, B. J.; KASLOW, R. A.; LANE, H. C.; FOLKS, T.; BLACKWELDER, W. C.; SCHMITT, J.; LACAMERA, D. J.; MANSUR, H. & FAUCI, A. S. — Risk of nosocomial infection with human T-cell lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in a large cohort of intensive exposed health care workers. *Ann. Intern. Med.*, 104:644-647, 1986.
32. HUMPHREYS, M. H. & SCHOENFELD, P. Y. — Renal complications in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Am. J. Nephrol.*, 7:1-7, 1987.
33. JAFFE, H. W.; BREGMAN, D. J. & SELIK, R. M. — Acquired immune deficiency syndrome in the United States: the first 1,000 cases. *J. Infect. Dis.*, 148:339-345, 1983.
34. JOHNSTON, B. L.; POOLE, C. L.; ZITO, D. R.; NORMANSELL, D. E.; WESTERVELT Jr., F. B. & FARR, B. M. — Cohort study of human immunodeficiency virus (HIV) antibody testing among patients receiving long-term dialysis at a university hospital. *Am. J. Infect. Control.*, 6:235-240, 1988.
35. KALIN, M. F.; PORETSKY, L.; SERES, D. S. & ZUMOFF, B. — Hyporeninemic hypoaldosteronism associated with acquired immune deficiency syndrome. *Am. J. Med.*, 82:1035-1038, 1987.
36. KATZ, L. A. — Excellent dialysis tolerance in HIV-positive patients without AIDS. *Kidney Int.*, 37:330, 1990 (abstracts).
37. KERMAN, R. H.; FLECHNER, S. M.; VAN BUREN, C. T.; LORBER, M. I.; DAWSON, G.; FALK, L.; GUTIERREZ, R.; HOLLINGER, J. B. & KAHAN, B. D. — Investigation of human T-lymphotropic virus III serology in a renal transplant population. *Transplant. Proc.*, 19:2172-2175, 1987.
38. KUHN, P.; SEIDL, S. & HOLZBERGER, G. — HLA DR4 antibodies cause positive HTLV-III antibody ELISA results. *Lancet*, 1:1222-1223, 1985.
39. LACHAAL, M. & VENUTO, R. C. — Nephrotoxicity and hiperkalemia in patients with acquired immunodeficiency syndrome treated with pentamidine. *Am. J. Med.*, 87:260-263, 1989.
40. LANGS, C.; GALLO, G. R.; SCHACHT, R. G. & BALDWIN, D. S. — Rapid renal failure in AIDS nephropathy. *Kidney Int.*, 33:198, 1988 (abstracts).
41. MAESAKA, J. K.; CUSANO, A. J.; SIEGAL, F. P. & THIES, H. L. — Renal salt wasting in AIDS. *Kidney Int.*, 35:217, 1989 (abstracts).
42. MAZBAR, S. & HUMPHREYS, M. H. — AIDS-associated nephropathy is not seen at San Francisco General Hospital. *Kidney Int.*, 33:202, 1988 (abstracts).

43. MONOS, D. S.; FRANK, T. S.; SENIOR, M. B.; GADSON, M.; ZMIJEWSKI, C. M.; PRYSTOWSKY, M. B. & GOODMAN, D. B. P. — Delineation of false-positive HIV antibody response in patients with renal failure and history of multiple transfusions. *Transfusion*, 29:119-123, 1989.
44. NEUMAYER, H. H.; FASSBINDER, W.; KRESSE, S. & WAGNER, K. — Human T-lymphotropic virus III antibody screening in kidney transplant recipients and patients receiving maintenance hemodialysis. *Transplant. Proc.*, 19:2169-2171, 1987.
45. ORTIZ, C.; MENEZES, R.; JAFFE, D.; FERNANDEZ, J. A.; PEREZ, G. & BOURGOIGNIE, J. J. — Outcome of patients with human immunodeficiency virus on maintenance hemodialysis. *Kidney Int.*, 34:248-253, 1988.
46. PARDO, V. — *Comunicação pessoal*, Miami, 1990.
47. PARDO, V.; ALDANA, M.; COLTON, R. M.; FISCHL, M. A.; JAFFE, D.; MOSKOWITZ, L.; HENSLEY, G. T. & BOURGOIGNIE, J. J. — Glomerular lesions in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Intern. Med.*, 101:429-434, 1984.
48. PARDO, V.; MENEZES, R.; OSSA, L.; JAFFE, D. J.; STRAUSS, J.; ROTH, D. & BOURGOIGNIE, J. J. — AIDS-related glomerulopathy: occurrence in specific risk groups. *Kidney Int.*, 31:1167-1173, 1987.
49. PEREZ, G.; ORTIZ-INTERIAN, C.; BOURGOIGNIE, J. J.; LEE, H.; MEDINA, M.; ALLAIN, J. P.; SCHIFF, E.; PARKS, E.; ROTH, D.; MILGROM, M.; ESQUENAZI, V. & MILLER, J. — HIV-1 and HTLV-1 infection in renal transplant recipients. *J. Acq. Immuno-def. Syndr.*, 3:35-40, 1990.
50. PEREZ, G.; ORTIZ-INTERIAN, C.; LEE, H.; MEDINA, M.; CERNEY, M.; ALLAIN, J. P.; SCHIFF, E.; PARKS, E. & BOURGOIGNIE, J. J. — Human immunodeficiency virus and human T-cell leukemia virus type 1 in patients undergoing maintenance hemodialysis in Miami. *Am. J. Kidney Dis.*, 14:39-43, 1989.
51. PEREZ, G. O.; ORTIZ, C.; MEDINA, C.; SCHIFF, E. & BOURGOIGNIE, J. J. — Lack of transmission of human immunodeficiency virus in chronic hemodialysis patients. *Am. J. Nephrol.*, 8:123-126, 1988.
52. PETERMAN, T. A.; LANG, G. R.; MIKOS, N. J.; SOLOMON, S. L.; SCHABLE, C. A.; FEORINO, P. M.; BRITZ, J. A. & ALLEN, J. R. — HTLV-III? LAV infection in hemodialysis patients. *JAMA*, 255:2324-2326, 1986.
53. PNEUMOCYSTIS pneumonia — Los Angeles. *MMWR*, 30:250-252, 1981.
54. PROVENZANO, R.; KUPIN, W. & SANTIAGO, G. C. — Renal involvement in the acquired immunodeficiency syndrome: presentation, clinical course, and therapy. *Henry Ford Hosp. Med. J.*, 35:38-41, 1987.
55. RAO, T. K. S. — Dialysis in the acquired immunodeficiency syndrome. In Maher, J. F. (ed.). *Replacement of Renal Function by Dialysis*. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 1989, p. 904-910.
56. RAO, T. K. S.; FILIPPONE, E. J.; LANDESMAN, S. H.; NICASTRI, A. D. & FRIEDMAN, E. A. — Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-associated nephropathy; focal and segmental glomerulosclerosis: a new entity. *Kidney Int.*, 25:174, 1984 (abstracts).
57. RAO, T. K. S.; FILIPPONE, E. J.; NICASTRI, A. D.; LANDESMAN, S. H.; FRANK, E.; CHEN, C. K. & FRIEDMAN, E. A. — Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 310:669-673, 1984.
58. RAO, T. K. S. & FRIEDMAN, E. A. — AIDS (HIV)-associated nephropathy; does it exist? *Am. J. Nephrol.*, 9:441-453, 1989.
59. RAO, T. K. S.; FRIEDMAN, E. A. & NICASTRI, A. D. — The types of renal disease in the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 316:1062-1068, 1987.
60. RAO, T. K. S.; MALLIS, L. R. & FRIEDMAN, E. A. — Nephropathy as the initial manifestation of human immunodeficiency virus (HIV) disease. *Kidney Int.*, 33:205, 1988 (abstracts).
61. RAO, T. K. S.; MANNIS, T. & FRIEDMAN, E. A. — Dismal prognosis despite maintenance hemodialysis in AIDS nephropathy and chronic uremia. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, 31:160-163, 1985.
62. RECOMMENDATIONS for providing dialysis treatment to patient infected with human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus. *MMWR*, 35:376-378, 1986.
63. RIBOT, S.; DEAN, D.; GOLDBLAT, M. & SAAVEDRA, M. — Prognosis of HIV positive dialysis patients. *Kidney Int.*, 37:315, 1990 (abstracts).
64. ROMÃO Jr., J. E.; DAHER, E. F.; MACHADO, M. M. & SABBAGA, E. — Prevalência de anticorpos anti-HIV em pacientes dialisados. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo*, 44:80-83, 1989.
65. ROTHENBERG, R.; WOELFEL, M.; STONEBURNER, R.; MILBERG, J.; PARKER, R. & TRUMAN, B. — Survival with the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 317:1297-1302, 1987.
66. ROUSSEAU, E.; RUSSO, P.; LAPOINTE, N. & O'REGAN, S. — Renal complications of acquired immunodeficiency syndrome in children. *Am. J. Kidney Dis.*, 11:48-50, 1988.
67. SCHAFFER, R. M.; SCHWARTZ, G. E.; BECKER, J. A.; RAO, T. K. S. & SHIH, Y. H. — Renal ultrasound in acquired immune deficiency syndrome. *Radiology*, 153:511-513, 1984.
68. SCHOENFELD, P.; BALDISSERONI, A. & FREEL, K. — Survival of patients with human immunodeficiency virus associated nephropathy (HIVAN) on capd therapy. *Perit. Dial. Int.*, 10:154, 1990.
69. SCULLY, R. E.; MARK, E. J. & McNEELY, B. U. — Weekly clinicopathological exercises. *N. Engl. J. Med.*, 306:657-668, 1982.
70. SENEY, F. D.; BURNS, D. K.; SILVA, F. G. & BAKER, B. — Renal and electrolyte disorders in 50 patients with AIDS in Dallas. *Kidney Int.*, 35:212, 1989 (abstracts).
71. SHEMIN, D. — A risk factor for AIDS nephropathy. *Nephron*, 51:558, 1989 (letter).
72. SINGER, D. R.; JENKINS, A. P.; GUPTA, S. & EVANS, D. J. — Minimal change nephropathy in the acquired immune deficiency syndrome. *Br. Med. J. Clin. Res.*, 291:868, 1985.
73. SONI, A.; AGARWAL, A.; CHANDER, P.; YOO, J.; SINGAL, D.; SALOMON, N.; ROBINSON, B. & TRESER, G. — Evidence for an HIV-related nephropathy: a clinico-pathologic study. *Clin. Nephrol.*, 31:12-17, 1989.
74. STRAUSS, J.; ABITBOL, C.; ZILLERUELO, G.; SCOTT, G.; PAREDES, A.; MALAGA, S.; MONTANE, B.; MITCHELL, C.; PARKS, W. & PARDO, V. — Renal disease in children with the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 321:625-630, 1989.

75. TANG, W. W.; FEINSTEIN, E. I. & MASSRY, S. G. — Hyponatremia (HN) in patients with acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and the AIDS related complex (ARC). *Kidney Int.*, 33:211, 1988 (abstracts).
76. THOMPSON, I.; COOPER, D.; SAVDIE, E.; GOLD, J. & MELVILLE, A. — Henoch-Schönlein Purpura & IgA Glomerulonephritis Associated with H. I. V. Infection. In V International Conference on AIDS, Montréal, 1989, p. 268.
77. VALERI, A. M. & NEUSY, A. J. — Clinical features of AIDS-associated nephropathy (AAN). *Kidney Int.*, 35:234, 1989 (abstracts).
78. VALERI, A. M. & NEUSY, A. J. — Acute renal failure (ARF) in AIDS patients. *Kidney Int.*, 35:234, 1989 (abstracts).
79. Van der REIJDEN, H. J.; SCHIPPER, M. E.; DANNER, S. A. & ARISZ, L. — Glomerular lesions and opportunistic infections of the kidney in AIDS: an autopsy study in 47 cases. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 252:181-188, 1989.
80. VAZIRI, N. D.; BARBARI, A.; LICORISH, K.; CESARIO, T. & GUPTA, S. — Spectrum of renal abnormalities in acquired immune-deficiency syndrome. *J. Natl. Med. Assoc.*, 77:369-375, 1985.
81. WELCH, K.; FINKBEINER, W.; ALPERA, C. E. & BLUMENFELD, W.; DAVIS, R. L.; SMUCKLER, E. A. & BECKSTEAD, J. H. — Autopsy findings in the acquired immune deficiency syndrome. *JAMA*, 252:1152-1159, 1984.
82. ZARA, A. C.; BERLYNE, G. M. & BARTH, R. H. — Prolonged survival in AIDS with end-stage renal disease. *Kidney Int.*, 37:325, 1990 (abstracts).

INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA EM MALÁRIA POR *PLASMODIUM FALCIPARUM*

Wilson Seffair Bulbol
Eucides Batista da Silva



INTRODUÇÃO

A malária é uma doença infecciosa que, no Brasil, ocorre quase que exclusivamente na região amazônica, onde é endêmica. Podem ocorrer casos isolados (autóctones) em outras regiões brasileiras, porém o mais usual é serem pessoas procedentes também da Amazônia. A instalação de projetos "desenvolvimentistas" na região é desordenada e faz com que pessoas não imunes entrem em contato com o *Plasmodium falciparum*, advindo daí duas conseqüências:

1. O desenvolvimento de formas graves de malária *falciparum*.
2. A permanente, e até crescente, incidência da doença na região.

Somem-se a este fato as migrações internas na Amazônia — exôdo rural — que colocam em permanente perigo a presença de malária nos centros urbanos da região.

É causada por um hematozoário do gênero *Plasmodium*. O *Plasmodium falciparum*, agente causal da malária terçã maligna, geralmente quando de primoinfecção é quem coloca em risco a vida do paciente pelo acometimento agudo e grave em múltiplos órgãos e sistemas, inclusive com perda funcional renal caracterizando insuficiência renal aguda (IRA). Deve ser ressaltado que quando a malária *falciparum* compromete o rim caracteriza o caso de malária como grave.

O período de incubação é de sete a catorze dias.

Como citamos anteriormente, são geralmente pacientes primoinfectados, não amazônidas

e com alta parasitemia, com ou sem esquizontes em sangue periférico. A forma em esquizonte não é encontrada usualmente no sangue periférico e sim na circulação esplâncnica. Quando de sua detecção em sangue periférico é fato considerado importante, visto indicar parasitemia maciça e, portanto, prenúncio de gravidade.

A grande maioria dos dados aqui colocados é baseada em nossa experiência no Instituto de Medicina Tropical de Manaus (IMTM), onde no período de dez anos (1977 a 1986) foram internados 3.074 pacientes com malária por *Plasmodium falciparum* e, destes, 121 (3,9%) desenvolveram IRA, com creatinina sérica superior a 3mg/dL⁸. A distribuição do número de casos de malária por *Plasmodium falciparum* internados por ano, a freqüência de IRA e a mortalidade são mostradas na tabela 9.1.

FISIOPATOLOGIA

Nos rins a malária tanto pode comprometer glomérulos, como túbulos e interstício renal.

As glomerulopatias maláricas são causadas principalmente pela chamada malária quartã, cujo agente causal é o *Plasmodium malariae*, que é freqüente na África^{5, 17}, mas cuja prevalência no Brasil é extremamente baixa. Existem relatos^{3, 4, 16, 17} de glomerulopatias em malária por *Plasmodium falciparum*, inclusive com presença de anticorpos antimalária no rim e associados a pigmentos maláricos intra-renais. Em nosso meio não é achado freqüente, provavelmente pelo fato de o *Plasmodium falciparum* não refazer o ciclo exoeritrocitário — o que ocorre com o *Plasmodium malariae* — e

Tabela 9.1 — Distribuição do número de casos de malária por *Plasmodium falciparum* internados no Instituto de Medicina Tropical de Manaus por ano, a frequência de insuficiência renal aguda e mortalidade.

Ano	Nº de casos internados	Nº de casos com IRA (%)	Nº de óbitos (%)
1977	356	05 (1,4)	02 (40,0)
1978	268	05 (1,9)	03 (60,0)
1979	130	03 (2,3)	00 (0,0)
1980	259	12 (4,6)	03 (25,0)
1981	295	07 (2,4)	02 (28,6)
1982	289	22 (7,6)	04 (18,2)
1983	553	18 (3,2)	03 (16,7)
1984	482	23 (4,8)	02 (8,7)
1985	282	17 (6,0)	03 (17,6)
1986	160	09 (5,6)	02 (22,2)
Total	3.074	121 (3,9)	24 (19,8)

que leva a descargas periódicas (e até subclínicas) de antígenos maláricos na corrente circulatória quando de sua passagem pelo fígado⁴.

O principal, mais freqüente e mais grave comprometimento renal na malária decorre da insuficiência renal aguda em malária por *Plasmodium falciparum* com substrato anátomo-patológico de necrose tubular aguda com ou sem nefrite intersticial concomitante^{2, 4, 6, 7, 10, 28}.

Em seguida abordaremos fatores fisiopatogênicos que ocorrem na malária grave:

LESÃO NA MICROCIRCULAÇÃO

Na malária por *Plasmodium falciparum* com alta parasitemia ocorre distúrbio de microcirculação devido, por um lado, a hemólise intravascular maciça que funciona como fator vasoplégico, decorrendo daí discreta e até importante hipotensão arterial e, por outro lado, há o atetamento vascular pela presença maciça de *Plasmodium falciparum* e funcionando como fator de contato e desencadeante de coagulação intravascular disseminada^{4, 5, 19} e explicando a presença de trombos cerebrais e depósitos de fibrina nos glomérulos renais^{4, 5, 19, 23, 28}.

A hemólise intravascular maciça, além de ser um dos fatores causais importantes da anemia^{5, 9, 12}, contribui significativamente para o surgimento de icterícia que geralmente acompanha a malária grave^{4, 5, 6, 7, 8, 23, 25, 28}. A icterícia costuma ser intensa e com elevação de ambas

as frações de bilirrubina, com predominância de bilirrubina direta.

O atetamento vascular também é causa de anemia e de hemólise, daí a presença de freqüentes formas bizarras de hemácias nestes pacientes^{5, 9, 12}.

O dano causado à microcirculação pela presença do *Plasmodium falciparum* é mecanismo facilitador de transbordamento capilar; que no pulmão leva a quadros de edema pulmonar agudo^{6, 8, 10, 18, 23, 28}.

A hipotensão arterial, o desequilíbrio hemodinâmico, a hiperviscosidade sangüínea e a hipovolemia podem ter papel fisiopatogênico importante na IRA em malária *falciparum*²⁶.

Resumindo, diríamos que há na realidade uma "septicemia malárica", com fatores da coagulação alterados, plaquetopenia importante, atividade de protrombina diminuída e com grave e agudo comprometimento renal, cerebral, pulmonar e hematológico, condições freqüentemente presentes em um único paciente.

FATOR IMUNOLÓGICO

As glomerulopatias decorrentes da malária (tanto por *Plasmodium falciparum* como por *Plasmodium malariae* e ainda em malária experimental) decorrem de inequívocas evidências de lesão imunológica^{3, 4, 5, 17} com glomerulonefrites por imunocomplexos.

Na malária *falciparum* grave com IRA, as lesões em órgãos e sistema parecem ser devidas à ação direta pela presença do plasmódio e pelo desequilíbrio hemodinâmico dele resultante^{17, 26}. Nos rins, cérebro, pulmão e fígado é freqüente a presença de *Plasmodium falciparum* em casos letais da doença^{2, 5, 20, 26}.

PARASITEMIA ALTA E POR TEMPO PROLONGADO

É o fator fisiopatogênico inicial e provocador do caso grave de malária *falciparum*. A ocorrência de parasitemia alta é o fator desencadeante da hemólise maciça e das alterações da microcirculação que descrevemos anteriormente.

Deve-se, até como medida preventiva, obedecer a um princípio geral em doenças infecciosas: o paciente deve ser diagnosticado precocemente e sua terapêutica específica ser logo instalada. A grande maioria dos pacientes que adquirem malária encontra-se em localidades afastadas dos grandes centros urbanos da região (garimpos, estradas, cidades distantes, etc.), que não possuem meios para o diagnóstico e tratamento da malária e com imensas dificuldades de transportes, o que acarreta o atraso para o

Tabela 9.2 — Insuficiência renal aguda em malária por *Plasmodium falciparum* de acordo com o tempo de doença até a internação.

Malária por <i>Plasmodium falciparum</i>	Tempo de doença até a internação
Grupo com IRA (37 casos)	9,00 ± 4,93 dias
Grupo-controle (37 casos)	5,05 ± 3,13 dias

P < 0,01

diagnóstico e para o início do tratamento adequado. Em nossa experiência^{6, 7, 8, 22, 23}, os pacientes com malária por *Plasmodium falciparum* que têm o início de sua terapêutica retardado tendem a desenvolver com maior frequência insuficiência renal aguda⁴, conforme demonstra a tabela 9.2.

Deve ser salientado que todos estes fatores (lesão de microcirculação, hemólise, anemia, parasitemia maciça) comprometem os rins, pois levarão à isquemia renal. A icterícia importante, devido à hemólise, pode ocasionar obstrução tubular, além de hemoglobinúria, também lesiva aos rins, justificando o que antigamente se chamava de febre hemoglobinúrica^{9, 18}.

QUADRO CLÍNICO

São pacientes que se apresentam torporosos, febris, icterícos, desidratados e oligúricos.

No Instituto de Medicina Tropical de Manaus (IMTM) é rotina a solicitação de pesquisa de plasmódio em todo paciente icteríco e febril e se tem história epidemiológica compatível (procede de área malárica) deve-se ficar pronto para o início da terapêutica, que deve ocorrer, conforme já frisamos anteriormente, o mais rapidamente possível.

A IRA na malária por *Plasmodium falciparum* é mais freqüente no sexo masculino (82,6%), provavelmente pelo fato de o homem, devido as suas atividades laboriosas, estar mais exposto a picada do anofelino. Acomete principalmente adultos e cerca de 70% dos pacientes que desenvolveram IRA tinham entre 20 e 49 anos⁶. Frise-se entretanto que, de 170 crianças internadas no IMTM com malária por *Plasmodium falciparum* no período de 1980 a 1985, 25 delas desenvolveram malária grave, com comprometimento neurológico (pré-coma, coma, convulsões) em 19 crianças, IRA em 6, anemia importante (hematócrito abaixo de 25%) em 20 e sangramento digestivo em 3 pacientes^{22, 23}.

Um dado importante e que já foi mencionado anteriormente é que a malária por *Plasmodium falciparum* tem grande possibilidade de

Tabela 9.3 — Distribuição dos pacientes com insuficiência renal aguda em malária por *Plasmodium falciparum* de acordo com antecedentes de malária e a mortalidade.

Antecedentes de malária	Nº total de casos	Nº total de óbitos (%)
Primoinfectados	94	23 (24,5)
Uma ou mais malárias anteriores	27	01 (3,7)
Total	121	24 (19,8)

P < 0,05

tornar-se grave se ocorrer em quem nunca teve malária (primoinfecção), inclusive com mortalidade significativamente maior do que naqueles que já tiveram malária anteriormente, conforme mostra a tabela 9.3.

As alterações hematológicas decorrentes da malária grave exteriorizam-se por anemia, de intensidade variável e freqüentemente necessitam de transfusão sangüínea. Ocorre anemia mais intensa em crianças e em gestantes. Deve-se ter em mente que a transfusão sangüínea pode levar à maior hemólise e icterícia pelo fato de as hemácias transfundidas serem também parasitadas pelo *Plasmodium falciparum*.

As alterações da coagulação exteriorizam-se como petéquias, equimoses ou hematomas "espontâneos" ou a pequenos traumatismos. Por vezes, há gengivorragia e hemorragia digestiva grave, por múltiplos pequenos focos de erosão da mucosa gástrica^{2, 7, 28}.

Ocorre também na malária *falciparum* grave uma intensa alteração da função hepática, verificáveis pelas provas funcionais alteradas, como veremos adiante, o que contribui também para o quadro da diátese hemorrágica. Encontramos freqüentemente uma hepatomegalia acen-tuada e dolorosa.

As principais alterações do trato gastrintestinal são:

- a) *Vômitos*, que podem ser intensos e incoer-síveis e que são devidos ou à própria malária ou à uremia concomitante ou ainda devido às medicações antimaláricas utilizadas (sulfas, quinino, etc.), que são sabidamente irritantes da mucosa gástrica.
- b) *Hemorragia digestiva*, que como dissemos não deriva de ulceração única e sim de múltiplas e pequenas ulcerações gástricas (e menos freqüentemente intestinais). Em nossa experiência^{7, 8} ocorreu nos últimos anos elevação de sua freqüência como causa de óbito, tendo inclusive ultrapassado a causa pulmonar (Tabela 9.4).

Tabela 9.4 — Distribuição das causas de óbitos em 24 casos de malária por *Plasmodium falciparum* com insuficiência renal aguda.

Período	Causa do óbito				
	Malária cerebral	Edema agudo de pulmão	Hemorragia digestiva	Infecção	Indeterminada
1977 a 1981 (nº = 10)	04	04	01	02	00
1982 a 1986 (nº = 14)	10	04	05	00	01

As alterações neurológicas na malária *falciparum* grave exteriorizam-se por quadro torporoso associado ou não a agitação psicomotora, podendo advir até quadro de coma profundo. Na malária cerebral o edema não é proeminente²⁰ e seus substratos patológicos mais importantes são provavelmente as hemorragias puntiformes no cérebro e as lesões necróticas em tecido cerebral pelos granulomas maláricos^{5, 7}.

No quadro cardiovascular o que ocorre comumente é a hipotensão arterial, que por vezes é intensa e configurando estado de choque, que pode ser hemorrágico ou pela vasoplegia pela presença do plasmódio, como ocorre no choque séptico.

As alterações pulmonares na sua forma mais grave exteriorizam-se por dispnéia, de intensidade variável e com estertores bolhosos bilateralmente (edema pulmonar agudo). Decorre do aumento da permeabilidade dos capilares alveolares. Pode ocorrer em pacientes que foram anteriormente manipulados com administração de líquidos, porém o que encontrávamos, com certa frequência, eram pacientes desidratados, tanto pela febre como pelos vômitos, sem alterações cardíacas significativas e com quadro grave e potencialmente letal de edema pulmonar agudo^{5, 7, 28}. Entretanto, com medidas preventivas implantadas em nosso serviço de monitorização e restrição de líquidos, estes achados têm sido menos freqüentes.

Quadro 9.1 — Classificação da insuficiência renal aguda em malária por *Plasmodium falciparum*.

IRA leve	— creatinina de 3,1 a 5,0mg/dL
IRA moderada	— creatinina de 5,1 a 7,0mg/dL
IRA severa	— creatinina acima de 7,0mg/dL

As alterações renais na malária grave por *P. falciparum* decorrem da insuficiência renal aguda, que é de intensidade variável e que é geralmente oligúrica. O tempo de oligúria é de cinco a sete dias^{8, 25, 28}. Tendo-se como base a creatinina sérica classificamos a IRA na malária *falciparum* em leve, moderada e grave, conforme quadro 9.1.

Esta classificação serve para dupla finalidade: a primeira como parâmetro de gravidade, pois como observamos na tabela 9.5 a mortalidade eleva-se na proporção direta da intensidade da IRA e a segunda finalidade para ficarmos atentos quando o paciente entrar na faixa de IRA moderada para provável instalação de diálise. Não é usual a instalação de diálise nos pacientes do primeiro grupo (IRA leve) até porque, se a droga antimalárica escolhida for correta e administrada com posologia adequada, pode não haver piora do quadro renal.

Tabela 9.5 — Distribuição dos pacientes com insuficiência renal aguda em malária por *Plasmodium falciparum* de acordo com os níveis de creatinina, tratamento dialítico e mortalidade.

Creatinina (mg/mL)	Total de casos com IRA	Diálise peritoneal		Sem diálise peritoneal	
		Nº de casos	Nº de óbitos	Nº de casos	Nº de óbitos
3,1 a 5,0	44 (36,4)	00 (00)	00 (00)	44 (47,3)	03 (27,3)
5,1 a 7,0	33 (27,2)	05 (17,9)	03 (23,1)	28 (30,1)	03 (27,3)
> 7,0	44 (36,4)	23 (82,1)	10 (76,9)	21 (22,6)	05 (45,4)
Total	121 (100)	28 (100)	13 (100)	93 (100)	11 (100)

Freqüentemente observamos vômitos que podem estar presentes mesmo sem IRA. Em nossa experiência⁸ é infreqüente o achado de hálito urêmico e atrito pericárdico, o que não coincide com a experiência de outros autores²⁵ que descrevem até 90% dos pacientes com hálito urêmico e 15% com atrito pericárdico. Observamos também tremores finos de extremidades que são freqüentes e que podem ser tanto devido a uremia como ao comprometimento neurológico.

Deve ser citado que a oligúria presente no paciente malárico não denota sempre IRA orgânica. Lembrar que a oligúria também ocorre na malária por *P. vivax* e na malária por *Plasmodium falciparum* sem que haja perda funcional renal e decorrente simplesmente de depleção de líquidos corpóreos pela doença infecciosa aguda e febril.

Algumas considerações devem ser feitas acerca do quadro descrito:

- a) O critério para determinação da causa do óbito em malária grave com insuficiência renal aguda é limitado e com superposições, visto coexistirem freqüentemente em mesmo paciente quadro renal, cerebral e hemorrágico ou ainda renal e pulmonar.
- b) Ocorrem, e não são raros, óbitos em malária por *Plasmodium falciparum* com quadro comatoso pronunciado e sem insuficiência renal. São Pacientes com grandes parasitemias e que morrem provavelmente antes de se estabelecer a IRA. Já a malária pulmonar, em nossa experiência^{4, 5, 6, 7}, só ocorre se há insuficiência renal concomitante.
- c) Podem ocorrer quadros infecciosos superpostos a malária grave com IRA e, em nosso serviço⁷, esta complicação foi causa de óbito em dois pacientes (Tabela 9.4), ambos por pneumonia.
- d) Na fase pós-oligúrica da IRA por *P. falciparum* os cuidados devem ser os mesmos que se tem para com as IRA de outras etiologias. Deve-se atentar para possíveis hipopotassemias, conforme relatamos a seguir.

QUADRO LABORATORIAL

Para o diagnóstico de malária deve-se coletar sangue periférico por punção digital e examinar em gota espessa. O resultado pode ser dado em cruzes (+ a + + + +) ou na quantidade de parasitas por milímetro cúbico de sangue, conforme padronização da Organização Mundial de Saúde (OMS). Em nosso serviço acompanhamos a parasitemia diariamente durante a internação.

Em nossa experiência^{6, 8, 23, 24} cerca de 80% dos pacientes que desenvolvem IRA tinham, na internação + + + ou + + + + de trofozoítos de *Plasmodium falciparum* no sangue periférico, o que corresponde geralmente a números maiores que 20.000 trofozoítos por mm³ de sangue. Em torno de 50% tinham esquizontes presentes em sangue periférico.

Tendo sido estabelecido o diagnóstico de malária por *Plasmodium falciparum* devem ser solicitados alguns exames de sangue conforme relação no quadro 9.2.

Quadro 9.2 — Relação dos exames complementares em malária por *Plasmodium falciparum*.

Hemograma	Uréia
Plaquetas	Creatinina
Tempo e atividade de protrombina	Ácido úrico Glicose
Dosagem de sódio	Bilirrubinas
Dosagem de potássio	Transaminases

Haverá no critrograma anemia em grau variável. Se possível for, deve-se retardar a transfusão sanguínea até pelo menos o terceiro dia após o início da medicação antimalárica, quando a parasitemia já provavelmente estará mais baixa. Especial atenção deve ser dada à criança com malária grave, visto que cerca de 85% delas cursam com hematócrito abaixo de 25%²³. Podem ser detectadas na hematoscopia formas anômalas e bizarras de hemácias. No leucograma ocorre geralmente leucocitose, em torno de 10.000 por mm³ de sangue^{25, 28}, com contagem diferencial inespecífica. Invariavelmente, há plaquetopenia^{6, 8, 23, 25, 27, 28} por vezes importante (abaixo de 50.000/mm³), que pode levar à necessidade de transfusão de plaquetas. Devido à lesão hepática e à ativação do sistema "em cascata" da coagulação, a atividade de protrombina estará alterada, com níveis não raro inferiores a 40%.

Hipoglicemia tem sido relatada^{30, 31} como fator agravante do quadro comatoso.

Grau e cols.¹³ detectaram fator de necrose tumoral como parâmetro de gravidade da malária por *P. falciparum* em crianças.

As transaminases estão discretamente aumentadas, sem dados específicos especiais. Serve mais para o diagnóstico diferencial com outras doenças infecciosas (febre amarela, leptospirose) que cursam com IRA, icterícia e tendência hemorrágica. Na febre amarela, as transami-

nases estão bastante elevadas e na leptospirose estão geralmente abaixo de 200UI com predomínio de TGO (transaminase glutâmico-oxalacética). Há hiperbilirrubinemia, com aumento geralmente de ambas as frações, com bilirrubinemia total usualmente acima de 20mg% à custa de bilirrubina direta.

Geralmente, quando da internação hospitalar, os valores de uréia e creatinina já se encontram elevados (Tabela 9.6), apesar de ser possível pouca ou nenhuma perda funcional renal quando da internação e esta se desenvolver no paciente internado, o que justifica nova solicitação de uréia e creatinina após três a quatro dias de internação, mesmo com o exame inicial normal. Por vezes, há intensas e abruptas elevações de uréia e creatinina, com concomitante instalação ou piora do quadro acidótico, queda do estado geral e do nível de consciência, configurando quadro de insuficiência renal aguda hipercatabólica, que pode agravar-se mais ainda se se superpor quadro hemorrágico.

Tabela 9.6 — Resultados dos exames laboratoriais em pacientes com insuficiência renal aguda em malária por *Plasmodium falciparum* na internação.

Exames	Resultados
Uréia (mg/dL)	140,91 ± 92,23 (29 a 328)
Creatinina (mg/dL)	5,17 ± 3,59 (0,9 a 19,5)
Sódio (mEq/L)	136,47 ± 7,36 (126 a 154)
Potássio (mEq/L)	4,50 ± 0,96 (3,0 a 5,8)

Há geralmente hiponatremia^{6, 8, 25, 28} durante toda a doença, que não é importante e que não requer medidas específicas. O potássio sérico encontra-se normal ou até mesmo baixo. Em nossa experiência^{6,8} apenas em um paciente a potassemia excedeu 5,5 mEq/L. Não houve nenhuma indicação de diálise devido à hipotassemia. Este dado é paradoxal por haver grande ruptura de hemácias intravasculares, ser doença infecciosa e a IRA ser geralmente oligúrica.

Como regra geral, hematócrito, uréia, creatinina, sódio e potássio devem ser solicitados duas ou três vezes por semana. Os outros exames podem ser solicitados semanalmente.

Os dados gasométricos mostram quadro de acidose metabólica²⁵ em graus variáveis.

TRATAMENTO

Abordaremos, em separado, as condutas utilizadas em pacientes com malária grave com IRA aguda. São três as medidas terapêuticas:

- Médidas terapêuticas gerais.
- Medicação antimalárica.
- Métodos dialíticos.

MEDIDAS TERAPÊUTICAS GERAIS

Deve-se, como rotina, puncionar veia calibrosa (por dissecação venosa ou, como fazemos, punção de veia subclávia), que além de permitir o uso de soluções hipertônicas também pode ser necessária para reposição sangüínea quando de hemorragias e monitorização da pressão venosa central (PVC).

Costumamos prescrever solução glicosada hipertônica a 20%, em torno de 500mL por 24 horas para paciente adulto, associado ou não a complexo vitamínico B e/ou gliconato de cálcio. Como sabemos, há deficiência de vitaminas do complexo B quando o paciente está com IRA, além de sua retirada pela diálise. Usamos também 200mL de solução glicosada a 5% para a veiculação da medicação antimalárica, que é administrada em pacientes com IRA de 12 em 12 horas. Então, em paciente adulto, a oferta de líquidos parenterais é em torno de 900mL nas 24 horas, mesmo que o paciente esteja com PVC baixa, pois, como citamos, ocorre facilmente transudação pulmonar e a administração excessiva de líquidos é fator facilitador de tal ocorrência. Com essa medida diminuímos a incidência de edema pulmonar⁸, que é um fato temido por quem trata esse tipo de paciente.

Quando há necessidade de diálises diárias geralmente usamos aminoácidos essenciais.

Usamos também de rotina hidróxido de alumínio, em quatro a seis tomadas diárias. Pode ser necessário o uso de cimetidina, que deve ser feito no máximo duas vezes por dia.

Tem sido demonstrado que o uso de corticosteróides não é benéfico²⁹ e não os utilizamos. Pode ser necessária a administração de vitamina K₁, que deve ser feito por via endovenosa.

Devido à dor abdominal e aos vômitos, a dieta é geralmente zero nos primeiros dias, para depois ser hipoprotéica sem sal.

Tem sido demonstrada a necessidade de exsangüineotransfusão²¹ em alguns casos, mas não temos utilizado esta modalidade terapêutica em nosso serviço.

MEDICAÇÃO ANTIMALÁRICA

Uma droga efetiva para o tratamento da malária grave por *Plasmodium falciparum* com IRA é aquela que reduz significativamente a parasitemia em um curto espaço de tempo (um a três dias). Temos disponível duas medicações utilizadas com esta finalidade: mefloquina e quinino.

Outras drogas (clindamicina, sulfas e minociclina) podem ser utilizadas, mas por serem esquizotomicidas lentos não são usadas em casos graves da doença. A cloroquina e a amodiaquina (4-aminoquinoleínas) não devem, em hipótese alguma, ser usadas para o tratamento de malária por *P. falciparum*, por estar comprovada resistência do *Plasmodium falciparum* a estas drogas na Amazônia.

O quinino injetável, usado na forma de sal cloridrato, apresenta-se em ampolas de 500mg. A dosagem diária é de 25mg por quilograma de peso por dia administrada diluída em 200mL de solução glicosada, em duas a três tomadas diárias. Quando há IRA leve ou moderada, o administramos duas vezes por dia (1.000mg) e quando há IRA severa podemos administrá-lo em uma ou duas tomadas diárias. Se o paciente estiver sendo dialisado e sendo o quinino uma droga dialisável¹¹ mantemos duas tomadas diárias. O tempo de tratamento é de sete dias.

A mefloquina é administrada em dose única por via oral. Usa-se 16 a 20mg/kg. Cada comprimido contém 250mg de mefloquina. Uma das vantagens de seu uso é sua administração em dose única e a principal desvantagem para tratamento de doentes graves é que só está disponível para uso oral por vezes impraticável pela intolerância digestiva, porém, quando não há vômitos, existe boa resposta terapêutica. Em pacientes comatosos pode ser administrado através de sonda nasogástrica.

A clindamicina é um antibiótico usado principalmente para infecções por bactérias anaeróbias. Verificou-se ter ação antimalárica, especificamente contra *Plasmodium falciparum*¹. Deve ser usada em duas administrações diárias (de 12 em 12 horas) na dosagem de 20mg/kg/dia. O tempo de tratamento é de cinco a sete dias. Seu uso isolado leva à diminuição gradual da parasitemia somente do quarto ao sexto dia de administração. É a droga de eleição para tratamento de malária *falciparum* em gestantes.

A associação quinino e clindamicina pode ser utilizada para tratar pacientes graves²⁴. As doses preconizadas são as mesmas anteriormente citadas. Na associação, o quinino é usado por apenas três dias com a finalidade de reduzir drasticamente a parasitemia. A clindamicina deve ser utilizada por cinco a sete dias, com a finalidade de obter a cura radical.

Atualmente, não utilizamos mais as sulfas e a minociclina¹⁴ ou devido a sua toxicidade e ao elevado grau de resistência (sulfas) ou devido a drogas de ação lenta (minociclina).

O *Plasmodium falciparum* desenvolve facilmente resistência à ação das drogas (o que não ocorre com o *Plasmodium vivax*). O uso

indiscriminado das medicações antimaláricas é fator facilitador do desenvolvimento da resistência. Existem atualmente muitas cepas de *P. falciparum* resistentes as sulfas, quinino e minociclina.

Deve ser ressaltado que em qualquer dos esquemas utilizados deve-se usar também primaquina (comprimidos de 5 e 15mg) em dosagem única de 0,75mg/kg no final do tratamento radical. Na malária *falciparum* a primaquina é usada como gametocitocida, com o objetivo de interrupção do ciclo de transmissão da infecção¹⁵.

As drogas antimaláricas possuem vários efeitos colaterais. O quinino, particularmente, deve ser usado com bastante cautela pois, além de sua nefrotoxicidade, lesa o nervo auditivo e deve ser evitado na gravidez.

A tabela 9.7 mostra a distribuição dos pacientes com malária por *P. falciparum* e IRA de acordo com a droga utilizada e a mortalidade.

Tabela 9.7 — Distribuição dos pacientes com insuficiência renal aguda em malária por *Plasmodium falciparum* de acordo com o tratamento utilizado e a mortalidade.

Tratamento	Nº total de casos	Nº total de óbitos (%)
Clindamicina	29	06 (20,7)
Quinino	49	06 (12,2)
Sulfas	33	10 (30,3)
Total	111	22 (19,8)

MÉTODOS DIALÍTICOS

Podem ser usados tanto diálise peritoneal^{6, 8, 25, 28} como hemodiálise^{18, 28}. No IMTM usamos somente diálise peritoneal. A utilizamos em apenas 28 dos 121 pacientes (23%) que desenvolveram IRA (Tabela 9.8), o que demonstra que esta medida terapêutica deve ser utilizada com indicações precisas.

Tabela 9.8 — Distribuição dos pacientes com insuficiência renal aguda em malária por *Plasmodium falciparum* de acordo com o tratamento dialítico e a mortalidade.

Tratamento	Nº de casos	Nº de óbitos (%)
Diálise peritoneal	28	13 (46,4)
Sem diálise peritoneal	93	11 (11,8)
Total	121	24 (19,8)

P < 0,05

Observamos uma maior mortalidade em pacientes submetidos a tratamento com diálise peritoneal (46,4%) em relação aos pacientes não dialisados (11,8%). Este dado deve-se ao fato de que 82,1% dos pacientes dialisados tinham IRA severa (Tabela 9.5) com média dos maiores níveis de uréia apresentados de 225,07mg/dL (DP = 47,85) e creatinina de 11,4 (DP = 4,37) em relação aos não dialisados que apresentavam apenas 22,6% de pacientes com IRA grave e com média dos maiores níveis de uréia de 165,11 (DP = 67,27) e creatinina de 5,57 (DP = 2,22), diferenças estatisticamente significantes ($P < 0,001$).

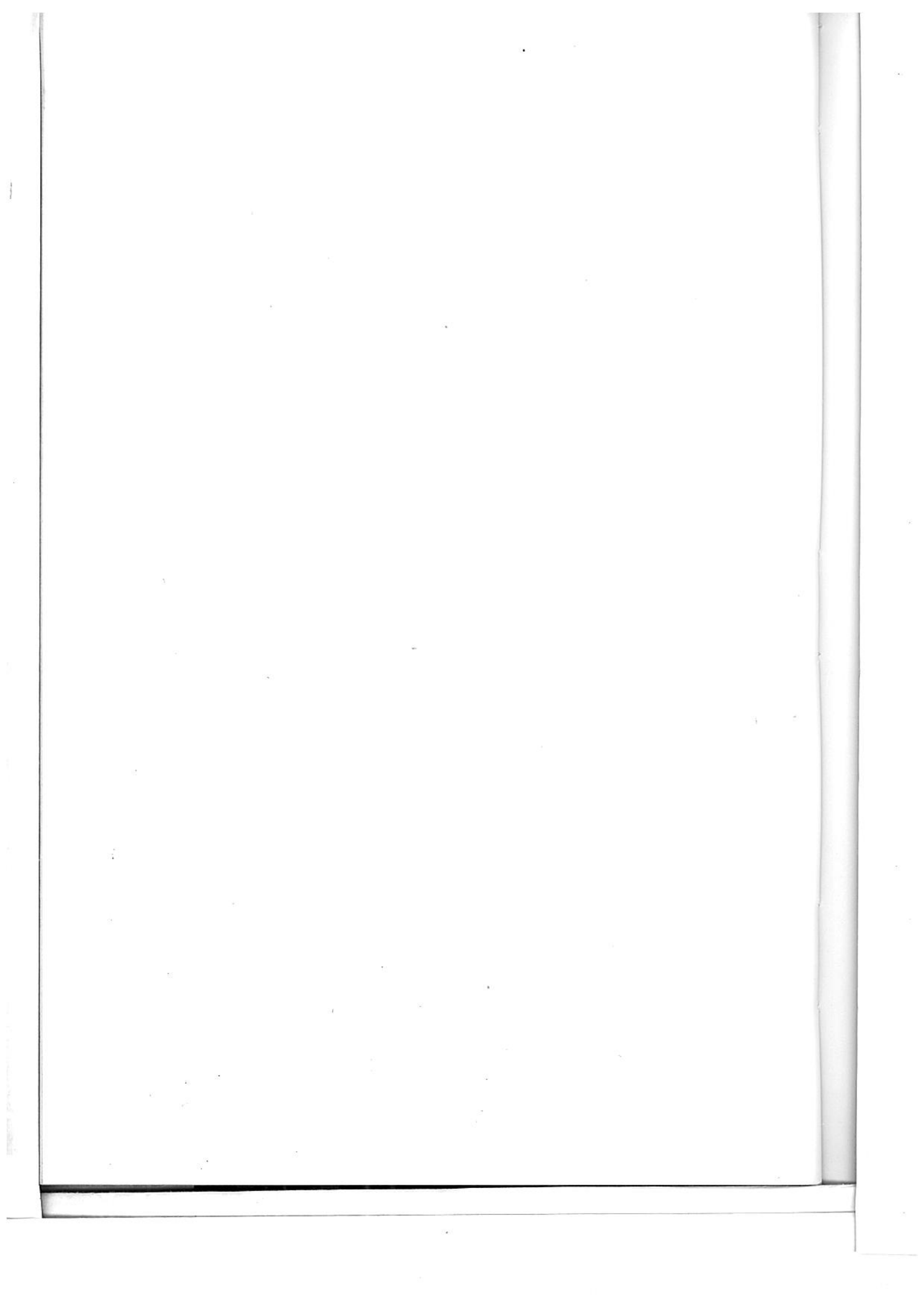
Na malária grave por *Plasmodium falciparum* com IRA indicamos diálise peritoneal em duas situações:

1. Quando há comprometimento renal importante no início da terapêutica antimalárica, visto que ainda decorrerão mais dois ou três dias para que diminua a parasitemia, ou seja, o fator causador e agravante da IRA (parasitemia maciça) ainda estará presente. Este grupo é que tende a ser mais grave e com maior mortalidade.
2. De acordo com a evolução clínico-laboratorial, como por exemplo com grandes elevações de uréia e creatinina em dois dias associadas a piora do nível de consciência e/ou de sintomas urêmicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALECRIM, M. G. C.; DOURADO, H.; ALECRIM, W.; ALBUQUERQUE, B. C.; WANSSA, E. & WANSSA, M. C. — Tratamento da malária (*P. falciparum*) com clindamicina. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 23(2):86-91, 1981.
2. ATTAH, E. B. & EJECKAM, C. G. — Clínico-pathologic correlation in fatal malaria. *Trop. Geogr. Med.*, 26:359-362, 1974.
3. BERGER, M.; BIRCH, L. M. & CONTE, N. F. — The nephrotic syndrome secondary to acute glomerulonephritis during falciparum malaria. *Ann. Intern. Med.*, 67:1163-1171, 1967.
4. BOONPUCKNAVIG, V. & SITPRIJA, V. — Renal disease in acute *Plasmodium falciparum* infection in man. *Kidney Int.*, 16:44-52, 1979.
5. BRUCE-CHWATT, L. J. — *Essencial malariology*. 2nd, London, William Heinemann Medical Books, 1988.
6. BULBOL, W. S.; CARNEIRO, M.; CARDOSO, A. C.; ALECRIM, W. D.; ALBUQUERQUE, B. C.; ALECRIM, M. G. C. & DOURADO, H. V. — Insuficiência renal aguda, em malária, por *Plasmodium falciparum*. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 24(6): 58-61, 1982.
7. BULBOL, W. S.; SILVA, E. B.; ALBUQUERQUE, B. C.; ALECRIM, M. G. C.; FERREIRA, L. C.; LIMA, D. S. N. & ALECRIM, W. — *Insuficiência Renal Aguda em Malária por Plasmodium Falciparum — análise de 24 óbitos*. Anais do XIV Congresso Brasileiro de Nefrologia, Florianópolis, Sociedade Brasileira de Nefrologia, 1988.
8. BULBOL, W. S.; SILVA, E. B.; ALBUQUERQUE, B. C.; ALECRIM, M. G. C.; GUERRA, J. A. & ALECRIM, W. — *Insuficiência Renal Aguda em Malária por Plasmodium falciparum. Estudo retrospectivo de 121 casos*. Anais do XIV Congresso Brasileiro de Nefrologia, Florianópolis, Sociedade Brasileira de Nefrologia, 1988.
9. CANFIELD, C. J. — Renal and hematologic complications of acute falciparum malaria in Vietnam. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 45:1043-1057, 1969.
10. CANFIELD, C. J.; MILLER, L. H.; BARTELLONI, P. J.; EICHLER, P. & BARRY, K. G. — Acute renal failure in *Plasmodium falciparum* malaria. *Arch. Intern. Med.*, 122:199-203, 1968.
11. DONADIO Jr., J. V.; WHELTON, A. & KAZYAK, L. — Quinine therapy and peritoneal dialysis in acute renal failure complicating malarial haemoglobinuria. *Lancet*, 1:375-379, 1968.
12. EALES, L. — Acute falciparum malaria: complications and treatment. *S. Afr. Med. J.*, 48:1386-1389, 1974.
13. GRAU, G. E.; TAYLOR, T. E.; MOLYNEUX, M. E.; WIRIMA, J. J.; VASSALLI, P.; HOMMEL, M. & LAMBERT, P. H. — Tumor necrosis factor and disease severity in children with falciparum malaria. *N. Engl. J. Med.*, 320:1586-1591, 1989.
14. FERRARONI, J. J. & DOURADO, H. — Uso de minociclina endovenosa no tratamento de malária por *Plasmodium falciparum*. *Acta. Amaz.*, 7(2):263-272, 1976.
15. FERRARONI, J. J. & SPEER, C. A. — Aspectos imunoepidemiológicos da infecção por plasmodios e perspectivas de erradicação da malária humana. *Cien. Cult.*, 33(3):362-368, 1981.
16. FUTRAKUL, P.; BOONPUCKNAVIG, V.; BOONPUCKNAVIG, S.; MITRAKUL, C. & BHAMARAPRAVATI, N. — Acute glomerulonephritis complicating *Plasmodium falciparum* infection. *Clin. Pediatr. (Phila.)*, 13(3):281-283, 1974.
17. HOUBA, V. — Immunologic aspects of renal lesions associated with malaria. *Kidney Int.*, 16:3-8, 1979.
18. JACKSON, R. C. & WOODRUFF, A. W. — The artificial kidney in malaria and blackwater fever. *Br. Med. J.*, 5289:1367-1372, 1962.
19. JAROONVESAMA, N. — Intravascular coagulation in falciparum malaria. *Lancet*, 1:221-223, 1972.
20. LOOAREESUWAN, S.; WARRELL, D. A.; WHITE, N. J.; SUTHARASAMAI, P.; CHANTHAVANICH, P.; SUNDARAVEJ, K.; JUELJELSEN, B. E.; BUNNAG, D. & HARINASUTA, T. — Do patient with cerebral malaria have cerebral oedema? A computed tomography study. *Lancet*, 1:434-437, 1983.
21. MILLER, K. D.; GREENBERG, A. E. & CAMPBELL, C. C. — Treatment of severe malaria in the United States with a continuous infusion of quinidine gluconate and exchange transfusion. *N. Engl. J. Med.*, 321:65-70, 1989.
22. SILVA, E. B.; ALECRIM, W.; ALBUQUERQUE, B. C. & ALECRIM, M. G. C. — *Malária por Plasmodium Falciparum em Crianças Internadas no Instituto de Medicina Tropical de Manaus*. Anais do XXII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Belo Horizonte, Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 1986.
23. SILVA, E. B.; ALECRIM, W.; GUERRA, A. L. S.; ALBUQUERQUE, B. C. & ALECRIM, M. G. C. — *Malária Grave em Crianças Internadas no Instituto*

- de Medicina Tropical de Manaus*. Anais do XXIII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Curitiba, Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 1987.
24. SILVA, E. B.; BULBOL, W. S.; ALECRIM, W. & ALECRIM, M. G. C. — *Tratamento da Malária Grave por Plasmodium falciparum com a Associação Quinino e Clindamicina*. Anais da II Reunião Nacional de Pesquisadores em Malária, São Paulo, 1988.
 25. SIMON, A. H. R.; SCHOR, N. & AJZEN, H. — Insuficiência renal aguda por malária. *J. Bras. Nefrol.*, 6:42-47, 1984.
 26. SITPRIJA, V.; VONGSTHONGSRI, M.; POSHYACHINDA, V. & ARTHACHINTA, S. — Renal failure in malaria: a pathophysiologic study. *Nepbron*, 18:277-287, 1977.
 27. SKUDOWITZ, R. B.; KATZ, J.; LURIE, A.; LEVIN, J. & METZ, J. — Mechanisms of thrombocytopenia in malignant tertian malaria. *Br. Med. J.*, 2:515-518, 1973.
 28. STÓNE, W. J.; HANCHETT, J. E. & KNEPSHIELD, J. H. — Acute renal insufficiency due to falciparum malaria. *Arch. Intern. Med.*, 129:620-628, 1972.
 29. WARRELL, W. A.; LOOAREESUWAN, S.; WARRELL, M. J.; KASEMSARN, P.; INTARAPRASERT, R.; BUNNAG, D. & HARINASUTA, T. — Dexamethasone proves deleterious in cerebral malaria. A double-blind trial in 100 comatose patients. *N. Engl. J. Med.*, 306:313-319, 1982.
 30. WHITE, N. J.; MILLER, K. D.; MARSH, K.; BERRY, C. D.; TURNER, R. C.; WILLIAMSON, D. H. & BROWN, J. — Hypoglycaemia in African children with severe malaria. *Lancet*, 1:708-711, 1987.
 31. WHITE, N. J.; WARRELL, D. A.; CHANTHAVANICH, P.; LOOAREESUWAN, S.; WARRELL, M. J.; KRISHNA, S.; WILLIAMSON, D. H. & TURNER, R. C. — Severe hypoglycemia and hyperinsulinemia in falciparum malaria. *N. Engl. J. Med.*, 309:61-66, 1983.



10

FATORES INIBIDORES DO CÁLCULO URINÁRIO

Nestor Schor
Ita Pfeferman Heilberg
Maria Alice Puga Rebelo
Heloísa Cattini Perrone
Regiane de Quadros Glashan
Sandra Teresa de Souza Neiva Coelho



INTRODUÇÃO

A formação de cálculos urinários resulta da cristalização de solutos no interior dos túbulos e sistema coletor renal. Grande parte destes solutos existe na urina de indivíduos normais em condições de supersaturação⁸.

A supersaturação urinária resulta de interação entre diversos fatores físico-químicos como a concentração de solutos, força iônica, complexação e pH²³. Além destes fatores, aspectos epidemiológicos, metabólicos e a existência de substâncias inibidoras da cristalização interferem na produção de supersaturação (Fig. 10.1).

O evento usual que leva à nucleação é uma elevação transitória na supersaturação de determinado sal acima de seu limite de solubilização

ou a adição de superfícies (debris celulares, urotélio, outros cristais como de ácido úrico) nas quais os íons adsorvem. O primeiro processo é conhecido como nucleação homogênea e o segundo, mais comum na urina, como nucleação heterogênea⁹. Os principais fatores epidemiológicos envolvidos na litogênese são o sexo, a idade, o clima, a ocupação, sendo os mais importantes a herança familiar e a dieta. Os estados de hiperexcreção incluem hipercalcúria idiopática, hiperexcreção de ácido úrico, e mais raramente a cistinúria e a hiperoxalúria. Anormalidades do pH urinário ocorrem em acidose tubular renal, infecção e diátese gotosa⁸. A redução do volume urinário decorre de inadequada ingestão de líquidos. Dentre os inibidores da formação de cristais na urina figuram o citrato,

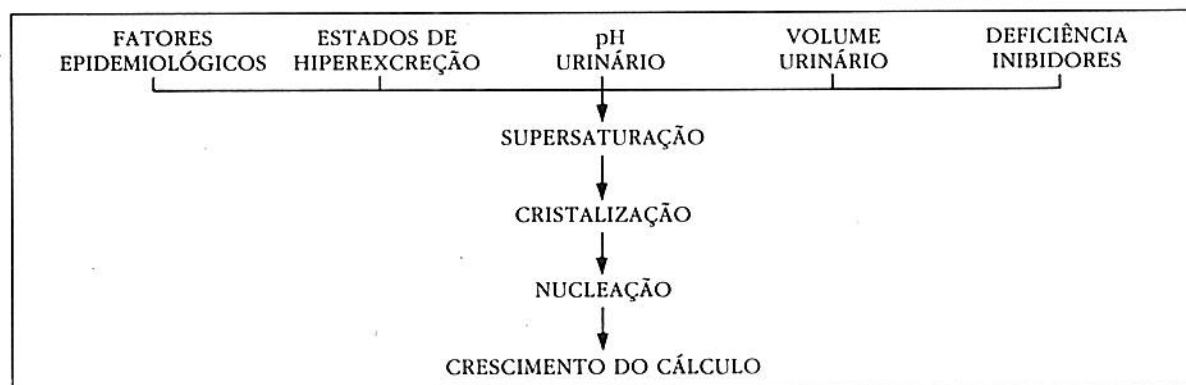


Figura 10.1 — Condições determinantes da litogênese.

magnésio, pirofosfato, glicoproteínas ácidas (nefrocalcina), glicosaminoglicanos, fragmentos de RNA, etc.²³.

Todas as vezes que cristais são formados na urina, substâncias presentes nesta urina podem modificar tal formação. Existem portanto três categorias de modificadores da cristalização: promotores, complexadores e inibidores²³. Curiosamente, uma determinada substância pode agir ora como promotora, ora como inibidora.

PROMOTORES

Até o presente momento, encontram-se pouco definidos. Porém, a mucoproteína de Tamm-Horsfall (THM), em baixas concentrações e não polimerizada, pode agir como inibidora da formação de cristais de oxalato de cálcio. À medida que a concentração e a força iônica da THM aumentam ou o pH se reduz, ocorre polimerização, promovendo a formação do cristal²³. Os glicosaminoglicanos, que serão comentados posteriormente, promovem a nucleação, porém inibem a agregação e o crescimento.

COMPLEXADORES

Agem formando complexos solúveis com determinados íons. Fosfato, sulfato, citrato e magnésio são bons exemplos. No caso do magnésio e do citrato, existe um duplo efeito, ocasionando inibição, além da complexão.

INIBIDORES

São substâncias que agem na superfície do cristal interferindo com os sítios de crescimento ativo. Para que haja inibição, o cristal precisa estar presente. Tipicamente, tais substâncias agem mesmo em concentrações bastante reduzidas, de modo que, com raras exceções, a complexação de íons em solução não contribui de maneira significativa²³.

Os principais inibidores da formação de cristais de oxalato e fosfato de cálcio são: o citrato, os glicosaminoglicanos, as glicoproteínas ácidas (nefrocalcina), o magnésio, o pirofosfato e os fragmentos de RNA. O papel dos quatro primeiros, mais conhecido até o presente momento, será discutido a seguir.

CITRATO

O citrato é um dos mais importantes inibidores da formação de cálculo renal, por inibir algumas etapas da cristalização^{15, 20, 49, 54}: a) pela sua capacidade de ligação com o cálcio, o citra-

to deixa menor quantidade de cálcio iônico livre para as complexões como oxalato e o fosfato, reduzindo a saturação urinária do oxalato de cálcio e da brushita. Desse modo, o citrato dificulta a nucleação espontânea (ou precipitação) desses sais; b) o citrato adsorve-se à superfície dos cristais de cálcio já formados impedindo o seu crescimento e agregação para partículas maiores.

O citrato circulante é livremente filtrado nos glomérulos, sendo que cerca de 80% dessa carga filtrada é reabsorvida no túbulo proximal, onde a membrana de bordas ciliadas contém um sistema de transporte especializado para o citrato e outros ácidos policarboxílicos. Em situações clínicas e mesmo em condições habituais experimentais, não foi demonstrado secreção ("net") tubular de citrato, de modo que o citrato que aparece na urina corresponde à fração da carga filtrada não reabsorvida, isto é, cerca de 20%⁵⁰. A excreção urinária desse inibidor varia de pessoa para pessoa. Na população adulta, a média de excreção é de 650mg por dia.

Considerando-se uma mesma pessoa, em situação de equilíbrio, a citratúria diária é mais ou menos estável, com pequenas oscilações, provavelmente relacionadas com a alimentação^{42, 51}.

A citratúria normal sofre a influência de vários fatores⁴⁶. Entre os fatores conhecidos incluem-se o sexo: as mulheres jovens excretam mais do que os homens da mesma faixa etária; a idade⁴⁶: as crianças e os idosos, aparentemente, excretam mais que os adultos; a dieta⁴: aquelas ricas em proteínas, por gerarem na circulação maior carga de radicais ácidos, diminuem, enquanto as dietas vegetarianas ou ricas em citrato aumentam a citratúria; exercícios físicos extenuantes⁴⁴ diminuem a citratúria; o ciclo menstrual⁴⁸: o citrato urinário aumenta na ovulação e atinge os níveis mais baixos na menstruação; a gravidez²⁴: eleva os níveis urinários desse inibidor.

Hipocitratúria

Em adultos, uma excreção urinária de citrato inferior a 320mg por dia assinala hipocitratúria e predispõe a uma aumentada incidência de nefrolitíase de cálcio³².

A origem da hipocitratúria é uma reabsorção de citrato tubular maior que o normal, decorrente: 1. de acidose das células do córtex renal, como são os casos de hipocitratúria associada às causas secundárias de nefrolitíase; 2. ou por mecanismo desconhecido, como é o caso da hipocitratúria associada à nefrolitíase idiopática.

A incidência da hipocitratúria na nefrolitíase em geral, de causa secundária e idiopática, chega a atingir 55% dos casos³². Na maioria das vezes a deficiência desse inibidor está associada com outras alterações bioquímicas da urina como a hipercaleiúria, a hiperuricosúria ou a hiperossalúria. Cerca de 3 a 5% de todos os pacientes litíasicos têm a hipocitratúria como a única anormalidade urinária identificável^{19, 32}.

Na nefrolitíase secundária, a deficiência do citrato está bem documentada na acidose tubular renal distal nas formas completa e incompleta^{6, 33}, na síndrome de má absorção intestinal⁴¹, na hipopotassemia induzida pelos diuréticos tiazídicos³⁴, no uso crônico da acetazolamida¹ e na nefrolitíase por cistina⁴⁵. Outros fatores podem agravar a hipocitratúria secundária como a hipocitremia e a hipomagnesemia na síndrome de má absorção intestinal⁴¹ e a presença de insuficiência renal.

Na nefrolitíase idiopática, a hipocitratúria ocorre em pacientes com hipercaleiúria (absorção ou renal), com litíase de cálcio hiperuricosúrica e nos litíasicos sem hipercaleiúria e sem hiperuricosúria³². O uso de diuréticos tiazídicos no tratamento da nefrolitíase idiopática pode agravar a hipocitratúria, ou mesmo promover o seu aparecimento por hipopotassemia.

O tratamento da hipocitratúria se fundamenta no bloqueio da reabsorção tubular de citrato através da alcalinização do líquido extracelular e/ou das células do córtex renal. O citrato de potássio é o álcali mais recomendado. Além de elevar a citratúria por sua ação alcalinizante, o citrato de potássio também promove um pequeno aumento da carga filtrada desse ácido tricarbônico.

Nos pacientes litíasicos, os sais alcalinos de sódio (citrato ou bicarbonato) não estão indicados por duas razões principais: a primeira diz respeito ao aumento da calcúria determinado pela maior excreção urinária de sódio, um efeito indesejável na litíase de cálcio; a segunda razão está no aumento da saturação urinária do urato monossódico em urina alcalinizada. O urato monossódico está implicado na nucleação heterogênea de cristais de oxalato de cálcio em pacientes hiperuricosúricos, predispondo-os à litíase de cálcio⁴³.

A dose recomendada de citrato de potássio deve ser suficiente para elevar o pH da urina para 6 a 7. Isso é atingido com 30 a 80mEq por dia, por via oral (habitualmente 60mEq/dia), divididos em quatro tomadas. Doses maiores devem ser usadas com muita cautela, devido à quelação do cálcio iônico circulante pelo citrato absorvido e conseqüentes distúrbios cardiovasculares.

O magnésio (Mg) é o cátion esquecido, embora sendo o quarto cátion mais abundante do organismo e o segundo mais abundante, após o K, a nível intracelular. A concentração de Mg no plasma em condições estáveis varia de 0,62 a 1,10mM/L. Ao redor de 55% do Mg circula no plasma na forma de íon livre e o restante se liga às proteínas, formando complexos³. Aproximadamente metade do Mg orgânico total encontra-se no osso¹³. Sendo o Mg um cátion predominantemente intracelular, a regulação do fluido extracelular depende de sua mobilização dos ossos e tecidos.

O Mg é livremente filtrado, sendo totalmente reabsorvido ao longo do túbulo renal. Aproximadamente 20-30% do Mg filtrado é reabsorvido pelo túbulo proximal, 50 a 60% em alça ascendente de Henle e apenas 3-5% da carga filtrada é excretada na urina³.

Vários fatores parecem influenciar a reabsorção tubular de Mg, que se faz, em geral, paralelamente à do cálcio e a do sódio, em diferentes condições. Estudos de Hills e cols.¹⁷ demonstraram que indivíduos submetidos a dietas restritas de Na excretam menos Mg. Fatores hormonais tais como o hormônio tireoidiano, calcitonina e metabólitos da vitamina D parecem também interferir na excreção diária de Mg na urina (MgU). Poderíamos citar como exemplo que indivíduos com hiperparatireoidismo apresentam nível plasmático de Mg diminuído enquanto os hipoparatiroides apresentam Mg plasmático (MgP) aumentado. O aumento do PTH produz diminuição do MgU, efeito similar ao provocado para o cálcio¹⁴.

Observa-se perda urinária importante de Mg como conseqüência do uso de certas drogas como a cisplatina, gentamicina e anfotericina¹⁰.

A nível intestinal, a absorção do Mg pode estar reduzida nos estados de má absorção, levando à diminuição do MgU, importante complexador do oxalato. Assim, a diminuição do MgU aumentaria a concentração do íon oxalato livre.

Muitas outras circunstâncias podem afetar a excreção de Mg. Depleção de fosfato pode resultar em significativa magnesúria. Acidose aguda pode aumentar o MgU, corrigido pela infusão de álcali.

Os diferentes relatos envolvendo o MgU em indivíduos litíasicos são conflitantes. Dependendo de sua concentração na urina pode inibir ou promover a cristalização. Em concentrações fisiológicas promove o crescimento, porém inibe a agregação. Na cristalização contínua, pa-

rece ter fraca inibição do crescimento e nenhum efeito na agregação³⁷.

O metabolismo do cálcio e magnésio apresentam diversos pontos em comum: a absorção de ambos é estimulada pela $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$ e o manuseio tubular é semelhante⁵. Além disso, o osso é o principal reservatório de ambos. Indivíduos normais apresentam correlação positiva na excreção urinária desses elementos. Pareceria lógico, portanto, considerar que indivíduos com hipercaleiúria (HCa) apresentassem também hiper magnesúria. No entanto, os trabalhos de literatura são contraditórios^{5, 21, 36}.

Neste serviço, avaliando a excreção urinária de adultos e crianças portadores de hipercaleiúria e/ou nefrolitíase e comparando os resultados a um grupo-controle, verificamos que a excreção de MgU foi igual nos diferentes grupos. Em crianças verificamos que a média da excreção urinária de Mg é de 1,5 a 1,8mg/kg/dia e em adultos observamos médias de 79mg/dia para litíasicos e 84mg/dia no grupo-controle³⁶. Podemos concluir através desse estudo que o Mg *per se* não apresenta variação importante nos indivíduos litíasicos. No entanto, quando analisamos a relação CaU/MgU, verificamos que a mesma se encontra significativamente elevada nos indivíduos litíasicos.

Shen e cols.⁴⁷ consideram que a origem da HCa absorptiva estaria relacionada a níveis séricos elevados de $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$, que também poderiam levar ao aumento na absorção do Mg. Contra essa teoria existem trabalhos de Coe e cols.⁷, os quais verificaram que não ocorrem alterações na absorção intestinal do Mg nesse tipo de HCa ou mesmo através da perfusão de Mg na luz intestinal. Portanto, acreditamos que a correção do distúrbio metabólico deva ser dirigida primariamente para outras alterações, como por exemplo a do cálcio, do ácido úrico e de outros. Eventualmente na falha terapêutica com as medidas habituais, a suplementação de Mg, no sentido de normalizar a relação CaU/MgU, poderá ser sugerida.

GLICOSAMINOGLICANOS

Os glicosaminoglicanos são compostos por cadeias polissacarídeas, apresentando unidades dissacarídeas repetitivas (hexosamina e ácido urônico). Os glicosaminoglicanos ligam-se covalentemente com proteínas, formando compostos de alto peso molecular denominados de proteoglicanos²⁵. Nos tecidos, a maioria dos glicosaminoglicanos está ligada covalentemente à proteína através do trissacarídeo galactosil-galactosil-xilose, por uma ligação o-glicosídica entre

o resíduo dexilose e a hidroxila de um resíduo de serina do esqueleto protéico (proteoglicanos).

Os diferentes tipos de glicosaminoglicanos apresentam uma variabilidade de distribuição tecidual. No tecido cartilaginoso há a predominância do sulfato de condroitina (CS) e do sulfato de queratam (KS), sendo que na pele existe o predomínio do sulfato de dermatam (DS). No fluido sinovial ocorre maior prevalência do ácido hialurônico (HA), sendo que no pulmão e no fígado, de heparina (hep) e do sulfato de heparam (HS). No tecido renal e na parede de vaso sanguíneo ocorre principalmente sulfato de heparam e de dermatam, sendo que na urina encontramos o sulfato de condroitina.

Glicosaminoglicanos urinários

Estima-se que no catabolismo tecidual dos proteoglicanos sejam formados diariamente 250mg de glicosaminoglicanos, embora apenas cerca de 10% deste total seja excretado na urina¹⁶. A maioria do remanescente é decomposta por enzimas lisossomais presentes no fígado.

Na urina podemos encontrar todos os tipos de glicosaminoglicanos, havendo, no entanto, a predominância de sulfato de condroitina e sulfato de heparam³⁵, sendo que quando presentes na urina esses compostos não se apresentam na forma de proteoglicanos, mas sim livres e parcialmente degradados⁵³.

Bowyer e cols.² aventaram a possibilidade de que homens possam excretar na urina mais glicosaminoglicanos que as mulheres, talvez até pela maior superfície corporal, e que as crianças apresentam até quatro vezes mais destes polissacarídeos que os adultos. Além da possível variação entre os sexos e a faixa etária, a excreção diária de glicosaminoglicanos também sofre influência do ritmo circadiano, apresentando seu pico máximo nas primeiras horas da manhã e mantendo um basal no decorrer do dia².

Outros fatores podem interferir aumentando a concentração dos glicosaminoglicanos urinários, como, por exemplo, a administração prolongada de vitaminas¹⁸ ou mesmo dietas com alto teor protéico²².

Não podemos esquecer, entretanto, que algumas doenças lisossomais, como as mucopolissacaridoses, também podem alterar a concentração destes heteropolissacarídeos urinários, já que estas doenças representam uma classe de doenças genéticas caracterizadas pelo acúmulo destes compostos nos lisossomos das células de diversos tecidos e por excreção aumentada de glicosaminoglicanos na urina⁵².

Envolvimento dos glicosaminoglicanos na litíase renal

O papel dos glicosaminoglicanos no desenvolvimento e regulação da urolitíase tem sido motivo de contínuas investigações. Robertson e cols.³⁹ e Fellström e cols.¹¹ verificaram que esses compostos eram capazes de inibir a cristalização urinária por oxalato de cálcio. Portanto, os glicosaminoglicanos urinários são determinantes essenciais da litíase e seria de se esperar que houvesse diferenças significantes nos seus níveis urinários entre indivíduos saudáveis e litiásicos. Assim, Robertson e cols.⁴⁰ verificaram que litiásicos apresentavam uma menor excreção de glicosaminoglicanos quando comparados a indivíduos sadios, sugerindo que havia atividade inibitória por estas moléculas em indivíduos saudáveis. Entretanto, vários autores utilizando diferentes métodos de dosagem chegaram a outros resultados.

Na tentativa de ampliar os conhecimentos sobre a interação dos glicosaminoglicanos com a doença calculosa, Foye e cols.¹² realizaram a dosagem de sulfato em glicosaminoglicanos urinários de indivíduos litiásicos, e observaram que estes apresentavam um padrão maior de sulfatação em relação ao normal, sugerindo que este seria um dos mecanismos para o desenvolvimento da doença calculosa, pois o aumento de sulfatação na molécula favoreceria a combinação e a precipitação com sais de cálcio (principalmente oxalato de cálcio) e, em decorrência, formação de complexos insolúveis na urina.

Nakagawa e cols.³⁰ verificaram ainda que, *in vitro*, os glicosaminoglicanos de indivíduos com urolitíase apresentavam uma capacidade de inibir o crescimento de cristais de oxalato de cálcio de 4 a 20 vezes menos do que os glicosaminoglicanos de urina de indivíduos sadios. Estes autores concluíram que litiásicos seriam incapazes de manter na urina inibidores em concentração suficiente para inibir ou prevenir a formação de cristais.

Apesar das divergências existentes na literatura, existe um consenso de que o sulfato de condroitina *in vitro* é o componente mais importante no que diz respeito à inibição do crescimento e agregação dos cristais de oxalato de cálcio².

Como salientamos até o momento, os dados controversos da literatura, no que diz respeito à excreção urinária de glicosaminoglicanos entre indivíduos saudáveis e litiásicos, podem ser associados a metodologias diversas empregadas para avaliar quantitativamente ou mesmo estruturalmente estes compostos urinários.

Dados atuais sobre a interação dos glicosaminoglicanos com nefrolitíase

No final da década de 60, vários estudos foram iniciados na tentativa de melhor explicar a litogênese. Robertson e cols.³⁸ relataram a presença de substâncias inibidoras da nucleação e da epitaxia contidas na urina, porém ainda pouco revelaram a respeito de sua estrutura bioquímica. Mais tarde, identificaram-na como uma substância macromolecular já conhecida com o nome de glicosaminoglicano. A partir desta data, vários pesquisadores se interessaram em estudar estes compostos, relacionando-os com a litíase renal.

Em vista do que foi exposto, e baseado nos dados da literatura, realizamos estudo (Disciplinas de Nefrologia e de Biologia Molecular da Escola Paulista de Medicina) no sentido de padronizar a excreção urinária de glicosaminoglicanos em urina humana. Analisamos sua excreção urinária segundo o sexo, a existência ou não de litíase urinária e ainda segundo o distúrbio metabólico existente²⁶.

Em nossas investigações pudemos detectar que não houve variação entre os sexos. Além do mais, observamos que, definitivamente, existe uma variação na concentração urinária de glicosaminoglicanos entre indivíduos normais e litiásicos, ou seja, adultos litiásicos excretam níveis inferiores, cerca de um terço do valor normal ($4,3 \pm 0,2$ versus $12,6 \pm 0,7 \mu\text{g}$ de glicosaminoglicanos por mg de creatinina)²⁶. Estudando ainda a excreção urinária de glicosaminoglicanos por distúrbio metabólico (hiperexcreção de ácido úrico, hiperabsorção intestinal de cálcio, hipercalcúria renal, hiperexcreção de ácido úrico associada à hipercalcúria renal e sem diagnóstico metabólico definido), verificamos que estatisticamente não houve diferença na excreção urinária desses compostos por distúrbio metabólico específico.

Nossos dados sugerem ainda que crianças normais excretam mais glicosaminoglicanos que crianças litiásicas ($24,1 \pm 1,6$ versus $11,0 \pm 0,6 \mu\text{g}$ de glicosaminoglicanos por mg de creatinina), enquanto as crianças com hematuria e hipercalcúria também excretam níveis superiores quando comparadas às normais ou mesmo às litiásicas, independente do sexo ($31,5 \pm 2,0 \mu\text{g}$ de glicosaminoglicanos por mg de creatinina). Essa seria uma das causas pelas quais as crianças estariam menos propensas à urolitíase, ou seja, o aumento da concentração dos glicosaminoglicanos urinários funcionaria como um mecanismo de proteção.

Podemos resumir nossos resultados afirmando que adultos e crianças normais excretam ní-

veis superiores de glicosaminoglicanos urinários comparados aos seus pares litiásicos. Assim, de alguma forma, eles estariam envolvidos na litogênese e que a sua redução propiciaria a formação de cálculos²⁶.

Entretanto, esta participação poderia ser a nível quantitativo ou, então, que houvesse diferenças estruturais nas suas moléculas, e desta maneira estudamos a sua análise estrutural, principalmente do sulfato de condroitina e do sulfato de heparam, já que eles contribuem com cerca de 80 e 20% do excretado na urina. Pudemos observar que não houve alteração a nível molecular desses compostos, quer em indivíduos normais quer em indivíduos litiásicos (adultos e crianças). Mais ainda, com o intuito de avaliar outras variações qualitativas, observamos, através de análises químicas, que não houve alteração nas proporções molares de hexosamina, ácido urônico e sulfato entre indivíduos normais e litiásicos (adultos e crianças)²⁶.

Assim sendo, a diferença que existe entre indivíduos normais e litiásicos (adultos e crianças), no que concerne à excreção urinária de glicosaminoglicanos, é a nível quantitativo, sugerindo que não existe alteração a nível molecular entre os glicosaminoglicanos excretados por indivíduos normais e litiásicos. Desta maneira, identificada a deficiência de glicosaminoglicanos em litiásicos, passa a ser relevante prosseguir pesquisas pretendendo modificar sua concentração urinária. Trabalho neste sentido vem sendo desenvolvido neste Serviço.

NEFROCALCINA

Recentemente, pesquisadores identificaram outro inibidor do crescimento de cristais de oxalato de cálcio³⁰. A identificação deste inibidor mostrou que é uma glicoproteína que contém o ácido carboglutâmico (GLA) em sua estrutura, como a osteocalcina, uma proteína do osso. Em razão disto, os autores a denominaram nefrocalcina devido a sua origem renal⁹.

Este inibidor foi purificado em cultura de células renais, urina de humanos^{27, 28}, além de urina e tecido renal de ratos²⁹, sendo considerado potente inibidor do crescimento dos cristais de oxalato de cálcio mono-hidratado⁹. A nefrocalcina da urina dos pacientes portadores deste tipo de cálculo e isolada de cálculos renais tem estrutura química diferente dos normais³¹. Esta observação sugere que, devido a sua capacidade inibitória, esta substância terá, futuramente, grande importância no estudo da nefrolitíase. Todavia, a sua metodologia de dosagem ainda não é rotineira na prática médica.

A estrutura molecular da nefrocalcina apresenta quatro frações: A, B, C e D, que são regiões de força iônica. Estas frações são diferentes nos pacientes em relação aos normais. Nos pacientes, a afinidade da nefrocalcina aos cristais de oxalato de cálcio é menor nas frações C e D, sendo necessária uma concentração molar maior para inibir o crescimento do cristal, indicando que é um fraco inibidor. Possivelmente, é devido à ausência do ácido alfa-carboxiglutâmico (GLA) presente normalmente em dois a três resíduos por molécula de nefrocalcina. Isto significa que, mesmo quando estes pacientes excretam a mesma concentração de nefrocalcina que os normais, esta urina terá uma capacidade inibitória menor e uma maior facilidade à formação de cálculos³¹.

Além desta alteração estrutural, a nefrocalcina dos litiásicos apresenta também modificação em sua propriedade física. As frações da molécula de nefrocalcina normalmente possuem regiões que são fortemente hidrófilas e outras hidrófobas, propiciando uma camada estável na interface entre água e ar. Nos pacientes, esta propriedade não está bem estabelecida e isto pode contribuir para sua fraca atividade inibitória⁹.

Em resumo, os estudos recentes sugerem que existiria uma desordem molecular influenciando a formação do cálculo de oxalato de cálcio, mas a real importância deste distúrbio ainda é objeto de estudos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AHLSTRAND, C. & TISELIUS, H. G. — Urine composition and stone formation during treatment with acetazolamide. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 21:225-228, 1987.
2. BOWYER, R. C.; McCULLOCH, R. K. & BROCKIS, J. G. — Glycosaminoglycans as inhibitors of calcium oxalate crystal growth and aggregation. *Clin. Chim. Acta*, 95:23-28, 1979.
3. BRENNER, B. M. & RECTOR Jr., F. C. — *The Kidney*. 3rd ed., Philadelphia, Saunders, vol. 1, 1986.
4. 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(1): 140-146, 1988.
5. BROADUS, A. E.; INSOGNA, K. L.; LANG, R.; ELLISSON, A. F. & DREYER, B. E. — Evidence for disordered control of 1,25-dihydroxyvitamin D production in absorptive hypercalciuria. *N. Engl. J. Med.*, 311:73-83, 1984.
6. CARUANA, R. J. & BUCKALEW Jr., V. M. — The syndrome of distal (type 1) renal tubular acidosis: clinical and laboratory findings in 58 cases. *Medicine*, 67(2):84-99, 1988.
7. COE, F. L.; CANTERBURY, J. J.; FIRPO, J. J. & REISS, E. — Evidence for secondary hyperparathyroidism in idiopathic hypercalciuria. *J. Clin. Invest.*, 52:134-142, 1973.

8. COE, F. L. & PARKS, J. H. — Pathophysiology of kidney stones and strategies for treatment. *Hosp. Pract. (off.)*, 23(3):185-189, 193-195, 199-200, 1988.
9. COE, F. L. & PARKS, J. H. — *Nephrolithiasis: Pathogenesis and Treatment*. 2nd ed., Chicago, Year Book Medical Publishers, 1988.
10. DIRKS, J. H. — The kidney and magnesium regulation (Nephrology forum). *Kidney Int.*, 23:771-777, 1983.
11. FELLSTROM, B.; DANIELSON, B. G.; LJUNGHALL, S. & WILKSTRÖM, B. — Crystal inhibition: the effects of polyanions on calcium oxalate crystal growth. *Clin. Chim. Acta*, 158:229-235, 1986.
12. FOYE, W. O.; HONG, H. S.; KIM, C. M. & PRIEM, E. S. — Degree of sulfation in mucopolysaccharide sulfates in normal and stone — forming urines. *Invest. Urol.*, 14:33-37, 1976.
13. GONDA, A.; WONG, N.; SEELY, J. F. & DIRKS, J. M. — The role of hemodynamic factors on urinary calcium and magnesium excretion. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 47:619-626, 1969.
14. HANNA, S.; HARRISSON, M. T.; MacINTYRE, I. & FRASER, R. — Effects of growth hormone in calcium and magnesium metabolism. *Br. Med. J. (Clin. Res.)*, 2:12-15, 1961.
15. HARVEY, J. A.; ZOBITZ, M. M. & PAK, C. Y. C. — Calcium citrate: reduced propensity for the crystallization of calcium oxalate in urine resulting from induced hypercalciuria of calcium supplementation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 61:1223-1225, 1985.
16. HESSE, A.; WUZEL, H. & VAHLENSIECK, W. — The excretion of glycosaminoglycans in the urine of calcium-oxalate-stone patients and healthy persons. *Urol. Int.*, 41:81-87, 1986.
17. HILLS, A. G.; PARSON, D. W.; WEBSTER Jr., G. D.; ROSENTHAL, O. & CONOVER, H. — Influence of the renal excretion of sodium chloride upon the renal excretion of magnesium and other ions by human subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 19:1192-1211, 1959.
18. HUSSEIN, L.; EL-NOKALY, F. & HAMDY, B. — Patterns of glycosaminoglycans excretions in the urine of Egyptians differing in their vitamin A status. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 55:133-137, 1985.
19. JAEGER, P. H.; PORTMANN, L.; JACQUET, A. F. & BURCKHARDT, P. — Indications au dosage du citrate urinaire dans le bilan d'une lithiase rénale idiopathique. *Schweiz Med. Wochenschr.*, 116(2): 371-373, 1986.
20. KOK, D. J.; PAPAPOULOS, S. E. & BIJVOET, O. L. — Low inhibition of crystal agglomeration and citrate excretion in recurrent calcium oxalate stone formers. *Contrib. Nephrol.*, 58:73-77, 1987.
21. LABEWE, M.; POZET, N.; ZECH, P. & TRAEGER, J. — Urinary magnesium inresponse to an oral calcium load. *Nephron*, 43:158-159, 1986.
22. LATIF, K. A.; AMLA, I. & RAO, P. B. R. — Studies on skin and urinary micropolysaccharides in malnourished/vitamin A deficient children. *Clin. Chim. Acta*, 122:317-325, 1982.
23. LINGEMAN, J. E.; SMITH, L. H. WOODS, J. R. & NEWMAN, D. M. — Basic considerations of urinary stone formation. In Lingeman, J. E.; Smith, L. H.; Woods, J. R. & Newman, D. M. (eds.). *Urinary Calculi — ESWL, Endourology and Medical Therapy*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1989, p. 51-76.
24. MAIKRANZ, P.; HOLLEY, J. L.; PARKS, J. H.; LINDHEIMER, M. D.; NAKAGAWA, Y. & COE, F. L. — Gestational hypercalciuria causes pathological urine calcium oxalate supersaturations. *Kidney Int.*, 36:108-113, 1989.
25. MEYER, K. — Biochemistry and biology of mucopolysaccharides. *Am. J. Med.*, 47:664-672, 1969.
26. MICHELACCI, Y. M.; GLASHAN, R. Q. & SCHOR, N. — Urinary excretion of glycosaminoglycans in normal stone forming subjects. *Kidney Int.*, 36:1022-1028, 1989.
27. NAKAGAWA, Y.; MARGOLIS, H. C.; YOKOYAMA, S.; KÉZDY, F. J.; KAISER, E. T. & COE, F. L. — Purification and characterization of a calcium oxalate monohydrate crystal growth inhibitor from human kidney tissue culture medium. *J. Biol. Chem.*, 256:3936-3944, 1981.
28. NAKAGAWA, Y.; ABRAM, V.; KÉZDY, F. J.; KAISER, E. T. & COE, F. L. — Purification and characterization of the principal inhibitor of calcium oxalate monohydrate crystal growth in human urine. *J. Biol. Chem.*, 258:12594-12600, 1983.
29. NAKAGAWA, Y.; ABRAM, V. & COE, F. L. — Isolation of calcium oxalate crystal growth inhibitor from rat kidney and urine. *Am. J. Physiol.*, 247(5):F765-F772, 1984.
30. NAKAGAWA, Y.; ABRAM, V.; PARKS, J. H.; LAU, H. S. H.; KAWOYOA, J. K. & COE, F. L. — Urine glycoprotein crystal growth inhibitors: evidence for a molecular abnormality in calcium oxalate nephrolithiasis. *J. Clin. Invest.*, 76:1455-1462, 1985.
31. NAKAGAWA, Y.; AHMED, M. A.; HALL, S. L.; DEGANELLO, S. & COE, F. L. — Isolation from human calcium oxalate renal stones of nephrocalcin a glycoprotein inhibitor of calcium oxalate crystal growth renal stones. Evidence that nephrocalcin from patients with calcium oxalate nephrolithiasis is deficient in α -carboxyglutamic acid. *J. Clin. Invest.*, 79:1782-1787, 1987.
32. NICAR, M. J.; SKURLA, C.; SAKHAE, K. & PAK, C. Y. C. — Low urinary citrate excretion in nephrolithiasis. *Urology*, 21(1):8-14, 1983.
33. NORMAN, M. E.; FELDMAN, N. I.; COHN, R. M.; KOTH, K. S. & McCURDY, D. K. — Urinary citrate excretion in the diagnosis of distal renal tubular acidosis. *J. Pediatr.*, 92(3):394-400, 1978.
34. PAK, C. Y. C.; PETERSON, R.; SAKHAE, K.; FULLER, C.; PREMINGER, G. & REISCH, J. — Correction of hypocitraturia and prevention of stone formation by combined thiazide and potassium citrate therapy in thiazide-unresponsive hypercalciuric nephrolithiasis. *Am. J. Med.*, 79:284-288, 1985.
35. PENNOCK, C. A.; CHARLES, R. G. & STANSBIE, D. — Glycosaminoglycan fractions in normal human urine. *Ann. Clin. Biochem.*, 12:207-211, 1975.
36. PERRONE, H. C.; GUIMARÃES, M. H. V. I.; TOPOROVSKI, J. & SCHOR, N. — Importância da concentração e da relação cálcio e magnésio em crianças com potencial litogênico. *J. Bras. Nefrol.*, 10:17-20, 1988.
37. RESNICK, M. I. & ANGELL, A. H. — Urinary inhibitors and promoters of stone formation. In Rous, S. N. (ed.). *Stone Disease: Diagnosis and Management*. London, Grune & Stratton, 1987, p. 19-40.
38. ROBERTSON, W. G.; HAMBLETON, J. & HODGKINSON, A. — Peptide inhibitors of calcium phosphate precipitation in the urine of normal and stone-forming men. *Clin. Chim. Acta*, 25:247-253, 1969.
39. ROBERTSON, W. G.; PEACOCK, M. & NORDIN, B. E. C. — Inhibitors of the growth and aggregation of calcium oxalate crystals "in vitro". *Clin. Chim. Acta*, 43:31-37, 1973.

40. ROBERTSON, W. G.; PEACOCK, M.; HEYBURN, P. J.; MARSHALL, D. H. & CLARK, P. B. — Risk factors in calcium stone disease of the urinary tract. *Br. J. Urol.*, 50:449-454, 1978.
41. RUDMAN, D.; DEDONIS, J. L.; FOUNTAIN, M. T.; CHANDLER, J. B.; GERRON, G. G.; FLEMING, G. A. & KUTNER, M. H. — Hypocitraturia in patients with gastrointestinal malabsorption. *N. Engl. J. Med.*, 303(12):657-661, 1980.
42. RUDMAN, D.; KUTNER, M. H.; REDD II, S. C.; WATERS IV, W. C.; GERRON, G. G. & BLEIER, J. — Hypocitraturia in calcium nephrolithiasis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 55(6):1052-1057, 1982.
43. SAKHAEI, K.; NICAR, M.; HILL, K. & PAK, C. Y. C. — Contrasting effects of potassium citrate and sodium citrate therapies on urinary chemistries and crystallization of stone-forming salts. *Kidney Int.*, 24:348-352, 1983.
44. SAKHAEI, K.; NIGAM, S.; SNELL, P.; HSU, M. C. & PAK, C. Y. C. — Assessment of the pathogenic role of physical exercise in renal stone formation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 85(5):974-979, 1987.
45. SAKHAEI, K.; POINDEXTER, J. R. & PAK, C. Y. C. — The spectrum of metabolic abnormalities in patients with cystine nephrolithiasis. *J. Urol.*, 141:819-821, 1989.
46. SCHWILLE, P. O.; SCHOLZ, D.; SCHWILLE, K.; LEUTSCHAF, R.; GOLDBERG, I. & SIGEL, A. — Citrate in urine and serum and associated variables in subgroups of urolithiasis. *Nephron*, 31:194-202, 1982.
47. SHEN, F. H.; BAYLINK, D. J.; SHERRARD, D. J. & HAUSSLER, M. R. — Idiopathic hypercalciuria (IH): the "phosphate leak" hypothesis and the effects of oral phosphate supplement. *Clin. Res.*, 25:448A, 1977 (abstracts).
48. SHORR, E.; BERNHEIM, A. R. & TAUSSKY, H. — The relation of urinary citric acid excretion to the menstrual cycle and the steroidal reproductive hormones. *Science*, 95:606-607, 1942.
49. SIDHU, H.; GUPTA, R.; THIND, S. K. & NATH, R. — Inhibition of calcium oxalate monohydrate (COM) crystal growth by pyrophosphate, citrate and rat urine. *Urol. Res.*, 14:299-303, 1986.
50. SIMPSON, D. P. — Citrate excretion: a window on renal metabolism. *Am. J. Physiol.*, 244(3):F223-F234, 1983.
51. TISELIUS, H. G. — Urinary excretion of citrate in normal subjects and patients with urolithiasis. In Smith, L. H.; Robertson, W. G. H. & Finlayson, B. (eds.) *Urolithiasis Clinical and Basic Research*. New York, Plenum Press, 1981, p. 39-44.
52. TOMA, L. — *Mucopolissacaridose. Aspectos Bioquímicos, Tentativa Terapêutica e Caracterização de uma Nova Síndrome*. Dissertação de Mestrado, Escola Paulista de Medicina, 1985.
53. WASTESON, A. & WESSLER, E. — Molecular size and xylose content of urinary glycosaminoglycans. *Biochim. Biophys. Acta*, 252:13-17, 1971.
54. WILSON, J. W. L.; WERNES, P. G. & SMITH, L. H. — Inhibitors of crystal growth of hydroxyapatite: a constant composition approach. *J. Urol.*, 134:1255-1258, 1985.

INFECÇÃO URINÁRIA NA INFÂNCIA: PATOGENIA*

Noemia Perli Goldraich
Isidoro Henrique Goldraich



INTRODUÇÃO

Infecção urinária (IU), que abrange várias condições clínicas, inclui desde a colonização da urina até a infecção de estruturas do trato urinário (da cortical do rim até o meato uretral). Por isso, a IU tem diferentes histórias naturais.

Crianças com IU constituem uma população de risco, que pode apresentar, como consequência, dano renal irreversível, hipertensão arterial e insuficiência renal crônica. Na era pré-antibióticos, "pielite" em pacientes pediátricos associava-se com uma mortalidade de 20%, outros 20% não se recuperavam completamente e evoluíam com hipertensão arterial e insuficiência renal numa idade precoce e 60% curavam espontaneamente, em geral, após seis a oito semanas de doença grave⁸². Jacobson e cols.³⁴ revisaram, recentemente, 30 pacientes que haviam apresentado IU febril entre 1951 e 1967, quando os antibióticos eram usados regularmente para tratar as IU, e nos quais a urografia excretora realizada naquele período mostrou evidências de cicatrizes renais focais, na ausência de obstrução. No seguimento, 27 anos depois, sete pacientes (23%) eram hipertensos e três (10%) evoluíram para insuficiência renal crônica (um estava em hemodiálise e dois foram transplantados). Ocorreram 26 gravidezes em 16 mulheres. Destas 16, três (19%) apresentaram IU sintomáticas, duas (12,5%) desenvolveram toxemia e em quatro (25%) havia proteinúria sem outras alterações. IU, na infância, é uma condição grave, associada, ainda hoje, com uma morbidade significativa na vida adulta.

A urina é o ultrafiltrado estéril do sangue. Ela é eliminada do rim e da bexiga sem nenhuma bactéria. Durante sua passagem, através da uretra distal masculina e da uretra e tecidos adjacentes no sexo feminino, um pequeno número de bactérias pode contaminá-la.

A maioria das IU se instala por *via ascendente*, sendo o meato uretral a porta de entrada. É atualmente aceito que as bactérias ascendem na urina através de movimentos brownianos e que podem atingir o rim na ausência de alterações ao fluxo urinário. Para a instalação de uma IU, por via ascendente, há a combinação dos seguintes fatores⁴⁵:

- a) interferência da complexa interação ecológica e dos efeitos seletivos dos agentes antimicrobianos sobre a colonização normal do cólon por *Enterobacteriaceae*;
- b) influência de fatores mecânicos (hábito intestinal, condições locais de higiene e sudorese, oxiuríase) sobre a migração de *Enterobacteriaceae* do cólon para a periuretra e inclusive para o prepúcio;
- c) a colonização da região periuretral por bactérias potencialmente uropatogênicas é influenciada pela competição com a flora local e com anticorpos IgA, pela presença de receptores bacterianos específicos situados nas células do uroepitélio e de *fimbriae* localizadas na superfície das bactérias;
- d) a migração de germes patogênicos para a bexiga é o resultado de um mecanismo complexo, que é pouco conhecido;
- e) o crescimento de bactérias na bexiga é influenciado pela frequência das micções, pela presença de urina residual, pela concentração e pelo pH da urina e fatores locais relacionados com a mucosa vesical.

* Trabalho desenvolvido no Setor de Nefrologia Pediátrica do Serviço de Pediatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Apoio CNPq: 30.5628/86.0; 80.4451/87.7
FAPERGS: 881/88

O rim é um órgão extremamente vascularizado: recebe um quarto do débito cardíaco. Por este motivo, qualquer infecção sistêmica pode comprometê-lo por *via hematogênica*. Isso é particularmente verdade nas bacteremias por estafilococo e na candidíase sistêmica^{44, 69, 74}. Em humanos, a via hematogênica é responsável por menos de 3% dos casos de IU⁶⁹.

A IU é um processo muito dinâmico. As bactérias uropatogênicas possuem diferentes fatores de virulência, que permitem a aderência e invasão de vários locais do trato urinário, evitam os mecanismos de defesa do hospedeiro e resistem aos agentes antimicrobianos. A suscetibilidade do hospedeiro, por outro lado, é também um fator importante envolvido na patogênese das IU. A ocorrência de IU depende de um balanço entre a virulência da bactéria e a suscetibilidade do hospedeiro e a presença ou não de alterações anatômicas e/ou funcionais no trato urinário.

BACTÉRIAS UROPATOGÊNICAS

As *Enterobacteriaceae* constituem uma grande família de germes aeróbicos gram-negativos, que são responsáveis pela maioria das IU. Compreendem os seguintes gêneros: *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Providencia*, *Morganella*, *Serratia*. Há atualmente 22 gêneros, 69 espécies e 20 biogrupos ou grupos entéricos de *Enterobacteriaceae*. Destes, sabe-se que 80 a 95% dos germes isolados em pacientes com IU em hospitais gerais são *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus mirabilis*. Mais de 99% de todas as bactérias identificadas pertencem a apenas 23 espécies⁴⁴. Num estudo recente, realizado por Goldraich e cols.¹⁵, demonstrou-se, em crianças com IU atendidas no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, das quais se incluiu, de cada paciente, apenas a primeira urocultura positiva, obtida por punção suprapúbica, a seguinte prevalência de germes: 76% de *E. coli*, 13,4% de *Proteus* e 7,7% de *Klebsiella*.

VIRULÊNCIA DA BACTÉRIA

O conceito de virulência implica que a bactéria que causa IU difere daquelas da flora endógena normal. Estas diferenças são os fatores de virulência.

As *E. coli* uropatogênicas têm servido como modelo para os estudos da virulência bacteriana⁷⁵. Há várias razões para isso:

- a) o trato urinário acima da uretra distal é usualmente estéril e portanto as respostas do hospedeiro dependem diretamente das propriedades das bactérias;
- b) a bacteriúria associa-se com condições clínicas de intensidade variável: pielonefrite aguda, cistite aguda e bacteriúria assintomática;
- c) o espectro dos efeitos a longo prazo de IU varia desde nenhum até a ocorrência de cicatrizes renais, hipertensão arterial e insuficiência renal.

As propriedades das bactérias que contribuem para a virulência dependem do aspecto considerado⁷⁵:

- a) todas as cepas que causam bacteriúria possuem a capacidade de persistir no trato urinário, mesmo na ausência de distúrbios do fluxo urinário;
- b) a capacidade de produzir sintomas é uma característica das cepas que causam pielonefrite aguda, mas não das que se associam com bacteriúria assintomática;
- c) o processo de formação de cicatrizes renais não é definido em termos de virulência bacteriana.

Estrutura clonal das *E. coli*

As *E. coli* possuem três classes de clones, relacionados ao DNA cromossômico e extracromossômico: 1. antígenos K, da cápsula; 2. antígenos O, da membrana externa da parede celular; 3. antígenos H, do flagelo⁴⁴. A serotipagem das *E. coli* permite a identificação destes antígenos. A acurácia da serotipagem depende do número de parâmetros utilizados⁷⁵. Há mais de 150 antígenos K, cerca de 50 antígenos O e 50 antígenos H⁴⁴. Na maioria das vezes, durante a serotipagem são identificados apenas os antígenos O. Isso, em geral, é suficiente, mas não indica que as bactérias sejam idênticas, porque elas podem diferir nos antígenos H e K. Os tipos O mais freqüentemente encontrados nas IU são 1, 2, 4, 6, 7, 8, 9, 18, 22, 25, 50 e 75, mas quase todos podem causar infecção^{44, 67}. Com os conhecimentos atuais, não se conseguiu estabelecer uma associação entre colonização da urina por *E. coli*, ocorrência de pielonefrite e presença de antígenos O, K e H^{44, 51, 67, 69}. Estudos recentes⁵³, em crianças, entretanto têm implicado uma virulência especial das *E. coli* que possuem antígenos O1:K1:H7. Estas bactérias estariam associadas a febre mais alta e leucocitose mais intensa, mas a uma duração mais curta dos sintomas.

Aderência bacteriana

É um dos mecanismos de virulência das bactérias. Aderência significa que a bactéria se liga a receptores específicos do uroepitélio, o que impede a sua eliminação na urina, facilitando a sua capacidade de multiplicar-se e invadir os tecidos adjacentes.

Fimbriae ou *pilli*

São filamentos proteínicos, localizados na superfície da célula bacteriana. São responsáveis pela capacidade das *E. coli* aderir a receptores do uroepitélio. Elas ocorrem independentemente da presença de antígenos O, K ou H^{44, 58}. Morfológicamente, as *fimbriae* são filamentos rígidos de 3 a 7nm de diâmetro e 2 a 3µm de comprimento. As *fimbriae* ocorrem em grande número na parede celular^{44, 77}.

***Fimbriae* tipo 1** — é a classe mais comum de *fimbriae* presentes nas *E. coli*. Mais de 85% de todas as *E. coli* apresentam potencial genético para expressar *fimbriae* tipo 1^{44, 63, 69, 77, 82}. Elas reconhecem e se ligam especificamente a receptores que contêm grupos alfa-D-manopiranosil. Estes receptores são encontrados na proteína de Tamm-Horsfall, presente normalmente no muco do trato urinário^{5, 59, 67, 82} e nos polimorfonucleares. Esta aderência é *manose-sensível*, porque é inibida pela adição de manose. A importância clínica deste tipo de *fimbriae* ainda não está definida, mas elas parecem facilitar a aderência bacteriana às células epiteliais da região periuretral, da vagina e da bexiga. Os polimorfonucleares são capazes de fagocitar as *E. coli* que possuem estas *fimbriae*^{5, 46, 47, 58, 72}. Elo e cols.¹¹ encontraram *fimbriae* tipo 1 em 92% das *E. coli* que causaram pielonefrite aguda em crianças, em 84% das associadas a cistite e em 76% das identificadas em pacientes pediátricos com bacteriúria assintomática.

P-fimbriae — ocorrem nas *E. coli* pielonefritogênicas. Diferem das *fimbriae* tipo 1 por desenvolverem aderência às células do uroepitélio, que é *manose-resistente*. As *P-fimbriae* permitem às bactérias aderir firmemente às células do uroepitélio pelo reconhecimento de uma estrutura específica, constituída pela porção galactose-alfa (1-4), galactose-beta (Gal-Gal). As bactérias que possuem estas *fimbriae* se ligam também aos eritrócitos humanos, induzindo hemaglutinação. Estudos de aglutinação com eritrócitos humanos de vários fenótipos do grupo P sanguíneo evidenciaram que os receptores que as *E. coli* pielonefritogênicas reconhecem estão re-

lacionados ao grupo sanguíneo P^{10, 36, 40, 67, 72, 77}. Demonstrou-se uma relação direta entre o aumento na virulência da bactéria e uma maior aderência ao uroepitélio³⁴. Vários autores^{7, 34, 36, 76, 82} demonstraram que a aderência ao uroepitélio é maior em pacientes com IU recorrente e com cistite aguda do que em mulheres ou crianças sem história ou sem evidências de IU. Estudos recentes suportam o conceito de que as características da bactéria infectante determinam não apenas o nível da IU, mas também a intensidade da reação inflamatória^{11, 54}. Källenius e cols.³⁸ verificaram em 97 crianças com IU e em 84 controles-normais a presença de *P-fimbriae* em 91% das cepas de *E. coli* que causaram pielonefrite, em 19% das associadas a cistite e em 14% das isoladas de pacientes com bacteriúria assintomática. Nos normais, *E. coli* com *P-fimbriae* foram detectadas nas fezes de apenas 7%.

X-adesinas

Constituem um grupo heterólogo de adesinas, menos conhecidas, que não se ligam aos antígenos P, mas que também facilitam a aderência das bactérias ao parênquima renal e se associam à pielonefrite^{5, 33, 63, 67, 72}. Schoolnik e cols.⁷² demonstraram a presença de X-adesinas em 44% das cepas de *E. coli* pielonefritogênicas, em 28% das associadas a cistite e em 9% das presentes nas fezes de voluntários normais.

Hemolisinas

As *E. coli* produzem toxinas que causam lise de eritrócitos. A ocorrência de hemolisinas em diferentes populações de *E. coli* uropatogênicas é variável. Em geral, estas hemolisinas são isoladas com maior frequência de pacientes com bacteremia, septicemia e IU do que das fezes de indivíduos normais^{44, 75}.

Aerobactina

As *E. coli* necessitam de ferro para o seu metabolismo aeróbico e sua multiplicação. A capacidade de competir por ferro se constitui num importante fator de virulência bacteriana. A aerobactina tem ação específica na captação do ferro e é encontrada com maior frequência em cepas de *E. coli* que causam pielonefrite aguda^{44, 60, 75}. Tullus e Brauner⁸⁰ demonstraram captação de ferro mediada por aerobactina em 52 de 64 (81%) cepas de *E. coli* isoladas de lactentes com pielonefrite aguda e em 17 de 34 (50%) presentes nas fezes de lactentes normais. Verificaram ainda que este fator de virulência ocorre comumente associado às *P-fimbriae*.

Endotoxinas

Estão relacionadas ao antígeno O e têm intensa ação sobre a musculatura lisa. Endotoxinas são lipopolissacarídeos produzidos por algumas *E. coli* com *P-fimbriae*, que podem levar a uma diminuição ou cessação dos movimentos peristálticos ureterais e aumento da pressão no ureter e aparecimento de refluxo intra-renal. Assim, estas bactérias podem causar obstrução ureteral, com alteração no formato das papilas renais, em pacientes com pielonefrite não obstrutiva^{65, 66}. Em crianças com o primeiro episódio documentado de pielonefrite aguda, com idades entre 2 meses e 6 anos, a urografia excretora, realizada em média seis dias após o início do tratamento, evidenciou dilatação ureteral em 55% das 44 crianças. Os autores atribuem esta dilatação ureteral a uma ação específica das bactérias sobre a parede ureteral⁵².

RESISTÊNCIA DO HOSPEDEIRO

Entre os fatores de resistência do hospedeiro estão incluídos:

- a) colonização do trato digestivo por bactérias não virulentas;
- b) colonização da região periuretral por germes não uropatogênicos;
- c) colonização do trato urinário por germes de baixa virulência;
- d) menor número de receptores para *P-fimbriae* nas células do uroepitélio;
- e) ausência de alterações anatômicas e/ou funcionais que resultam em modificação do fluxo urinário normal, tais como distúrbios do padrão miccional, refluxo vesicoureteral ou obstrução anatômica.

Colonização do trato digestivo

O intestino, a vagina e a pele possuem uma flora residente peculiar, na qual os germes mais abundantes são os anaeróbios.

Winberg e cols.⁸³ destacam que a exposição dos recém-nascidos à flora bacteriana das maternidades é responsável pela colonização por germes patogênicos. Em ambientes biologicamente naturais, onde o parto é na posição de cócoras, as mães usualmente defecam durante o período expulsivo e colonizam o recém-nascido com sua própria flora intestinal. A flora anaeróbica da mãe pode ainda contribuir para a proteção da criança, controlando o crescimento da flora aeróbica gram-negativa.

O tipo de alimentação interfere com a colonização normal do intestino. Não se demonstra

predominância de bifidobactérias na flora anaeróbica do estômago de crianças nascidas em maternidades e que não recebem aleitamento materno⁸³. Mevissen-Verhage e cols.⁵⁶ compararam as cepas de *E. coli* isoladas das fezes de lactentes alimentados com leite materno e com preparados de leite de vaca sem e com suplementação de ferro. Eles observaram alterações nos serotipos das *E. coli* da flora e na ocorrência mais freqüente de bactérias uropatogênicas nos lactentes alimentados com leite artificial quando comparados com os que recebiam aleitamento materno. Além disso, a maioria dos lactentes que receberam suplementação de ferro apresentou cepas de *E. coli* com *P-fimbriae*. Concluem que o leite materno favorece o estabelecimento de uma flora estável que contém *E. coli* não patogênica e que a baixa concentração de ferro nos preparados comuns de leite de vaca associa-se a colonização por cepas de *E. coli* que não desenvolvem fatores de aderência.

O uso de antimicrobianos tem efeito sobre a flora intestinal. As sulfas de ação curta, a ampicilina e a amoxicilina desencadeiam efeitos ecológicos significativos. A nitrofurantoína e os aminoglicosídeos não modificam a flora intestinal. Efeitos intermediários são produzidos pelas cefalosporinas^{25, 26, 37, 48}.

Fatores ambientais (por exemplo: hospital) também alteram a flora normal.

Flora periuretral

Alguns indivíduos são muito suscetíveis às IU. Como os defeitos anatômicos podem justificar esta suscetibilidade em um número relativamente pequeno de casos, explicações alternativas têm sido procuradas. Uma delas se refere à colonização da região periuretral. A simples presença de bactérias na região periuretral não é suficiente para causar IU. No primeiro ano de vida, há colonização desta área em 75 a 80% das crianças, enquanto IU ocorre em somente 1 a 2% delas¹⁸.

Bollgren e Winberg⁵ estudaram 395 meninas e 305 meninos normais com idades entre 0 e 16 anos. Verificaram que nas primeiras semanas de vida havia uma colonização intensa da região periuretral por germes aeróbicos (*E. coli*, *enterococci*, *staphylococci*) em ambos os sexos. As *E. coli* e os *enterococci* diminuem ao longo do primeiro ano de vida e são raramente encontrados após os 5 anos. Outros autores^{14, 43, 87} também observaram que o número de bactérias na região periuretral diminui com o aumento da idade. Estas diferenças têm sido atribuídas à presença, nos primeiros meses de vida, de condições favoráveis à colonização: ca-

lor, umidade, contaminação fecal, menor retração do prepúcio, o que dificulta a higiene e propicia maior exposição às bactérias⁵.

Bollgren e Winberg⁴ estudaram também a urina e a flora periuretral de 13 meninas com IU recorrente. Num período de 3 a 30 dias, sete desenvolveram IU e seis permaneceram com urina estéril. Nas pacientes com IU, observaram que houve colonização significativa da região periuretral com várias espécies de germes gram-negativos antes do aparecimento da IU. A serotipagem das bactérias confirmou que a IU foi causada pelas mesmas bactérias previamente presentes na região periuretral. As seis que permaneceram sem IU apresentavam flora periuretral normal.

Goldraich e cols.²¹ analisaram a flora periuretral de 87 crianças (27 lactentes, 37 pré-escolares e 25 escolares) atendidas no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por IU. Em oito pacientes não houve crescimento de bactérias. Observou-se uma elevação na presença de germes gram-positivos (*staphylococci* e *streptococci*) com o aumento na idade (42% em lactentes, 59% em pré-escolares e 73% em escolares). A prevalência de *E. coli* não foi significativamente diferente nos três grupos etários (22% em lactentes, 18% em pré-escolares e 16% em escolares). *Proteus* foram mais freqüentes em lactentes (26,5%) do que em pré-escolares (13%) e em escolares (8%). Cinquenta e nove crianças faziam uso de medicação antimicrobiana em doses supressivas, sendo que 60% destas utilizavam nitrofurantoína. Demonstrou-se que o uso de medicação supressiva, em crianças predispostas a IU, não resulta em alteração na colonização da região periuretral.

Prepúcio, circuncisão e IU

Um aspecto que vem sendo muito discutido, no momento, refere-se às relações entre o prepúcio e a ocorrência de IU^{8, 14, 30, 32, 49, 64, 68, 83, 85, 86, 87, 88, 89}. Ginsberg e McCracken¹³ foram os primeiros a notar uma associação possível entre a presença do prepúcio e IU em lactentes, ao observar que IU era mais freqüente em meninos, ao contrário do que ocorre nos demais grupos etários. Destacaram ainda que a quase totalidade dos meninos com IU não havia sido circuncisada, especulando sobre a possibilidade de uma maior suscetibilidade de lactentes não-circuncisados à IU. A partir destes relatos, sabe-se atualmente que há um aumento de 10 a 20 vezes na prevalência de IU em lactentes masculinos, se eles não são circuncisados. Mesmo assim, a ocorrência de IU neste grupo varia entre 1 e 4,1%.

Trabalhos recentes^{14, 87} analisam a colonização da região periuretral em crianças circuncisadas e não-circuncisadas. Goldraich e cols. (dados não publicados) estudaram meninos normais de uma escola de Porto Alegre, com idades entre 2 e 6 anos, sendo 30 circuncisados e 16 não-circuncisados. Estes autores verificaram, nos circuncisados, que em sete (23%) não houve crescimento de germes e nos demais a flora era constituída apenas por bactérias gram-positivas. Nos não-circuncisados, não houve crescimento de germes em apenas um menino (6%), em três (19%) foram encontradas bactérias gram-negativas e nos demais, somente gram-positivas.

Roberts⁶⁴ listou as seguintes evidências para explicar as relações entre prepúcio e IU: 1. a ocorrência de IU em indivíduos masculinos é maior em recém-nascidos, sendo este o único período em que há predominância de meninos; 2. a colonização do prepúcio e do períneo pode decorrer da presença de bactérias patogênicas da mãe; 3. a colonização do prepúcio é freqüente em recém-nascidos, mas é incomum após os 5 anos de idade; 4. no International Reflux Study Group foram incluídos 436 pacientes na Europa e 142 nos Estados Unidos. Quando se consideraram, isoladamente, os meninos, verificou-se que eles representavam 21,8% dos pacientes europeus e apenas 9% dos americanos. Como a circuncisão é raramente realizada na Europa e aproximadamente 80% das crianças americanas são circuncisadas, estes dados passam a ser significativos.

Fussell e cols.¹² demonstraram a aderência de bactérias uropatogênicas com tipo 1 e *P-fimbriae* na superfície mucosa do prepúcio de recém-nascidos normais. Concluem que a prevenção de IU e de pielonefrite aguda em recém-nascidos pode requerer a realização de circuncisão ou de outras medidas que impeçam a aderência bacteriana ao prepúcio. Winberg e cols.⁸³ se posicionaram contra esta proposta, sugerindo que uma alternativa para a circuncisão seria a colonização mais adequada do trato digestivo dos recém-nascidos.

Toda esta controvérsia levou a Academia Americana de Pediatria¹ a revisar seus conceitos sobre circuncisão. Em 1975, ela afirmava que *não* havia nenhuma indicação absoluta para a realização de circuncisão em recém-nascidos. No relatório, publicado em agosto de 1989, eles afirmam que circuncisão *pode* resultar em diminuição na ocorrência de IU.

Em nossa opinião, cabe a nós, como nefrologistas, informar aos pais da relação entre prepúcio e IU. No momento não nos parece justificada a indicação indiscriminada de circuncisão em todos os recém-nascidos. Entretanto, temos

indicado sua realização em recém-nascidos e lactentes com IU e/ou anomalias do trato urinário, tais como válvula de uretra posterior e refluxo vesicoureteral, que cursam com IU.

Colonização do trato urinário por germes de baixa virulência

A observação de meninas com IU assintomática, identificadas durante o Cardiff-Oxford Bacteriological Survey, levou Asscher² a afirmar que alterações na colonização do trato urinário, induzidas por tratamentos curtos com antimicrobianos ou que ocorrem espontaneamente, são mais nocivas para o rim do que a persistência do mesmo organismo com o qual já se estabeleceu um equilíbrio.

Savage e cols.⁷⁰, num estudo controlado de 63 meninas maiores de 5 anos com bacteriúria assintomática, sugeriram que o tratamento não era essencial e não resultava em diferenças significativas entre os dois grupos. Verrier-Jones e cols.⁸¹ demonstraram que bacteriúria assintomática prolongada, em meninas maiores de 4 anos, não se associava à deterioração da filtração glomerular.

Hansson e cols.²⁷ estudaram a estabilidade das bactérias presentes no trato urinário de 54 meninas com idades entre 3,3 e 15,5 anos com bacteriúria assintomática causada por *E. coli*. Durante um período de seguimento de 11,6 pacientes/ano, ocorreram 24 alterações, sendo que 11 delas estiveram relacionadas ao uso de antibióticos para tratamento de outras infecções. Noutro trabalho²⁹, no qual incluíram 26 meninas com cicatrizes renais e bacteriúria assintomática, ocorreram três episódios de pielonefrite aguda em 12 das que receberam antibióticos por infecções intercorrentes e em nenhuma das 14 não-tratadas. Estes autores²⁸ verificaram, ainda, que o uso de fenoximetilpenicilina (basicamente para o tratamento de amigdalites ou otites) resultou em pielonefrite aguda em 15% de 51 meninas acompanhadas. Com o uso de eritromicina, o risco de desencadear IU sintomática foi significativamente menor.

Estes estudos sugerem que a presença, no trato urinário, de bactérias de baixa virulência, responsáveis pela ocorrência de bacteriúria assintomática, manteriam o equilíbrio ecológico, protegendo-o da colonização por germes mais virulentos, que causam IU sintomática.

Densidade de receptores no uroepitélio

A aderência de bactérias ao uroepitélio estabelece a sua distribuição no trato urinário. Portanto, a presença ou a ausência e a quantidade de

receptores podem determinar o nível e a gravidade da infecção. Pacientes predispostos à IU têm um maior número e/ou uma maior disponibilidade de receptores capazes de fixar as bactérias^{45, 75, 84}. Também, o número de *E. coli* que aderem às células uroepiteliais destes pacientes é maior do que dos indivíduos normais⁷¹.

Há várias evidências que indicam que a porção Gal-Gal funciona como receptor para as *P-fimbriae* das *E. coli*: 1. quando se acrescentam análogos sintéticos D-Gal-Gal há inibição da hemaglutinação e da aderência das *E. coli* com *P-fimbriae*; 2. eritrócitos não aglutináveis tornam-se aglutináveis após serem passivamente recobertos com um glicolípido sintético que contém D-Gal-Gal dissacarídeo; 3. em estudos em animais, análogos solúveis dos receptores reduzem a IU experimental; 4. impossibilidade das *E. coli* com *P-fimbriae* aglutinar eritrócitos p e aderir a células uroepiteliais de indivíduos p^{39, 65, 74, 84}.

Indivíduos com fenótipo P têm uma maior densidade de receptores Gal-Gal na membrana dos eritrócitos do que indivíduos com fenótipo p. Sugeriu-se que o fenótipo P poderia aumentar a suscetibilidade do hospedeiro à pielonefrite aguda^{5, 35, 39, 40, 45, 65, 67, 75, 77, 82, 84}. Lomberg e cols.⁵⁰, num estudo de 174 crianças com IU, determinaram que a prevalência do fenótipo P foi significativamente maior ($P < 0,01$) em pacientes com pielonefrite de repetição sem refluxo vesicoureteral (97%) do que em controles normais (75%). Neste mesmo trabalho, os autores não puderam evidenciar diferenças significativas, no que se refere à ocorrência do fenótipo P, entre crianças com pielonefrite de repetição e aquelas portadoras de refluxo vesicoureteral (84%), o que sugere que a aderência ao uroepitélio não é um fator crítico na presença de outros fatores, tais como refluxo vesicoureteral e obstrução^{9, 50}.

Mais recentemente, evidenciou-se uma correlação muito significativa entre a presença de receptores para *P-fimbriae* no uroepitélio de pacientes com pielonefrite crônica e insuficiência renal quando comparados com indivíduos com função renal normal e com pacientes com insuficiência renal secundária a doença policística autossômica dominante³⁵.

Ausência de alterações do fluxo urinário secundárias a anormalidades anatômicas ou funcionais

Em Pediatria, distúrbios do padrão miccional, obstrução e refluxo vesicoureteral isolados ou em combinação são fatores importantes na gênese da IU^{3, 16, 17, 19, 20, 22, 23, 24, 31, 41, 42, 55, 57, 61, 62, 73, 78, 79}.

CONCLUSÃO

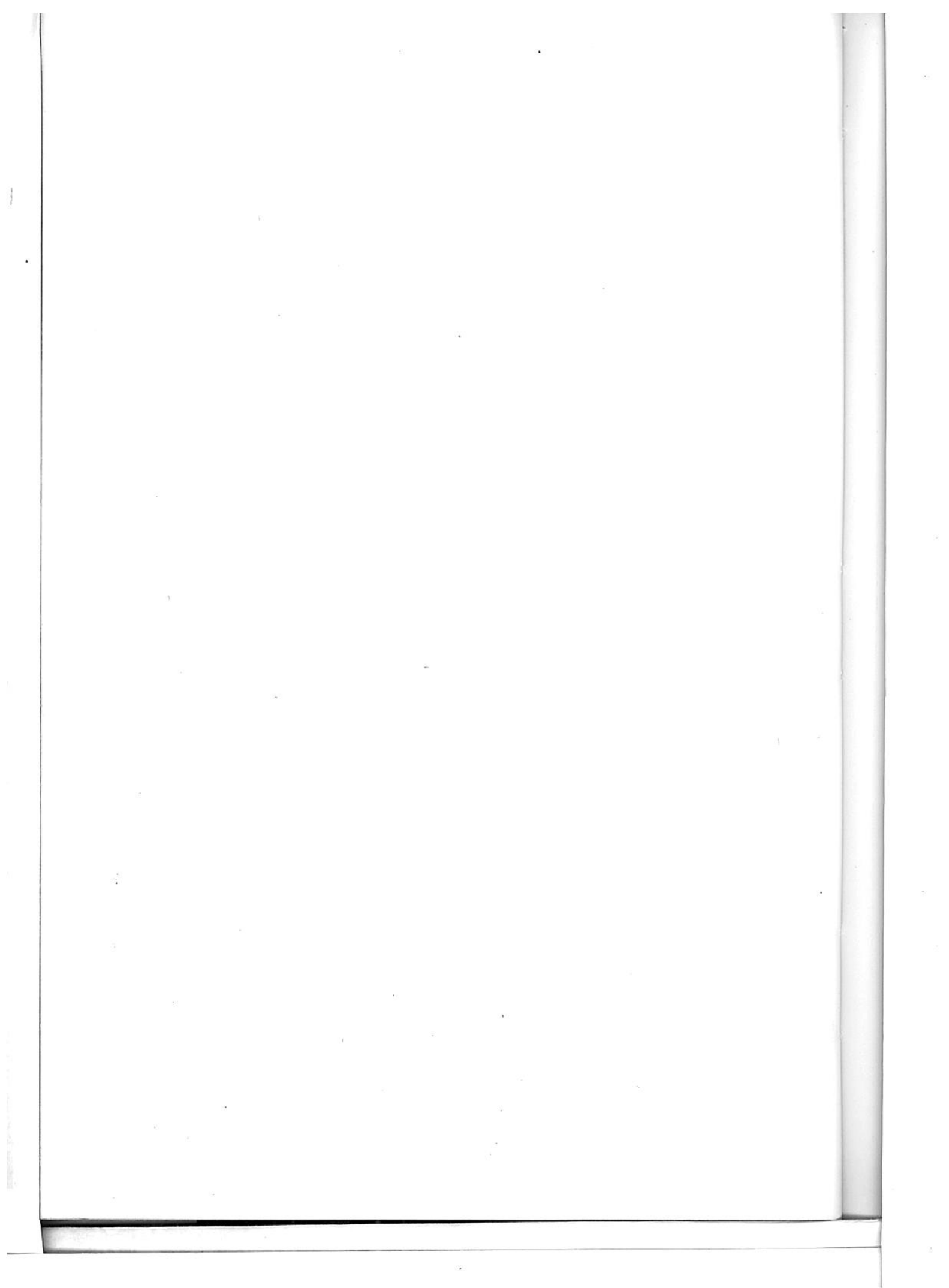
IU é um processo dinâmico que depende da interação de diferentes fatores, relacionados com a bactéria e com o hospedeiro. O conhecimento e a identificação destes mecanismos são importantes tanto para a investigação como para o tratamento de crianças com IU.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AAP TASK FORCE ON CIRCUMCISION — Report of the Task Force on Circumcision. *Pediatrics*, 84:388-391, 1989.
2. ASSCHER, A. W. — Sequelae of urinary tract infection. In Asscher, A. W. (ed.). *The Challenge of Urinary Tract Infections*. London, Academic Press, 1980, p. 112-128.
3. BARRATT, T. M. & MANZONI, G. A. — The dilated urinary tract. In Holliday, M. A.; Barratt, T. M. & Vernier, R. L. (eds.). *Pediatric Nephrology*. 2nd ed., Baltimore, Williams & Wilkins, 1987, p. 667-680.
4. BOLLGREN, I. & WINBERG, J. — The periurethral aerobic bacterial flora in girls highly susceptible to urinary infections. *Acta Paediatr. Scand.*, 65:81-87, 1976.
5. BOLLGREN, I. & WINBERG, J. — The periurethral aerobic bacterial flora in healthy boys and girls. *Acta Paediatr. Scand.*, 65:74-80, 1976.
6. BRETTMAN, L. R. — Pathogenesis of urinary tract infections: host susceptibility and bacterial virulence factors. *Urology*, 32:9-11, 1988.
7. BRUCE, A. W.; CHAN, R. C. Y.; PINKERTON, D.; MORALES, A. & CHADWICK, P. — Adherence of gram-negative uropathogens to human uroepithelial cells. *J. Urol.*, 130:293-298, 1983.
8. CUNNINGHAM, N. — Circumcision and urinary tract infections. *Pediatrics*, 77:267, 1986.
9. De MAN, P.; JODAL, U.; LINCOLN, K. & SVANBORG-EDÉN, C. — Bacterial attachment and inflammation in the urinary tract. *J. Infect. Dis.*, 158:29-35, 1988.
10. DOMINGUE, G. J.; ROBERTS, J. A.; LAUCIRICA, R.; RATNER, M. H.; BELL, D. P.; SUAREZ, G. M.; KALLENIS, G. & SVENSON, S. — Pathogenic significance of P-fimbriated *Escherichia coli* in urinary tract infections. *J. Urol.*, 133:983-989, 1985.
11. ELO, J.; TALLGREN, L. G.; VAISANEN, V.; KORHONEN, T. K.; SVENSON, S. B. & MAKELA, P. H. — Association of P and other fimbriae with clinical pyelonephritis in children. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 19:281-284, 1985.
12. FUSSELL, E. N.; KAACK, M. B.; CHERRY, R. & ROBERTS, J. A. — Adherence of bacteria to human foreskins. *J. Urol.*, 140:997-1001, 1988.
13. GINSBERG, C. M. & McCracken, G. H. — Urinary tract infections in young infants. *Pediatrics*, 75:409-412, 1982.
14. GLENNON, J.; RYAN, P. J.; KEANE, C. T. & REES, J. P. R. — Circumcision and periurethral carriage of *Proteus mirabilis* in boys. *Arch. Dis. Child.*, 63:556-557, 1988.
15. GOLDRAICH, I. H.; KONRAD, F. A.; MULLER, H.; BASTOS, M. D.; FERREIRA, J. P. V.; KAMINSKY Jr., N.; MOMBERGER, S. & GOLDRAICH, N. P. — *Sensibilidade aos Antimicrobianos em Uroculturas de Pacientes Ambulatoriais*. In XXVI Congresso Brasileiro de Pediatria, Belo Horizonte, 1989, Resumo de temas livres, nº 232.
16. GOLDRAICH, N. P. — Refluxo vesicoureteral primário. *J. Bras. Urol.*, 15:227-234, 1989.
17. GOLDRAICH, N. P. & BARRATT, T. M. — Vesicoureteric reflux and renal scarring. In Holliday, M. A.; Barratt, T. M. & Vernier, R. L. (eds.). *Pediatric Nephrology*. 2nd ed, Baltimore, Williams & Wilkins, 1987, p. 647-666.
18. GOLDRAICH, N. P. & GOLDRAICH, I. H. — Infecção urinária na infância. *AMB.*, 33:153-157, 1987.
19. GOLDRAICH, N. P. & GOLDRAICH, I. H. — O rim no refluxo vesicoureteral. In Cruz, J.; David Neto, E.; Magalhães, R. L.; Alves, M. A. V. F. A.; Serpa, R. G.; Salgado Filho, N. & Praxedes, J. N. (eds.). *Atualidade em Nefrologia*. São Paulo, Sarvier, 1988, p. 253-265.
20. 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. (eds.). *Reflux Nephropathy Update: 1983*. Basel, Karger, 1984, p. 52-67.
21. GOLDRAICH, N. P.; GOLDRAICH, I.; KONRAD, F.; MULLER, H. & BASTOS, M. — *Flora Periuretral em Crianças com Infecção Urinária*. In IX Congresso da AMRIGS, 9º, Porto Alegre, 1989, p. 126, nº 111.
22. GOLDRAICH, N. P.; MARTINS, L.; TEIXEIRA, C.; CARVALHO, N.; FREITAG, C.; PIFFERO, A.; HORN, J. F. & GOLDRAICH, I. H. — Primary vesicoureteric reflux and enuresis. *Pediatr. Nephrol.*, 3:C212, 1989.
23. GRESKOVICH III, F. J. & NYBERG Jr., L. M. — The prune belly syndrome: a review of its etiology, defects, treatment and prognosis. *J. Urol.*, 140:707-712, 1988.
24. GRIFFITHS, D. J. & SCHOLTMEIJER, R. J. — Vesicoureteral reflux and lower urinary tract dysfunction evidence for 2 different reflux/dysfunction complexes. *J. Urol.*, 137:240-244, 1987.
25. GRUNEBERG, R. N. — The use of antibiotics in urinary tract infections. In Asscher, A. W. & Brumfit, W. (eds.). *Microbial Diseases in Nephrology*. Chichester, John Wiley & Sons, 1986, p. 311-323.
26. GRUNEBERG, R. N.; SMELLIE, J. M. & LEAKEY, A. — Changes in the antibiotic sensitivities of faecal organisms in response to treatment in children with urinary tract infection. In Brumfit, W. & Asscher, A. W. (eds.). *Urinary Tract Infection*. London, Oxford University Press, 1973, p. 131-136.
27. HANSSON, S.; CAUGANT, D.; JODAL, U. & SVANBORG-EDÉN, C. — Untreated asymptomatic bacteriuria in girls: I. Stability of urinary isolates. *Br. Med. J.*, 298:853-855, 1989.
28. HANSSON, S.; JODAL, U.; LINCOLN, K. & SVANBORG-EDÉN, C. — Untreated asymptomatic bacteriuria in girls: II Effect of phenoxymethylpenicillin and erythromycin given for intercurrent infections. *Br. Med. J.*, 298:856-859, 1989.
29. HANSSON, S.; JODAL, U.; NOREN, L. & BJURE, J. — Untreated bacteriuria in asymptomatic girls with renal scarring. *Pediatrics*, 84:964-968, 1989.
30. HERZOG, L. W. — Urinary tract infections and circumcision; a case-control study. *Am. J. Dis. Child.*, 143:348-350, 1989.
31. HINMAN Jr., F. — Nonneurogenic neurogenic bladder (the Hinman syndrome): 15 years later. *J. Urol.*, 136:769-777, 1986.

32. HOPP, L. — Circumcision and urinary tract abnormalities. *Am. J. Dis. Child.*, 143:1262, 1989.
33. ISRAELE, V.; DARABI, A. & McCRAKEN Jr., G. H. — The role of bacterial virulence factors and Tamm-Horsfall protein in the pathogenesis of *Escherichia coli* urinary tract infection in infants. *Am. J. Dis. Child.*, 141:1230-1234, 1987.
34. JACOBSON, S. H.; EKLOF, O.; ERIKSSON, C. E.; LINS, L.-E.; TIDGREN, B. & WINBERG, J. — Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 years follow up. *Br. Med. J.*, 299:703-706, 1989.
35. JACOBSON, S. H.; KALLENIOUS, G.; LINS, L.-E. & SVENSON, S. B. — P-fimbriae receptors in patients with chronic pyelonephritis. *J. Urol.*, 139:900-903, 1988.
36. JACOBSON, S. H.; LINS, L.-E.; SVENSON, S. B. & KALLENIOUS, G. — Lack of correlation of P blood group phenotype and renal scarring. *Kidney Int.*, 28:797-800, 1985.
37. JODAL, U. & WINBERG, J. — Management of children with unobstructed urinary tract infection. *Pediatr. Nephrol.*, 1:647-656, 1987.
38. KÄLLENIOUS, G.; MOLLBY, R.; SVENSON, S. B.; HELIN, I.; HULTBERG, H.; CEDERGREN, B. & WINBERG, J. — Occurrence of P-fimbriated *Escherichia coli* urinary tract infections. *Lancet*, 2:1369-1372, 1981.
39. KÄLLENIOUS, G.; MOLLBY, R.; SVENSON, S. B.; WINBERG, J.; LUNDBLAD, A.; SVENSSON, S. & CEDERGREN, B. — The Pk antigen as receptor for the haemagglutinin of pyelonephritic *Escherichia coli*. *FEMS Microbiol. Lett.*, 7:297-302, 1980.
40. KÄLLENIOUS, G.; SVENSON, S. B.; MOLLBY, R.; CEDERGREN, B.; HULTBERG, H. & WINBERG, J. — Structure of carbohydrate part of receptor on human uroepithelial cells for pyelonephritogenic *Escherichia coli*. *Lancet*, 2:604-606, 1981.
41. KOFF, S. A. — Bladder-sphincter dysfunction in childhood. *Urology*, 29:457-461, 1982.
42. KOFF, S. A.; LAPIDES, J. & PIAZZA, D. H. — Association of urinary tract infection and reflux with uninhibited bladder contractions and voluntary sphincteric obstruction. *J. Urol.*, 122:373-376, 1979.
43. KRÖBER, M. S.; BASS, J. W.; POWELL, J. M.; SMITH, F. R. & SETO, D. S. Y. — Bacterial and viral pathogens causing fever in infants less than 3 months old. *Am. J. Dis. Child.*, 139:889-892, 1985.
44. KUNIN, C. M. — Principles of urinary bacteriology and immunology. In Kunin, C. M. (ed.). *Detection, Prevention and Management of Urinary Tract Infections*. 4th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1987, p. 125-193.
45. KUNIN, C. M. — Role of the host defense. In Kunin, C. M. (ed.). *Detection, Prevention and Management of Urinary Tract Infections*. 4th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1987, p. 299-323.
46. LATHAM, R. H. & STAMM, W. E. — A role of fimbriated *Escherichia coli* in urinary tract infections in adult women: correlation with localization studies. *J. Infect. Dis.*, 149:835-840, 1984.
47. LICHODZIEJEWSKA, M.; TOPLEY, N.; STEADMAN, R.; MACKENZIE, R. K.; VERRIER-JONES, K. & WILLIAMS, J. D. — Variable expression of P-fimbriae in *Escherichia coli* urinary tract infection. *Lancet*, 1:1414-1418, 1989.
48. LINCOLN, K.; LIDIN-JANSON, G. & WINBERG, J. — Faecal and periurethral flora after oral administration of sulphonamide, nitrofurantoin and nalidixic acid. *Acta Paediatr. Scand.*, 61:643-647, 1972.
49. LOHR, J. A. — The foreskin and urinary tract infections. *J. Pediatr.*, 114:502-504, 1989.
50. LOMBERG, H.; HELLSTRÖM, M.; JODAL, U.; LEFFLER, H.; LINCOLN, K. & SVANBORG-EDÉN, C. — Virulence-associated traits in *Escherichia coli* causing first and recurrent episodes of urinary tract infection in children with and without vesicoureteral reflux. *J. Infect. Dis.*, 150:561-569, 1984.
51. MABECK, C. E.; ORSKOV, F. & ORSKOV, I. — *Escherichia coli* serotypes and renal involvement in urinary infection. *Lancet*, 1:1312-1314, 1971.
52. MARILD, S.; HELLSTRÖM, M.; JACOBSSON, B.; JODAL, U. & SVANBORG-EDÉN, C. — Influence of bacterial adhesion on ureteral width in children with acute pyelonephritis. *J. Pediatr.*, 115:265-268, 1989.
53. MARILD, S.; JODAL, U.; ORSKOV, I.; ORSKOV, F. & SVANBORG-EDÉN, C. — Special virulence of the *Escherichia coli* 01:K1:H7 clone in acute pyelonephritis. *J. Pediatr.*, 115:40-45, 1989.
54. MARILD, S.; WETTERGREN, B.; HELLSTRÖM, M.; JODAL, U.; LINCOLN, K.; ORSKOV, I.; ORSKOV, F. & SVANBORG-EDÉN, C. — Bacterial virulence and inflammatory response in infants with febrile urinary tract infection or screening bacteriuria. *J. Pediatr.*, 112:348-354, 1988.
55. MCLEAN, R. H.; GEARHART, J. P. & JEFFS, R. — Neonatal obstructive uropathy. *Pediatr. Nephrol.*, 2:48-55, 1988.
56. MEVISSSEN-VERHAGE, E. A.; MARCELIS, J. H.; GUINEE, P. A. & VERHOEF, J. — Effect of iron on serotypes and haemagglutination patterns of *Escherichia coli* in bottle-fed infants. *Eur. J. Clin. Microbiol.*, 4:570-574, 1985.
57. NAKAYAMA, D. K.; HARRISON, M. R. & LORIMIER, A. A. — Prognosis of posterior urethral valves presenting at birth. *J. Pediatr. Surg.*, 21:43-45, 1986.
58. O'HANLEY, P.; LOW, D.; ROMERO, I.; LARK, D.; VOSTI, K.; FALKOW, S. & SCHOOLNIK, G. — Gal-Gal binding and hemolysin phenotypes and genotypes associated with uropathogenic *Escherichia coli*. *N. Engl. J. Med.*, 313:414-420, 1985.
59. ORSKOV, I.; FERENCZ, A. & ORSKOV, F. — Tamm-Horsfall protein or uromucoid is the normal urinary slime that traps type 1 fimbriated *Escherichia coli*. *Lancet*, 1:887, 1980.
60. ORSKOV, I.; SVANBORG-EDÉN, C. & ORSKOV, F. — Aerobactin production of serotyped *Escherichia coli* from urinary tract infections. *Med. Microbiol. Immunol.*, 177:9-14, 1988.
61. PARKHOUSE, H. F.; BARRATT, T. M.; DILLON, M. J.; DUFFY, P. G.; FAY, J.; RANSLEY, P. G.; WOODHOUSE, C. R. J. & WILLIAMS, D. I. — Long-term outcome of boys with posterior urethral valves. *Br. J. Urol.*, 62:59-62, 1988.
62. QUADROS, C.; MARTINS, L. H.; TEIXEIRA, C. E.; SANT'ANNA, R. N.; PIFFERO, A. M.; FIORI, A.; GOLDRAICH, I. H. & GOLDRAICH, N. P. — *Bexiga Instável: Identificação das Manobras de Contenção de Urina em Pacientes Pediátricos*. In XXV Congresso Brasileiro de Pediatria, São Paulo, 1987, Resumo de temas livres, n° 318.
63. REID, C. — Host versus bacterial factors in the pathogenesis of urinary tract infections. In Davison, A. M. (ed.). *Nephrology, Proceedings of the Xth International Congress of Nephrology*. London, Baillière Tindall, 1988, vol. 1, p. 860-866.
64. ROBERTS, J. A. — Does circumcision prevent urinary tract infection? *J. Urol.*, 135:991-992, 1986.

65. ROBERTS, J. A. — Pathogenesis of pyelonephritis. *J. Urol.*, 129:1102-1106, 1983.
66. ROBERTS, J. A. — Pyelonephritis, cortical abscess, and perinephric abscess. *Urol. Clin. North Am.*, 13:637-645, 1986.
67. ROBERTS, J. A. — Urinary tract infections. *Am. J. Kidney Dis.*, 4:103-117, 1984.
68. ROCKNEY, R. M. & CALDAMONE, A. A. — Circumcision and urinary tract abnormalities. *Am. J. Dis. Child.*, 143:1261-1262, 1989.
69. RUBIN, R. H.; TOLKOFF-RUBIN, N. E. & COTRAN, R. S. — Urinary tract infection, pyelonephritis and reflux nephropathy. In Brenner, B. M. & Rector Jr., F. C. (eds.). *The Kidney*, 3rd ed., Philadelphia, Saunders, 1986, vol. 2, p. 1085-1141.
70. SAVAGE, D. C. L.; HOWIE, G.; ADLER, K. & WILSON, M. I. — Controlled trial of therapy in covert bacteriuria of childhood. *Lancet*, 1:358-361, 1975.
71. SCHOOLNIK, G. K. — How *Escherichia coli* infects the urinary tract. *N. Engl. J. Med.*, 320:804-805, 1989.
72. SCHOOLNIK, G. K.; O'HANLEY, P.; LARK, D.; NORMARK, S.; VOSTI, K. & FALKOW, S. — Uropathogenic *Escherichia coli*: molecular mechanisms of adherence. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 224:53-62, 1987.
73. SERUCA, H. — Vesicoureteral reflux and voiding dysfunction: a prospective study. *J. Urol.*, 142(part. 2):494-498, 1989.
74. SOBEL, J. D. & KAYE, D. — Host defense mechanisms in urinary tract infections. In Schrier, R. W. & Gottschalk, C. W. (eds.). *Diseases of the Kidney*, 4th ed., Boston, Little, Brown, 1988, vol. 1, p. 967-991.
75. SVANBORG-EDÉN, C.; de MAN, P.; JODAL, U.; LINDER, H. & LOMBERG, H. — Host parasite interaction in urinary tract infection. *Pediatr. Nephrol.*, 1:623-631, 1987.
76. SVANBORG-EDÉN, C.; HANSON, L. A.; JODAL, U.; LINBERG, U. & AKERLUND, A. S. — Variable adherence to normal human urinary-tract epithelial cells of *Escherichia coli* strains associated with various forms of urinary-tract infection. *Lancet*, 2:490-492, 1976.
77. SVENSON, S. B.; KALLENIOUS, G.; KORHONEN, T. K.; MOLLBY, R.; ROBERTS, J.; TULLUS, K. & WINBERG, J. — Initiation of clinical pyelonephritis — the role of *P-fimbriae*-mediated bacterial adhesion. *Contrib. Nephrol.*, 39:252-272, 1984.
78. 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.*, 54:494-498, 1982.
79. THON, W. & ALTWEIN, J. E. — Voiding dysfunctions. *Urology*, 23:323-330, 1984.
80. TULLUS, K. & BRAUNER, A. — Iron uptake as a virulence factor among *Escherichia coli* isolates. *Pediatr. Nephrol.*, 1:C87, 1987.
81. VERRIER-JONES, K.; ASSCHER, A. W.; VERRIER-JONES, E. R.; MATTHOLIE, K.; LEACH, K. & THOMSON, G. M. — Glomerular filtration rate in school-girls with covert bacteriuria. *Br. Med. J.*, 285:1307-1310, 1982.
82. WINBERG, J. — Balance between host defence and bacterial virulence in urinary tract infection. In Asscher, A. W. & Brumfitt, W. (eds.). *Microbial Diseases in Nephrology*. Chichester, John Wiley & Sons, 1986, p. 197-223.
83. WINBERG, J.; BOLLGREN, I.; GOTHEFORS, L.; HERTHELIUS, M. & TULLUS, K. — The prepuce: a mistake of nature? *Lancet*, 1:598-599, 1989.
84. WINBERG, J.; BOLLGREN, I.; KALLENIOUS, G.; MOLLBY, R. & SVENSON, S. B. — Clinical pyelonephritis and focal renal scarring; a selected review of pathogenesis, prevention, and prognosis. *Pediatr. Clin. North Am.*, 29:801-814, 1982.
85. WISWELL, T. E. — In defense of circumcision: in reply. *Pediatrics*, 77:266-267, 1986.
86. WISWELL, T. E. & GESCHKE, D. W. — Risks from circumcision during the first month of life compared with those for uncircumcised boys. *Pediatrics*, 83:1011-1015, 1989.
87. WISWELL, T. E.; MILLER, G. M.; GELSTON Jr., H. M.; JONES, S. K. & CLEMMINGS, A. F. — Effect of circumcision status on periurethral bacterial flora during the first year of life. *J. Pediatr.*, 113:442-446, 1988.
88. WISWELL, T. E. & ROSCELLI, J. D. — Corroborative evidence for the decreased incidence of urinary tract infections in circumcised male infants. *Pediatrics*, 78:96-99, 1986.
89. WISWELL, T. E.; SMITH, F. R. & BASS, J. W. — Decreased incidence of urinary tract infections in circumcised male infants. *Pediatrics*, 75:901-903, 1985.



CADASTRO DOS TRANSPLANTES RENAIIS NO BRASIL 1987-1989, SIRC-TRANS*

Oswaldo Luiz Ramos
Ricardo Sesso
Meide Silva Anção
Sergio Antonio Draibe
Daniel Sigulem



INTRODUÇÃO

No Brasil, de 1965 até 1988 haviam sido realizados mais 6.700 transplantes renais, sendo que 18,3% com doador cadáver e 81,7% com doador vivo³. Ao final de 1989 a Sociedade Brasileira de Nefrologia estimava que havia no Brasil cerca de 16.000 pacientes em tratamento para insuficiência renal crônica terminal. Destes, 13.500 estavam em diálise, sendo 89% em hemodiálise e 11% em CAPD (Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua); havia ainda 2.500 pacientes com enxerto renal funcionante. O custo anual estimado para o tratamento desses pacientes era próximo a 250 milhões de dólares em 1989. A população em tratamento para insuficiência renal terminal tem crescido cerca de 15% ao ano. A prevalência de pacientes com enxerto funcional está ao redor de 18 por milhão da população. Comparativamente nos EUA, em 1985⁴ havia 108.120 pacientes com doença renal terminal, sendo 88.510 (82%) em diálise e 19.610 (18%) com enxerto renal funcionante. O custo para prover este tratamento era de 2,2 bilhões de dólares em 1985 e atingia 3 bilhões em 1989. Nos EUA em 1985 o aumento anual dos pacientes com enxerto funcional era 20,6% e em diálise 11,2%. Ainda em 1985 o Eu-

ropean Dialysis and Transplantation Association (EDTA) relatava 105.421 pacientes com doença renal terminal, dos quais 25.014 (24%) tinham enxerto funcional. A prevalência de pacientes com enxerto renal funcional em 1985 era 53 por milhão da população na Europa e 83 por milhão nos EUA⁴.

O conhecimento mais preciso dos dados sobre o transplante renal no Brasil foi possível apenas a partir de fevereiro de 1987 quando através de portaria interministerial MPAS/MEC foi criado o Sistema Integrado de Assistência ao Renal Crônico e Transplante Renal-SIRC-TRANS. Desde então, o SIRC-TRANS tem se dedicado entre outras atividades a normatização da diálise e transplante renal, credenciamento de Centros de Transplante Renal e coleção de dados de transplante renal no país.

DADOS COLETADOS PELOS CENTROS CADASTRADOS NO SIRC-TRANS

Nesse artigo apresentaremos os dados coletados pelos Centros cadastrados no SIRC-TRANS que enviaram informações entre 1-10-1987 e 30-09-1989. Os Centros de Transplante Renal após serem credenciados no SIRC-TRANS eram solicitados por carta a enviarem relatórios sobre os transplantes renais realizados a partir de 1º de outubro de 1987 e desde então prospectivamente a cada três meses. O ponto de corte das informações apresentadas foi em 30-09-1989

* Centros de Transplante Registrados no SIRC-TRANS
Trabalho realizado com o apoio do IPEPENHI

apesar da coleção de dados continuar a ser atualizada. Portanto, somente estão incluídos neste estudo os centros credenciados que enviaram informações a respeito dos transplantes efetuados até 30-09-1989.

Os relatórios foram processados em sistema computadorizado na Secretaria do SIRC-TRANS, no Centro de Informática em Saúde da Escola Paulista de Medicina. Para tanto, foi criada uma base de dados visando maximizar a aderência e minimizar a sobrecarga de trabalho aos centros participantes. O relatório de transplantes-padrão contém informações sobre dados demográficos dos pacientes, diagnóstico da doença renal de base, data do transplante, esquema de imunossupressão, tipos de doador, dados relativos a evolução como causas de perda de enxerto e de óbito, perda de seguimento de pacientes, etc. Curvas de sobrecarga foram construídas através do método atuarial¹ e as diferenças entre as curvas de sobrevivida foram comparadas através do teste de Cox³.

De 01-10-1987 até 30-09-1988 havia 38 centros cadastrados distribuídos nos Estados de São Paulo (n = 10), Minas Gerais (n = 8), Rio Grande do Sul (n = 6), Paraná (n = 5), Rio de Janeiro (n = 4), Espírito Santo (n = 2), Ceará (n = 1), Alagoas (n = 1), Mato Grosso do Sul (n = 1), correspondendo a distribuição pelas regiões Sudeste (n = 24), Sul (n = 11), Nordeste (n = 2), Centro Oeste (n = 1) e Norte (n = 0). De 01-10-1987 até 30-09-1989 havia 49 centros cadastrados, distribuídos nos Estados de São Paulo (n = 13), Rio Grande do Sul (n = 10), Minas Gerais (n = 9), Paraná (n = 7), Rio de Janeiro (n = 5), Espírito Santo (n = 2), Ceará (n = 1), Alagoas (n = 1), Mato Grosso do Sul (n = 1); sendo sua distribuição pelas regiões Sudeste (n = 29), Sul (n = 17), Nordeste (n = 2), Centro Oeste (n = 1) (Tabela 12.1).

Dos 49 centros credenciados até 30-09-1989, quatro não enviaram informações sobre nenhum dos trimestres, seis estavam com informações faltantes em ao menos um dos trimestres desde 01-10-1987 e os demais haviam enviado os relatórios trimestrais a partir de 01-10-1987 ou a partir da data do credenciamento. Ressaltamos que a maioria dos Centros de Transplante mais ativos estava com seus dados atualizados.

O número total de transplantes registrados de 01-10-1987 até 30-09-1988 foi de 646, equivalendo a 4,6 novos pacientes transplantados por milhão da população por ano. Destes 646 transplantes, 460 (71%) foram com doador vivo (relacionado, cônjuge e não referido), 156 (24%) com doador cadáver e 30 (5%) não especificado (Fig. 12.1). A distribuição do número total de transplantes e também de acordo com o ti-

Tabela 12.1 — Número de Centros de Transplante Renal cadastrados no SIRC-TRANS, por estado, de 1-10-1987 até 30-09-1988 e de 01-10-1987 até 30-09-89.

Estado	10-1987 até	10-1987 até
	9-1988	9-1989
	N	N
São Paulo	10	13
Minas Gerais	8	9
Rio Grande do Sul	6	10
Paraná	5	7
Rio de Janeiro	4	5
Espírito Santo	2	2
Mato Grosso do Sul	1	1
Ceará	1	1
Alagoas	1	1
Total	38	49

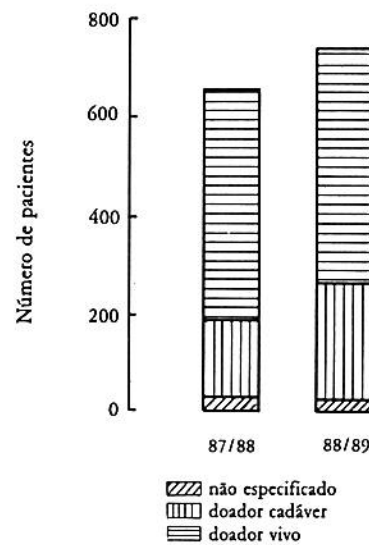


Figura 12.1 — Número total de transplantes com doador vivo e doador cadáver realizados de 01.10.1987 até 30.09.1988 e de 01.10.1988 até 30.09.1989.

po de doador, por estado, é mostrada na tabela 12.2. O número de transplantes, de acordo com a região, foi Sudeste, n = 506 (78%), sendo 24% com doador cadáver; Sul, n = 135 (21%), dos quais 25% com doador cadáver; Centro Oeste n = 4 (1%) e Nordeste n = 1. O número total de transplantes registrados de 01-10-1988 até 30-09-1989 foi 728, correspondendo a 5,1 novos pacientes transplantados por milhão da população por ano. Neste período, 470 (65%) foram com doador vivo, 231 (31%) com doador cadáver e 27 (4%) não especificados (Fig. 12.1). Nossos dados não permitem a avaliação precisa do crescimento do número de transplantes entre 1988 e 1989, uma vez que

Tabela 12.2 — Distribuição do número de transplantes cadastrados por estado, de acordo com o tipo de doador, de 01-10-1987 até 30-09-1988 e 01-10-1988 até 30-09-89.

Estado	1987/1988				1988/1989			
	Total	Vivo	Cad	NE	Total	Vivo	Cad	NE
São Paulo	254	160	82	12	251	160	88	3
Rio de Janeiro	132	110	22	—	122	98	20	4
Minas Gerais	91	75	8	8	130	91	37	2
Paraná	73	45	18	10	65	33	14	18
Rio Grande do Sul	62	46	16	—	149	81	68	—
Espírito Santo	29	20	9	—	11	7	4	—

Vivo = doador vivo, Cad = doador cadáver, NE = não especificado.

11 novos centros foram credenciados neste último ano e alguns deles não enviaram informações sobre os transplantes realizados em 1988. A este respeito foi observado em outro registro⁹ que coletou dados retrospectivamente, que de 1977 até 1986 o número de transplantes renais no Brasil cresceu em média 13% ao ano. O número anual de transplantes que computamos em 1988/1989 é inferior (n = 728) ao estimado por Neuman e cols.⁹ que projetavam para 1988 a realização de cerca de 900 transplantes, sendo 21,3% com doador cadáver. A nossa maior porcentagem de doadores cadáveres se deve ao maior número relativo de Centros de Transplantes universitários cadastrados no SIRC-TRANS quando comparados aos dados obtidos pela ABTO⁹. Adicione-se ainda o fato de que alguns poucos hospitais particulares ou mesmo públicos que realizam transplante renal não foram cadastrados no SIRC-TRANS. A distribuição do número de transplantes por estado, de 01-10-1988 até 30-09-1989, é mostrada na tabela 12.2. A distribuição dos transplantes por região foi Sudeste n = 514 (71%), sendo 29% com doador cadáver; região Sul n = 214 (29%), dos quais 38% com doador cadáver; Centro Oeste, Norte e Nordeste n = 0. O significativo aumento de número de transplantes no Rio Grande do Sul de 1987-1988 para 1988-1989 se deve, entre outras possíveis explicações, ao maior estímulo para realização de transplantes no Estado e também ao fato de que quatro novos centros neste Estado foram cadastrados em 1989 e enviaram informações apenas sobre este ano.

O número anual de transplantes por centro de 01-10-1987 até 30-09-1988 variou de zero até 64 transplantes. A frequência anual de transplantes realizados por centro entre 1987 e 1989 é mostrada na tabela 12.3. A mediana anual de transplantes por centro foi de 8 em 1988 e 7 em 1989.

Tabela 12.3 — Distribuição dos centros de transplante de acordo com o número anual de transplantes realizado por centro.

Nº de transplantes por ano	Nº de centros	
	1987/1988	1988/1989
0-10	19	29
11-20	5	4
21-30	6	6
31-40	2	4
41-50	3	3
51-60	2	1
> 60	1	2

Tabela 12.4 — Raça dos receptores de enxerto renal de 10-1987 até 11-1989.

Raça	Nº	%
Branca	971	71
Preta	334	24
Amarela	20	1
Outra	24	2
Sem resposta	25	2

Os dados a seguir referem-se a 1.374 transplantes renais realizados entre 01-10-1987 e 30-09-1989. Eram do sexo masculino 847 receptores (62%) e do sexo feminino 527 (38%). Na tabela 12.4 mostramos a raça dos receptores, havendo nítida predominância da branca sobre as demais. A distribuição das faixas etárias dos pacientes na ocasião do transplante é apresentada na tabela 12.5. Pode-se observar que mais da metade dos pacientes tinha entre 25 e 44 anos de idade; apenas 6% menos de 14 anos e 7% mais de 55 anos.

Tabela 12.5 — Distribuição das faixas etárias dos receptores de enxerto renal.

Faixa etária	Nº (anos)	%
0-14	80	6
15-24	184	13
25-34	378	27
35-44	337	25
45-54	219	16
55-64	85	6
> 65	10	1
Sem resposta	81	6

Tabela 12.6 — Diagnóstico da doença renal de base nos pacientes transplantados.

Doença renal	Nº	%
Glomerulonefrite crônica	586	43
Nefrite túbulo-intersticial	85	6
Nefroesclerose	174	13
<i>Diabetes mellitus</i>	56	4
Lúpus eritematoso	16	1
Rins policísticos	32	2
Doença de Alport	14	1
Cistinose	3	—
Indeterminado	227	17
Outro	146	10
Sem resposta	35	3

A tabela 12.6 contém o diagnóstico da doença renal de base nos pacientes transplantados, ressaltando-se como mais freqüentes a glomerulonefrite (43%), causas indeterminadas (17%) e nefroesclerose (13%), podendo-se observar a baixa porcentagem de diabéticos (4%) e de portadores de rins policísticos (2%), entre outros. É provável que estes dados tenham uma menor confiabilidade, uma vez que os diagnósticos de glomerulonefrite crônica, nefrite túbulo-intersticial e nefroesclerose não são geralmente comprovados histologicamente.

Os tipos de doadores de rim estão discriminados na tabela 12.7. Novecentos e trinta transplantes (68%) foram com doadores vivos, sendo 10% com HLA idêntico, 44% HLA haploide, 10% HLA distinto, 3% cônjuge e 1% não parente; 387 (28%) com doadores cadáveres e 4% não especificados (provavelmente vivos não relacionados). Destaca-se o número de pacientes receptores de HLA distinto 133 (10%), visto que este tipo de doador é raramente utilizado na literatura internacional. A proporção de pacientes transplantados com doador cadá-

Tabela 12.7 — Tipos de doadores de rim.

Tipos de doadores	Nº	%
Doador vivo		
HLA idêntico	138	10
HLA haploide	595	44
HLA distinto	133	10
Cônjuge	48	3
Não parente	16	1
Subtotal	930	68
Doador cadáver	387	28
Não especificado	57	4
Total	1.347	100

Tabela 12.8 — Distribuição de sexo e raça em receptores de rim de doador vivo e de doador cadáver.

	Doador Vivo		Doador Cadáver	
	N	%	N	%
Raça				
Branca	673	72	272	70
Preta	223	24	104	27
Amarela	13	2	7	2
Outra	20	2	4	1
Sem resposta	1	—	—	—
Sexo				
Masculino	585	63	228	59
Feminino	345	37	159	41

ver (28%) no presente relatório é equivalente a que recentemente relatamos para 1987/1988⁵ e superior à estimativa feita por Neuman e cols. (21, 3%) em 1988⁹. Cumpre ressaltar, por outro lado, que uma porcentagem acentuadamente superior de transplantes com doador cadáver é realizada nos EUA (74%)⁴ e na Europa (91%)⁸.

A distribuição de sexo e raça entre receptores de rim de doador vivo e de doador cadáver, apresentada na tabela 12.8, é bastante semelhante para ambos os tipos de receptores. Ressaltamos a maior porcentagem de pacientes do sexo masculino e da raça branca entre os receptores de doador vivo e também de cadáver.

Na população geral em estudo, o principal esquema de drogas imunossupressoras inicialmente utilizado foi prednisona + azatioprina (43%), seguido pelo esquema tríptico com prednisona + azatioprina + ciclosporina (38%) (Tabela 12.9). Entre os 387 receptores de rim de doador cadáver foi possível saber o esquema imunossupressor em 306 pacientes. Entre estes, 27% usaram prednisona + azatioprina, 63% prednisona + azatioprina + ciclosporina e

Tabela 12.9 — Esquemas iniciais de imunossupressão na população geral, em receptores de rim de doador vivo e de doador cadáver. Para doadores vivos e cadáveres os percentuais foram calculados excluindo-se os pacientes sem resposta.

Esquema imunossupressor	Total		Doador vivo		Doador cadáver	
	N	%	N	%	N	%
Prednisona + azatioprina	590	43	487	58	81	27
Prednisona + azatioprina + ciclosporina	521	38	315	38	194	63
Prednisona + ciclosporina	56	4	30	3	23	8
Ciclosporina	2	—	1	—	1	—
Outros	19	1	11	1	7	2
Sem resposta	186	14	86	—	81	—

8% prednisona + ciclosporina. Esse item do questionário foi preenchido para 844 dos 930 receptores de rim de doador vivo, sendo que 58% usaram prednisona + azatioprina, 38% prednisona + azatioprina + ciclosporina e 3% prednisona + ciclosporina. Observamos que regime imunossupressor, incluindo ciclosporina, foi o mais freqüente para receptores de rim de doador cadáver e apenas prednisona + azatioprina foi o mais freqüente para receptores de doador vivo.

Foram relatados durante os 24 meses de estudo 125 óbitos, sendo mais freqüentes as causas infecciosas, seguidas pelas cardiovasculares (Tabela 12.10). Foram assinaladas 231 perdas de enxerto renal, sendo mais freqüentes as causas imunológicas (47%) (Tabela 12.11).

Passaremos agora para a análise de curvas de sobrevida onde algumas definições operacionais do procedimento analítico devem ser citadas. O tempo de sobrevida de pacientes foi calculado desde a data do transplante até a data do óbito ou do último contato. Se um enxerto era rejeitado e o paciente retornava para a diálise, um óbito ocorrendo até 90 dias após a rejeição era ainda atribuído ao transplante. Após 90 dias de rejeição, os eventos (óbitos) não foram mais atribuídos ao transplante. O tempo de sobrevida do enxerto foi calculado desde a data do transplante até a data de falência do enxerto, do óbito, ou do final do seguimento, na dependência de qual das alternativas citadas ocorresse primeiro. Qualquer tipo de perda de enxerto (incluindo as causas não imunológicas e óbito com rim funcionante) foi contado como falência do enxerto. Apesar do período de seguimento ter sido de dois anos, as curvas de sobrevida terminam aos 21 meses, pois nenhum paciente completou no mínimo 24 meses de seguimento.

Tabela 12.10 — Causas de óbito.

Causas de óbito	Nº	%
Infecciosa	60	48
Cardiovascular	28	22
Metabólica	2	2
Neoplasia	2	2
Indeterminada	5	4
Outras	20	16
Não especificada	8	6
Total	125	100

Tabela 12.11 — Causas de perda do enxerto.

Causas de perda do enxerto	Nº	%
Rejeição hiperaguda	13	6
Rejeição aguda	64	28
Rejeição crônica	31	13
Vascular	35	15
Urológica	6	3
Recorrência da doença de base	13	6
Óbito com rim funcionante	32	14
Outras	29	12
Não especificada	8	3
Total	231	100

A figura 12.2 apresenta as curvas de sobrevida atuarial ao final de 21 meses para pacientes receptores de rim de doador vivo e de doador cadáver, sendo estas probabilidades respectivamente de 89 e 79% ($P < 0,001$). Ao final de 12 meses, a probabilidade de sobrevida de pacientes para doadores vivos e cadáveres foi de,

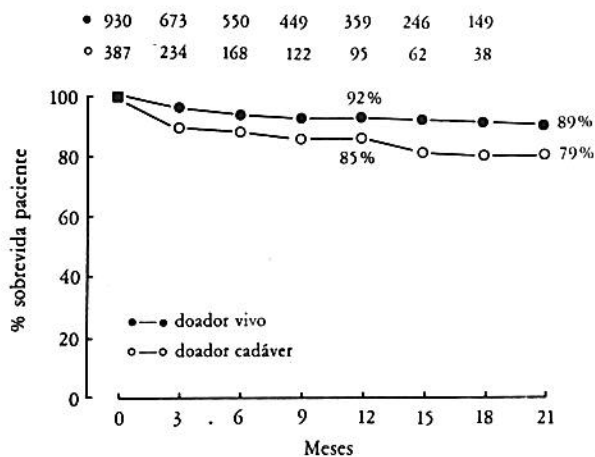


Figura 12.2 — Sobrevida de pacientes receptores de rim de doador vivo e de doador cadáver.
— Os números acima das curvas indicam a quantidade de pacientes em seguimento no início de cada intervalo.
— Diferença entre as curvas $P < 0,001$.

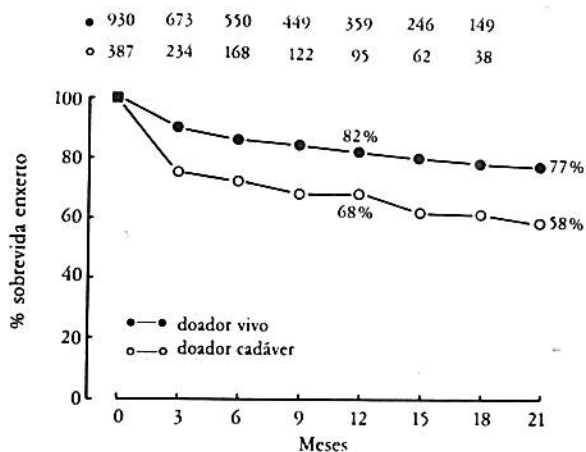


Figura 12.3 — Probabilidade de enxerto renal funcionando em receptores de rim de doador vivo e de doador cadáver.
— Os números acima das curvas indicam a quantidade de pacientes em seguimento no início de cada intervalo.
— Diferença entre as curvas $P < 0,001$.

respectivamente, 92 e 85%. A probabilidade cumulativa de estarem os enxertos funcionando ao final de 12 meses foi para doadores vivos 82% e para doadores cadáveres 68% ($P < 0,001$) (Fig. 12.3). Ao final de 21 meses a probabilidade de sobrevivência de enxerto foi de 77% para doadores vivos e 58% para doadores cadáveres ($P < 0,001$).

A seguir, analisamos as curvas de sobrevivência de doadores vivos relacionados estratificados de acordo com a tipagem HLA. A probabilidade cumulativa de sobrevivência ao final do primeiro ano, de pacientes com tipagem HLA idên-

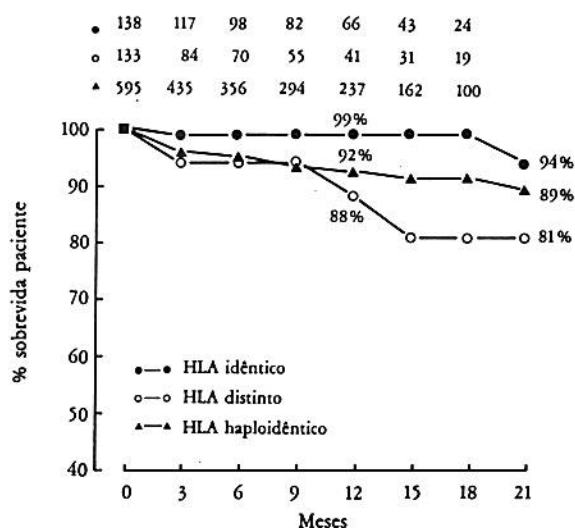


Figura 12.4 — Sobrevida de pacientes em receptores de rim de doador vivo relacionado, de acordo com a tipagem HLA.
— Os números acima das curvas indicam a quantidade de pacientes em seguimento no início de cada intervalo.

tica, haploidêntica e distinta foi de, respectivamente, 99, 92 e 88% (Fig. 12.4). Após 21 meses, a probabilidade de sobrevivência para receptores HLA idêntico, haploidêntico e distinto foi de respectivamente 94, 89 e 81%. A diferença entre as curvas de sobrevivência de pacientes HLA idêntico *versus* haploidêntico ou distinto foi estatisticamente significativa ($P < 0,01$).

A probabilidade de sobrevivência de enxerto em receptores de doador vivo HLA idêntico, haploidêntico e distinto foi, respectivamente, 98, 80 e 74% ao final de 12 meses e 88, 77 e 65% ao final de 21 meses (Fig. 12.5). Houve diferença estatisticamente significativa na sobrevivência do enxerto entre receptores HLA idêntico *versus* haploidêntico ou distinto ($P < 0,01$). Os receptores HLA haploidênticos apresentaram sobrevivência de paciente e de enxerto nitidamente superior à dos receptores HLA distintos ao final de 21 meses, entretanto não houve diferença estatisticamente significativa entre as respectivas curvas de sobrevivência.

A seguir, a análise de sobrevivência foi feita na dependência da data de realização do transplante. Assim, para os transplantes realizados entre 01-10-1987 e 30-09-1988, com receptores de rim de doador vivo, a sobrevivência de pacientes e de enxerto foi, respectivamente, 93 e 84% ao final de nove meses. Para o mesmo tipo de receptores, os transplantes realizados entre 01-10-1988 e 30-09-1989 ofereceram para pacientes e enxerto probabilidades de sobrevivência similares as do ano anterior.

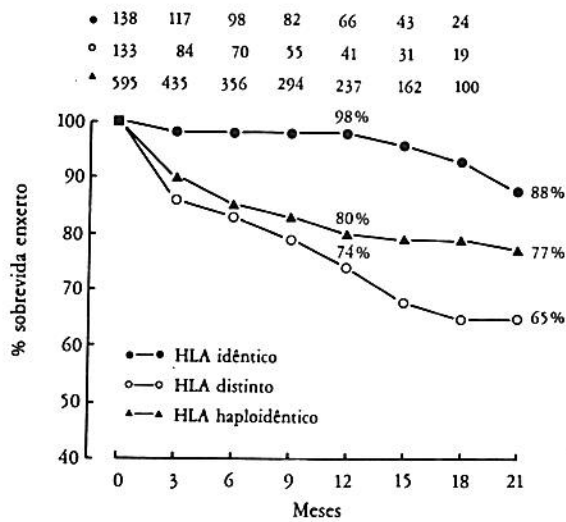


Figura 12.5 — Probabilidade de enxerto renal funcionando em receptores de rim de doador vivo relacionado, de acordo com a tipagem HLA. — Os números acima das curvas indicam a quantidade de paciente em seguimento no início de cada intervalo.

Por sua vez, os transplantes com rim de doador cadáver realizados entre 01-10-1987 e 30-09-1988 proporcionaram 80% de sobrevida de pacientes e 64% de sobrevida de enxerto, ao final de nove meses. Entre 01-10-1988 e 30-09-1989 houve melhora significativa na sobrevida de pacientes e de enxerto, respectivamente, 87 e 68% após nove meses, quando comparado ao ano anterior (Figs. 12.6 e 12.7). Esta importante recente melhora, particularmente na sobrevida dos pacientes receptores de rim de doador cadáver, se deve possivelmente a vários fatores: maior experiência das equipes de transplante, uso mais liberal e mais adequado da ciclosporina e de outras drogas imunossupressoras, melhor controle de infecções, etc. Há indícios de que os transplantes realizados em 1989/1990 continuam a apresentar melhora progressiva da sobrevida, uma vez que várias deficiências vêm sendo sanadas.

Comparativamente, em 1986, nos EUA e no Canadá^{6,7} para receptores de rim de cadáver a sobrevida de paciente e de enxerto era de, respectivamente, 93 e 78% ao final do primeiro ano. Para receptores de rim de doador vivo HLA, idêntico, sobrevida de paciente e enxerto era igual a 100% ao final do primeiro ano. Para receptores com HLA haploidêntico a sobrevida de pacientes e de enxerto era de 96 e 90%, respectivamente. Para pacientes (15-44 anos) transplantados na Europa entre 1980 e 1984² com doador cadáver a sobrevida de pacientes

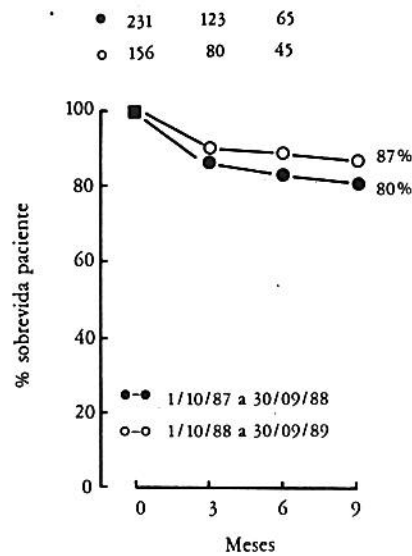


Figura 12.6 — Sobrevida de pacientes receptores de rim de doador cadáver de acordo com a data da realização do transplante. De 01-10-1987 até 30-09-1988 e de 01-10-1988 até 30-09-1989.

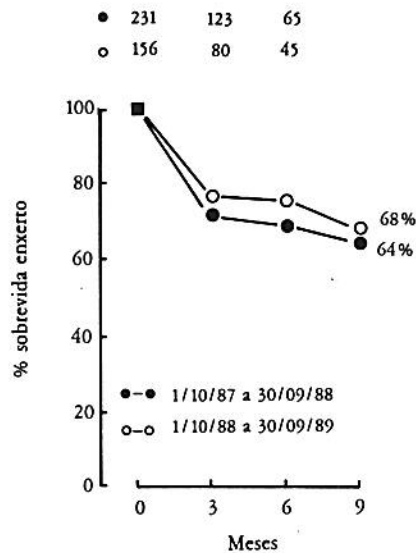


Figura 12.7 — Probabilidade de enxerto renal funcionando em receptores de rim de doador cadáver de acordo com a data da realização do transplante. De 01-10-1987 até 30-09-1988 e de 01-10-1988 até 30-09-1989.

e enxerto era, respectivamente, 93 e 69% ao final do primeiro ano. Na mesma faixa etária, os receptores de doador vivo tinham sobrevida de paciente e de enxerto de 95 e 82%, respectivamente. Para receptores de rim de doador vivo relacionado HLA distinto não há dados suficientes na literatura internacional para comparação, entretanto cumpre-nos assinalar que a experiência de sobrevida (particularmen-

te do enxerto) desse grupo de receptores se mostrou inferior à dos HLA haploidênticos.

Observamos então que, ao final do primeiro ano, nossos dados de sobrevida de receptores HLA idênticos são semelhantes aos da literatura; para receptores de HLA haploidênticos, a sobrevida de paciente é cerca de 3% inferior e de enxerto 6 a 8% inferior à norte-americana, e semelhante à do EDTA entre 1980 e 1984. Para receptores de rim de cadáver a sobrevida de pacientes é cerca de 8% inferior à internacional e a de enxerto está cerca de 10% abaixo da referida pela literatura internacional (em 1986) e equivalente à publicada pelo EDTA entre 1980 e 1984. É preciso ressaltar que cerca de 30% dos receptores de rim de cadáver e 60% dos receptores de rim de doador vivo, em nosso relatório, não receberam ciclosporina em sua imunossupressão. A este fato pode ser em parte atribuída a relativa menor sobrevida obtida em nosso registro. Provavelmente, com o recente uso mais difundido da ciclosporina e de outras drogas imunossupressoras as nossas taxas de sobrevida apresentarão melhora ainda mais significativa.

Consideramos que a coleção de dados que vem sendo realizada no registro do SIRC-TRANS fornece subsídios para o planejamento da assistência a pacientes com insuficiência renal crônica terminal e pode auxiliar no controle da qualidade dos serviços prestados a nível nacional, regional e institucional.

Esperamos que, com o contínuo aprimoramento de equipes de transplante renal e de captação de rins, o uso de novas drogas imunossupressoras e o melhor manuseio das drogas atualmente empregadas, o aperfeiçoamento dos laboratórios de histocompatibilidade e com o indispensável apoio político e econômico o número de transplantes renais no país possa se apro-

ximar do necessário para a nossa população, e que a sobrevida por ele oferecida acompanhe também as taxas dos países desenvolvidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANÇÃO, M. S.; DRAIBE, S. A.; SESSO, R.; SAKUMOTO, M.; AJZEN, H.; SIGULEM, D. & RAMOS, O. L. — Programa Computadorizado para a Demografia do Transplante Renal no Brasil: SIRC-TRANS. II Congresso Brasileiro de Informática em Saúde, São Paulo, 1988 (Resumo).
2. BRUNNER, F. P.; BROYER, M.; BRYNGER, H.; CHALLAH, S.; DYKES, S. R.; FASSBINDER, W.; OULÈS, R.; RIZZONI, G.; SELWOOD, N. H. & WING, A. J. — Survival on renal replacement therapy: data from the EDTA registry. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2:109-122, 1988.
3. COX, D. R. — Regression models and life tables. *J. R. Statist. Soc.*, 34:187-202, 1972.
4. EGGERS, P. W. — Effect of transplantation on the Medicare end-stage renal disease program. *N. Engl. J. Med.*, 318:223-229, 1988.
5. Grupo de Estudo do Sistema Integrado de Assistência ao Renal Crônico e Transplante Renal-SIRC-TRANS. Relatório sobre os transplantes renais no Brasil, 1987/1988. *J. Bras. Nefrol.*, 11:98-102, 1989.
6. JEFFERY, J. R.; ARBUS, G. S.; HUTCHINSON, T. & POSEN, G. A. — Renal transplantation in Canada from 1981-86: report of the Canadian Renal Failure Register. *Transplant. Proc.*, 21:2171-2173, 1989.
7. KEOWN, P. A. & STILLER, C. R. — Dialysis or transplant: an integrated approach to end-stage kidney disease management. *Kidney Int.*, 33(Suppl. 24):S145-S149, 1988.
8. KRAMER, P.; BROYER, M.; BRUNNER, F. P.; BRYNGER, H.; CHALLAH, S.; OULÈS, R.; RIZZONI, G.; SELWOOD, N. H.; WING, A. J. & BALÁS, E. A. — Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, XIV, 1983. *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc. Eur. Ren. Assoc.*, 21:2-65, 1984.
9. NEUMAN, J. & KALIL, J. — Desenvolvimento dos transplantes renais no Brasil. *J. Bras. Nefrol.*, 11:71-75, 1989.

IMUNOSSUPRESSÃO A LONGO PRAZO EM TRANSPLANTES RENAIIS*

Elias David Neto
Luiz Estevam Ianhez
João Américo da Fonseca



INTRODUÇÃO

Embora muito se discuta na literatura sobre os esquemas de imunossupressão na fase inicial do transplante renal, estes a longo prazo despertam grande interesse pela longa sobrevivência dos receptores dos transplantes atuais, e pelo aprendizado de que a rejeição crônica representa a maior causa de perda de enxertos a longo prazo, vencida a mortalidade decorrente das causas cardiovasculares e infecciosas.

Apesar desta discussão, na prática, existem somente três tipos de drogas para manutenção a longo prazo: glicocorticóides (prednisona e prednisolona), azatioprina e ciclosporina A. Os diferentes esquemas, que se utilizam das possibilidades de associações destas três drogas, serão analisados.

ESQUEMA CLÁSSICO: AZATIOPRINA E PREDNISONA

Este esquema vem sendo utilizado desde os primórdios do transplante renal e é o esquema de imunossupressão mais usado pelos pacientes transplantados antes de 1985, já que nesta época estas eram as duas únicas drogas disponíveis.

Nos dias de hoje, esta associação está indicada em casos de transplante renal que utiliza rim

de doador vivo relacionado (HLA idênticos e haploidênticos) e nos casos em que a ciclosporina A foi suspensa, após o seu uso inicial, como será comentado mais adiante.

Azatioprina/prednisona e prednisolona também são utilizadas na imunossupressão a longo prazo de receptores que utilizaram transfusões sanguíneas dos seus doadores no preparo pré-transplante renal e que apresentaram boa evolução logo após o transplante renal⁵¹.

AZATIOPRINA

A azatioprina é uma droga do grupo das tiopurinas. É o derivado nitroimidazólico da 6-mercaptopurina, metabolizada no fígado antes de tornar-se ativa.

Sua ação bioquímica é complexa e não totalmente conhecida. Ela inibe a síntese de DNA e RNA impedindo a síntese dos ácidos adinílico, vanílico e inosínico. Assim, a azatioprina tem uma atividade antiproliferativa que bloqueia a proliferação dos linfócitos T e B ativados.

Após a sua administração oral, o pico de atividade imunossupressora é atingido em 1 a 2 horas e diminui para níveis basais após 12 a 24 horas. Ela é usualmente administrada cada 12 horas. O seu catabolismo, hepático, se dá pela oxidação direta através da enzima xantinaoxidase e pela metilação do grupo sulfúrico com posterior oxidação. Como conseqüência a estas considerações, a administração concomitante de alopurinol resulta em um aumento de quatro vezes sobre o seu efeito imunossupressor e de aproximadamente duas vezes sobre a toxicidade medular da azatioprina.

* Unidade de Transplante Renal, Serviço de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

A excreção dos metabólitos iniciais da azatioprina é feita através do rim. Por isso, sempre indicamos a redução da dose quando existe déficit de função renal.

Como consequência da metabolização hepática, tal droga deve ser usada em dose menor em pacientes com hepatopatia aguda e crônica. Mesmo assim, a não tolerância à azatioprina nestas situações é freqüente.

A dose da azatioprina na manutenção crônica do transplantado está por volta de 2mg/kg de peso/dia, variando entre 1,5 e 2,5mg/kg/dia. Consideramos que doses superiores a 2,5mg/kg/dia nunca devem ser empregadas.

Além da insuficiência renal e da hepatopatia, o hiperesplenismo é outra situação onde a redução da dose de azatioprina faz-se necessária. Embora não exista uma dose ideal a ser utilizada, em nossa experiência a dosagem de 1mg/kg/dia parece ser apropriada, desde que acompanhada de avaliações freqüentes do hemograma e da função hepática.

Os efeitos colaterais desta droga, quando adequadamente utilizada, são pequenos.

A depressão medular é o mais freqüente com a série leucocitária, sendo a mais atingida, seguida da série vermelha e plaquetária. A freqüência da incidência de depressão medular é tanto maior quanto mais inadequadamente se usa a droga. Além disso, os idosos e os pacientes de raça amarela têm uma predisposição maior para a toxicidade medular. Aplasia de células vermelhas decorrentes da azatioprina pode ocorrer muito raramente¹⁰. A suspensão temporária ou a redução da dose da azatioprina sempre leva à recuperação da depleção medular.

Outro efeito da azatioprina na linhagem sanguínea é a produção de eritropoese megaloblástica, que ocorre na grande maioria dos pacientes, e é evidenciada por macrocitose, embora sem nenhum significado clínico ou imunológico.

Outro efeito colateral da azatioprina é a sua hepatotoxicidade que, na maioria dos casos, ocorre após tempo prolongado (mais que seis meses) de dose superior a 2,5mg/kg/dia. O quadro bioquímico nestes casos é do tipo colestático, com grande aumento dos níveis de fosfatase alcalina, gama-glutamyltransferase (γ -GT) e das bilirrubinas. O quadro histológico não fornece muitos subsídios para diferenciação entre a hepatotoxicidade pela azatioprina e a hepatite viral.

Naqueles pacientes que apresentam hepatopatia crônica, caracterizada por elevação das enzimas hepáticas, e que são negativos para o vírus da hepatite B, torna-se ainda mais difícil diferenciar entre a hepatotoxicidade da azatioprina e hepatite não-A não-B (hepatite C).

Nos casos de hepatotoxicidade a suspensão da droga tem efeito benéfico nos níveis alterados de bilirrubinas e enzimas e a reintrodução da droga pode piorar tais exames. Nos casos de hepatite viral, a suspensão da droga também costuma diminuir as enzimas.

Em nossa experiência e da literatura a hepatotoxicidade da azatioprina não é uma ocorrência freqüente³³.

Uma outra complicação hepática, possivelmente relacionada à azatioprina, é a doença hepática venoclusiva^{1, 32}. Em nossa casuística de 1.600 casos de transplante renal ainda não conseguimos diagnosticar tal doença.

Discute-se ainda muito, na literatura, sobre o uso da azatioprina a longo prazo nos pacientes transplantados com doença hepática causada pelos vírus B ou C. As opiniões são diversas, mas algumas publicações admitem que doses reduzidas de azatioprina não têm efeito maléfico na evolução do enxerto e da hepatopatia^{1, 16}.

A associação da azatioprina com outras drogas favorece a hepatotoxicidade. Exemplo disso é a rifampicina, que deve ser evitada em pacientes em esquema clássico⁴⁸.

Atualmente, estamos tentando substituir a azatioprina por ciclosporina A nos casos de hepatopatia, os quais serão discutidos mais adiante.

Embora a azatioprina apresente efeitos teratogênicos em animais submetidos a doses bem acima daquelas utilizadas na clínica, em seres humanos as malformações não têm sido observadas com grande freqüência⁶. No entanto, apesar dos níveis baixos de azatioprina e dos seus metabólitos no leite materno, o aleitamento materno deve ser evitado nos recém-nascidos de mães recebendo azatioprina⁶.

Os efeitos da azatioprina na reação inflamatória e na imunidade celular e humoral alteram a defesa do organismo favorecendo o aparecimento de infecção oportunista e neoplasia "de novo"⁴⁸.

A suspensão da azatioprina na vigência de tumores pós-transplante ainda não é assunto definido. Embora a nossa conduta seja a suspensão ou a diminuição acentuada da dosagem, o efeito desta conduta na evolução da neoplasia não é claro. A perda do enxerto pode ocorrer, com consequências físicas e psicológicas para o paciente¹. Em uma recente revisão deste assunto aconselha-se a suspensão da azatioprina⁴¹.

PREDNISONA

A prednisona é o corticosteróide mais usado em nosso meio nos esquemas a longo prazo, embora a prednisolona também seja usada. Neste artigo referiremos basicamente a ela. A dexame-

tasona não é uma droga habitualmente usada e parece ter um menor efeito imunossupressor¹.

Há uma grande variação entre os pacientes em relação à absorção e à metabolização dos esteróides sintéticos. A meia-vida da prednisona varia entre 12 e 36 horas. A função renal rebaixada aumenta a vida na droga e o nível baixo de albumina sérica aumenta os efeitos da mesma.

A dose de prednisona a longo tempo pós-transplante deve ser a mínima possível. Infelizmente não existem métodos para determinar a dose ideal. Tentativas complexas com difícil utilização na prática médica têm tentado separar os pacientes transplantados quanto à intensidade da imunossupressão e modular as doses dos imunossupressores⁶³.

A dose de manutenção de prednisona deve ser sempre igual ou inferior a 0,2-0,15mg/kg/dia administrada em uma dose única logo após o despertar do paciente.

Não utilizamos prednisona em dias alternados, já que uma porcentagem de pacientes pode apresentar rejeição com este esquema e perder o enxerto³.

A suspensão da prednisona em pacientes com o esquema clássico pode ser feita após o primeiro ano de transplante, com certa segurança, em paciente HLA idênticos aos seus doadores que nunca tiveram rejeição no passado.

Em nosso centro reduzimos a dose de prednisona semanalmente até atingir 0,15mg/kg/dia no final do terceiro mês pós-transplante. Esta redução pode ser feita desde que alguns cuidados sejam tomados: 1. observar se o paciente está recebendo dose eficiente de azatioprina, pelo menos 2mg/kg/dia; e 2. fazer controles semanais dos níveis de creatinina sérica com o objetivo de surpreender eventuais crises de rejeições que são, na sua grande maioria, oligosintomáticas, apresentando-se somente pelo aumento da creatinina sérica e proteinúria⁵.

A dose de prednisona deve ser aumentada quando se usa concomitantemente drogas que aumentam a catabolização hepática, tais como a rifampicina e o fenobarbital¹.

Na vigência de processo infeccioso agudo a dose de prednisona não deve ser diminuída, devendo até ser pouco aumentada, devido à depleção crônica das adrenais.

Embora os efeitos colaterais dos corticosteróides sejam muitos e bastante conhecidos, a manutenção de doses baixas deste esteróide tem diminuído a sua frequência.

A osteoporose é a mais séria manifestação óssea dos corticosteróides. É nossa experiência que a necrose asséptica tem mais relação com

o número de pulsos de metilprednisolona do que com a dosagem diária de prednisona. Alguns pacientes, especialmente os mais idosos, têm uma alteração muscular evidenciada por atrofia e fraqueza muscular intensas.

Na dose de manutenção, não se observa maior incidência de úlcera péptica ou pancreatite.

Em relação ao sistema ocular, a catarata posterior subcapsular é uma ocorrência muito frequente. Mais raramente se observa glaucoma.

A função gonadal feminina não é afetada com a dose de manutenção de prednisona, já que a ocorrência de gestações não prevenidas após transplante é significativa e a regularização dos ciclos menstruais frequente⁶.

O aumento do apetite induzido pelos corticóides, associado a um defeito no metabolismo dos lipídeos, pode levar à obesidade e a deslipidemias¹⁷. *Diabetes mellitus* pode ocorrer mesmo em pacientes com dose reduzida de prednisona²⁴.

A dose de manutenção de prednisona pode ter pequena participação na fisiopatologia da hipertensão arterial sistêmica, muito comum no paciente transplantado⁴⁸.

Alguns pacientes, principalmente do sexo feminino e os idosos, podem apresentar uma alteração da pele e subcutâneo com hematomas e erosões da pele a mínimos traumas.

CICLOSPORINA A

A ciclosporina A foi descoberta em 1972 quando pesquisadores da Sandoz® procuravam agentes com propriedades antimicrobianas.

A ciclosporina A bloqueia os mecanismos, celular e humoral, que participam na rejeição interferindo com a ativação linfocitária.

A absorção e a metabolização da ciclosporina A é muito variável dependendo do grupo de pacientes em que é utilizada. Por exemplo, crianças e diabéticas necessitam maior dose da droga, às vezes até o dobro da usada em adultos não diabéticos, enquanto pacientes idosos e hepatopatas necessitam de dose reduzida. Os hepatopatas, em particular, frequentemente atingem níveis sanguíneos considerados eficientes com apenas 1mg/kg/dia, uma dose quatro a cinco vezes menor que aquela usada na manutenção de adultos não hepatopatas.

Em nosso centro a dosagem administrada de ciclosporina A é acertada para obter-se o nível considerado terapêutico: 300 e 500ng/mL para o método de radioimunoensaio policlonal não específico, e 100 a 150mg/mL para o método monoclonal específico (ambos dosados em sangue total, 11 a 12 horas após a última dose "through levels"). Em termos práticos, inicia-

mos com uma dose de 8mg/kg/dia e progressivamente diminuimos de acordo com os resultados das respectivas dosagens sangüíneas da droga. Conseqüentemente à diminuição do metabolismo hepático chega-se a uma dose de manutenção ao redor de 3,5 a 5mg/kg/dia para manter-se o mesmo nível considerado terapêutico inicial, ao final de um a dois meses. Após atingir-se esta dose de manutenção e o equilíbrio dos níveis sangüíneos, as determinações de ciclosporina A no sangue podem ser espaçadas para cada retorno do paciente.

Em nossa experiência, no primeiro mês pós-transplante é muito importante manter-se o nível sangüíneo da ciclosporina A acima de 300ng/mL. Em um grupo de pacientes estudados por nós, nos quais os níveis de ciclosporina A sangüíneos foram conservados nesta faixa, imediatamente após o transplante, somente 20% deles apresentaram rejeição nesse período em contraposição aos pacientes com níveis menores que 300ng/mL, nos quais 80% deles apresentaram pelo menos um episódio de rejeição ($P < 0,05$). A elevação destes níveis de 300 para 400ng/mL não contribuiu para reduzir os episódios de rejeição.

Com níveis de ciclosporina A dosados pelo método monoclonal específico verificamos que, dos pacientes que apresentaram rejeição aguda no primeiro mês, 71,4% deles tinham nível de ciclosporina A inferior a 100ng/mL e dos casos sem rejeição somente 13,3% deles tinham esse nível sangüíneo de ciclosporina A. Portanto, para o método monoclonal específico e considerando um número reduzido de análises, o nível sangüíneo total considerado terapêutico nas fases iniciais do transplante está em torno de 100 a 200ng/mL, e a manutenção a longo prazo procurando manter estes mesmos níveis acima e próximos de 100ng/mL.

É importante observar que certas drogas aumentam o nível sangüíneo da ciclosporina A como o cetoconazol, eritromicina, metilprednisolona, bloqueadores dos canais de cálcio, contraceptivos orais, grandes ingestões alcoólicas, anticoagulantes, cimetidina, ranitidina e outros^{5, 7, 21, 53}. Outras drogas diminuem o nível sangüíneo de ciclosporina A como os anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, ácido valpróico) e a rifampicina.

Efeitos colaterais da ciclosporina A

Vários são os efeitos colaterais desta droga, mas dois são de fundamental importância pelos seus efeitos deletérios sobre a função do enxerto e a sobrevida do paciente: a nefrotoxicidade e a hipertensão arterial sistêmica. A hipertricose tam-

bém chama a atenção do clínico pelo seus efeitos cosméticos desagradáveis, principalmente nas mulheres e nas crianças. Outros efeitos colaterais observados são hepatotoxicidade, tremores, hiperplasia gengival, hiperglicemia, hipopotassemia^{21, 27, 53}.

A nefrotoxicidade da ciclosporina A é o efeito colateral mais importante e necessita ser muito bem avaliado. A manifestação clínica da nefrotoxicidade crônica da ciclosporina A traduz-se pelo aumento da creatinina sérica, hipertensão arterial e edema.

O quadro histológico caracteriza-se por uma arteriopatía acometendo arteríolas e pequenas artérias do córtex renal. Embora as alterações vasculares da rejeição crônica acometam artérias interlobares e arqueadas, a diferenciação entre ambas nem sempre é possível^{39, 56}. Outro quadro histológico característico da nefrotoxicidade crônica é a fibrose intersticial "em faixa" acompanhada de atrofia tubular. Frequentemente esta lesão está associada à lesão arteriolar⁵⁶.

Uma outra manifestação da nefrotoxicidade da ciclosporina A é a microangiopatía trombótica incomumente observada e possivelmente relacionada ao bloqueio da ação da prostaciclina do endotélio vascular⁶⁵.

A nefrotoxicidade deve ser sempre considerada em caso de diminuição da função renal a longo prazo pós-transplante. A elevação da creatinina sérica associada a níveis sangüíneos elevados da ciclosporina A e níveis de hemoglobina discrepantemente elevados para o nível de função renal sugerem toxicidade da ciclosporina A. Outros dados importantes são a concomitância de outros efeitos colaterais como hepatopatía, hipertensão arterial e hiperuricemia.

Nos últimos anos, um número crescente de gestações com sucesso tem sido relatado em pacientes transplantados recebendo ciclosporina A². Não tem ocorrido, nos relatos de literatura, interferência da ciclosporina A na evolução da gestação ou no produto do conceito. Contudo, os níveis sangüíneos da ciclosporina A diminuem significativamente, principalmente no terceiro trimestre da gestação. Tal fato decorre de uma maior metabolização da droga pelo fígado do feto².

A ciclosporina A pode ser empregada de várias maneiras na imunossupressão a longo tempo pós-transplante renal: isolada, associada à prednisona, à prednisona e azatioprina e somente à azatioprina.

Monoterapia com ciclosporina A

Não utilizamos, em nosso centro, ciclosporina A isoladamente, muito embora muitos centros

o façam^{50, 52}. A ciclosporina A pode também ser utilizada isoladamente após uma associação inicial com corticosteróides³⁵.

Os resultados a longo prazo não são animadores, embora cerca de 50% dos pacientes possam ser mantidos somente com a ciclosporina A. O fato de não se conhecer previamente quais pacientes conseguirão manter-se sob monoterapia com ciclosporina A cria um prejuízo considerável para o enxerto, com tal esquema, nos restantes 50% que não suportam a monoterapia. Em nossa opinião este não é um risco tolerável.

ESQUEMA DUPLO: CICLOSPORINA A ASSOCIADA À PREDNISONA

Este esquema utilizado desde o aparecimento da ciclosporina A ainda é amplamente empregado.

A dose da ciclosporina A preconizada para manutenção é entre 4 e 5mg/kg/dia, procurando-se manter nível sanguíneo entre 300 e 400ng/mL (policlonal) ou 100 e 150ng/mL (monoclonal). A dose de manutenção da prednisona é aquela recomendada para o esquema clássico (ao redor de 0,15mg/kg/dia).

Utilizamos este esquema em pacientes que não toleram a azatioprina, como aqueles portadores de hepatopatia crônica ou pancitopênicos por depleção medular óssea. Além disso, o utilizamos em pacientes hepatopatas, como será discutido adiante.

ESQUEMA TRÍPLICE

O uso concomitante das três drogas, prednisona, azatioprina e ciclosporina A, foi introduzido há poucos anos e hoje se encontra em amplo uso.

A dose de manutenção de azatioprina está entre 1,5 e 2mg/kg/dia, a de prednisona é sempre inferior a 0,20mg/kg/dia e a de ciclosporina A entre 4 e 6mg/kg/dia, procurando manter os mesmos níveis sanguíneos de ciclosporina A descritos para o esquema duplo.

A real vantagem do esquema tríplice a longo prazo sobre o esquema duplo (azatioprina/prednisona) ainda não foi demonstrada. Em nossa experiência não há diferença em relação à incidência e à gravidade das crises de rejeição e também na sobrevida do enxerto e do paciente com estes dois esquemas²¹. Esta também é a opinião de outros autores^{26, 40, 42}.

Existe uma grande indefinição sobre o tempo em que se deve empregar a ciclosporina A, quer no esquema tríplice quer no esquema duplo, antes de suspendê-la, mantendo então a imunossupressão sob azatioprina/prednisona. Tal conduta, na prática médica, é chamada de conversão.

Parece existir uma tendência na literatura em que a conversão é realizada entre os meses 9º e 12º pós-transplante, embora existam alguns grupos que utilizem a ciclosporina A ininterruptamente^{50, 52}.

Possivelmente, o uso permanente de ciclosporina A seria reservado para os casos de retransplante com perda imunológica do primeiro transplante, nos casos de pacientes hipersensibilizados, naqueles que apresentam crises de rejeição frequentes e graves na fase inicial do transplante e naqueles que não toleram doses adequadas de azatioprina ou prednisona. Atualmente está em curso, em nosso País, um estudo multicêntrico para responder tais questões.

Para realizar a conversão naqueles pacientes que estão em esquema duplo (ciclosporina A/prednisona), introduzimos a azatioprina na dose de 2,5mg/kg/dia e dobramos a dose de prednisona. Após 10 a 15 dias retiramos a ciclosporina A. Nos pacientes já em esquema tríplice, a dose da prednisona é também dobrada e em 10 a 15 dias a ciclosporina A é suspensa. Após o primeiro mês de conversão a dose de prednisona retorna aos mesmos níveis pré-conversão.

Durante a conversão um controle mais frequente do paciente é muito importante para surpreender-se, com precocidade, eventuais crises de rejeição. Costumamos fazer controle a cada semana, no primeiro mês e depois a cada 15 dias até o terceiro mês após a conversão.

Em aproximadamente 100 pacientes "convertidos", por nós, a incidência de crises de rejeição pós-conversão foi de 20% e nenhum enxerto foi perdido por este motivo. As crises foram revertidas após pulsoterapia com metilprednisolona. Em apenas um caso foi necessária a reintrodução da ciclosporina A para controlar a rejeição.

A literatura cita percentuais diversos de perda de enxerto após a conversão^{35, 47, 49, 62}.

CICLOSPORINA A EM SUBSTITUIÇÃO DA AZATIOPRINA EM PACIENTES COM HEPATOPATIAS

O aparecimento de hepatopatia após o transplante renal é um problema importante em nosso meio^{22, 23}.

Estes pacientes podem apresentar a hepatopatia previamente ao transplante ou podem adquiri-la posteriormente. O agente etiológico mais importante, em nosso meio, é o vírus da hepatopatia B, seguido do vírus não-A não-B, provavelmente vírus C, recentemente descrito⁶⁴. O papel da azatioprina na gênese da hepatopatia pós-transplante é pequeno, como já comentado acima.

A doença hepática crônica é, atualmente, uma das principais causas de morbidade/mortalidade em pacientes com longo tempo de transplante renal. Pacientes com este problema toleram muito mal o uso de azatioprina e a diminuição da dose ou mesmo a suspensão dela pode acarretar perda da função renal por rejeição crônica.

Temos manuseado este problema com a substituição da azatioprina pela ciclosporina A, quer seja na fase imediata pós-transplante (quando o paciente já foi transplantado com hepatopatia), quer na ocasião do surgimento da doença hepática em qualquer fase após o transplante.

Os resultados iniciais são bastante promissores. Existe na literatura uma única referência sobre o assunto, com resultados semelhantes aos nossos⁵⁴.

Nos 20 casos em que esta tática imunossupressora foi utilizada verificamos que houve diminuição das enzimas hepáticas (fosfatase alcalina, gamaglutamiltransferase— γ -GT, transaminases) e dos níveis de bilirrubinas em cerca de 75% dos casos, quando os resultados foram avaliados seis meses após a substituição da azatioprina pela ciclosporina A.

Nos pacientes que já apresentavam hepatopatia mais grave (exemplo: cirrose hepática) e naqueles em que os níveis sangüíneos da ciclosporina A eram muito elevados não houve resposta à conversão. Piora dos parâmetros laboratoriais acima descritos foi observada em cerca de 11% dos casos, após a remoção de azatioprina e introdução de ciclosporina A.

Um fato observado no manuseio destes pacientes foi a pequena dose de ciclosporina A necessária para manter níveis sangüíneos adequados. Nos pacientes com hepatopatia mantidos sob azatioprina/prednisona iniciamos a conversão para ciclosporina/prednisona, suspendendo a azatioprina e introduzindo ciclosporina A em uma dose de 2mg/kg/dia, realizando as determinações dos níveis sangüíneos de ciclosporina A a cada sete ou 15 dias para adequação da dose por via oral. Esta dose foi, em geral, suficiente para a manutenção dos níveis desejados.

Neste grupo de pacientes observamos alguns efeitos colaterais da ciclosporina A, tais como hipertensão arterial e aumento dos níveis séricos de creatinina, os quais foram contornáveis, diminuindo os níveis sangüíneos de ciclosporina A.

IMUNOSSUPRESSÃO CRÔNICA EM RECEPTORES PEDIÁTRICOS

O transplante renal representa a melhor terapêutica para pacientes com insuficiência renal crônica (IRC), particularmente em crianças. O gru-

po pediátrico em diálise apresenta inúmeros problemas psicológicos e sociais, grandes dificuldades dialíticas e tem seu crescimento prejudicado durante esta fase.

Até recentemente, muitos grupos consideravam o transplante renal em crianças um ato de alto risco imunológico e cirúrgico, inclusive questionando-se a feitura deles^{43, 44, 46}. Outros discordavam desta opinião mostrando que a sobrevida dos enxertos no grupo pediátrico não era diferente da do grupo de adultos²⁵.

Mesmo assim, os resultados obtidos com transplante renal abaixo dos 5 anos (mais precisamente abaixo de 12kg) continuam desestimulantes, em alguns grupos, devido a problemas cirúrgicos e imunológicos³⁰.

É nossa experiência e também de outros que, nesta idade e peso, a utilização de doadores vivos relacionados, quase sempre disponíveis nestes casos, facilita o sucesso destes transplantes com resultados muito superiores aos obtidos com a diálise, seja em sobrevida, em crescimento, número de internações etc.^{37, 38, 55}.

Com o advento da ciclosporina A houve uma retomada do transplante renal no grupo pediátrico em todo o mundo.

A sobrevida dos enxertos renais em crianças alcançou grande sucesso e, atualmente, está ao redor de 82 e 91% no primeiro ano, quando se utiliza doadores cadáveres ou vivos relacionados, respectivamente⁵⁹. A recidiva das doenças que acometeram os rins primitivos, no entanto, não teve diminuição após a utilização desta droga pelo menos no que concerne à glomeruloesclerose focal e segmentar, a glomerulopatia mais freqüente no grupo pediátrico em diálise⁶⁰.

Existe grande polêmica sobre o melhor esquema de imunossupressão que deva ser cronicamente administrado a estes receptores pediátricos.

As três drogas hoje disponíveis para imunossupressão crônicas são: corticosteróides, azatioprina e ciclosporina A. Podem ser usadas em qualquer associação ou isoladamente, como no caso da monoterapia com ciclosporina A. Em relação à imunossupressão, parece somente não haver dúvidas quanto à vantagem da utilização da ciclosporina A em qualquer dos esquemas possíveis, quando os receptores são crianças¹⁴. Por exemplo, MacDonell e cols. compararam o resultado da sobrevida de primeiros enxertos renais no primeiro e segundo ano em crianças que receberam a associação azatioprina/prednisona e naquelas que receberam azatioprina/prednisona/ciclosporina A. Os resultados obtidos nas sobrevidas do paciente e enxerto, no primeiro e segundo ano, foram 100 e 94% *versus* 75 e 60%, respectivamente³⁴.

Com o sucesso conseguido na última década sobre as perdas imunológicas, outro fator salientou-se quando se acompanha a longo prazo as crianças com transplante renal: o crescimento linear destas crianças. Mesmo com função renal excelente, e sem outras intercorrências, o crescimento após o transplante, embora melhor que durante a fase dialítica, é muito ruim e raramente se observa recuperação do déficit estatural adquirido durante a fase de uremia e diálise^{11, 45}.

As crianças transplantadas, com boa função renal, quando atingem a idade adulta encontram-se em geral dois desvios-padrão para altura (SDS = standard deviation score) abaixo da estatura média para a idade⁴³.

A causa mais provável do bloqueio do crescimento é fruto da ação dos corticosteróides, usados em quase todos os esquemas crônicos de imunossupressão. Estas drogas, além disso, são responsáveis pela aparência característica dos transplantados renais, que representa mais uma dificuldade na complacência a esta droga, particularmente em adolescentes¹⁴.

A prednisona em doses elevadas ($> 7,0 \pm 3,0 \text{mg/m}^2/\text{dia}$) bloqueia a secreção espontânea noturna do hormônio de crescimento (GH). Este bloqueio desaparece em doses menores¹¹. Nestas crianças, os testes de estímulo de GH, como a hipoglicemia induzida por insulina ou ministração de L-Dopa, são normais (pico de GH $> 7 \text{ng/mL}$), mesmo nesta dose elevada de prednisona^{11, 28}. A suspensão da prednisona, mesmo em doses elevadas ($> 7 \text{mg/m}^2/\text{dia}$), também não altera os níveis basais de somatomedina C¹².

Em doses menores (entre 3 e $4 \text{mg/m}^2/\text{dia}$), a prednisona não altera a secreção espontânea de GH, nem tampouco a geração de somatomedina C (insulin-like growth factor¹²).

Nestas doses, o principal bloqueio dos corticosteróides ao crescimento está relacionado à sua capacidade de diminuir a atividade periférica da somatomedina C⁶¹.

Com estes dados, pode-se deduzir e constatar¹⁴ que os esquemas de imunossupressão utilizando corticosteróides mesmo em baixas doses e em dias alternados, embora com reconhecido sucesso imunológico, prejudicam o crescimento das crianças transplantadas.

Em crianças pré-púberes recebendo prednisona diária em baixas doses ou em dias alternados, a recuperação do crescimento é de somente $+ 0,5$ e $+ 0,38$ desvios-padrão de altura (SDS)/ano, respectivamente^{9, 20, 28, 59}.

Recentemente, os autores têm voltado seu interesse para os esquemas de imunossupressão sem corticosteróides, como a monoterapia com

ciclosporina A. Nestes trabalhos iniciais, a ciclosporina A parecia ter uma qualidade de não necessitar a associação com prednisona ("steroid-sparing effect") e poder ser usada isoladamente^{4, 15, 58}.

Sob este esquema, as crianças recuperaram $0,53 + 0,39$ SDS no primeiro ano após o transplante e $0,36 + 0,25$ SDS nos anos subsequentes. O protocolo de imunossupressão na monoterapia com ciclosporina A consiste em geral da associação ciclosporina A/prednisona com suspensão da prednisona após o terceiro mês⁵⁷, embora em alguns centros a monoterapia ocorra desde o início com incrível sucesso²⁹.

Embora a sobrevida dos enxertos sob monoterapia com ciclosporina A nas crianças que conseguem permanecer sem corticosteróides seja a mesma que na associação ciclosporina A/prednisona^{5, 18}, é evidente que o grupo sob monoterapia consiste em receptores selecionados (provavelmente "low-responders"), portanto um grupo privilegiado.

Na verdade, apenas 40% das crianças transplantadas conseguem manter-se sob monoterapia com ciclosporina A sem rejeição, nos estudos realizados^{13, 18, 36, 59}. As crises de rejeição são freqüentes e não é possível prever quais receptores serão capazes de permanecer sob monoterapia e quais não. Por exemplo, no estudo de Margreiter e cols. não foi possível distinguir-se este subgrupo de crianças baseados em critérios imunológicos como a tipagem HLA ou a presença de sensibilização prévia contrapainel³⁶. Portanto, em torno de 60% das crianças correm o risco de ter problemas sérios com a retirada do corticosteróide, o que obviamente não é um risco razoável.

A terapia tríplice (com baixas doses das três drogas) foi a alternativa seguinte no grupo pediátrico.

O sucesso com tal esquema gira em torno de 90% de sobrevida do enxerto no primeiro ano, quando se utiliza doador vivo relacionado³⁴, e 80% quando se usa o doador cadáver¹³.

No entanto, mesmo com doses menores de corticosteróides ou em dias alternados, a recuperação do crescimento é ruim. Neste protocolo de imunossupressão as crianças recuperam somente em torno de $0,38 \pm 0,23$ SDS da altura/ano, no primeiro ano, e $0,5 \pm 0,28$ SDS da altura/ano, no segundo²⁸.

A associação da ciclosporina A à azatioprina então pareceu óbvia⁷. Estas duas drogas têm sítios de ação diversos e seu sinergismo já era extensamente conhecido dos esquemas com três drogas. Além disso, a adição de azatioprina à ciclosporina A melhora a sobrevida dos enxertos e previne o aparecimento de segundas

crises de rejeição em pacientes com monoterapia com ciclosporina A¹⁹.

Nós temos utilizado, no grupo pediátrico, um esquema de imunossupressão com as três drogas com a retirada dos corticosteróides lentamente (aproximadamente 30 a 45 dias) após o terceiro ou quarto mês do transplante.

O esquema de manutenção consiste em azatioprina, na dose de 2 a 3mg/kg/dia e ciclosporina A em dose suficiente para manter um nível sanguíneo total de 300-400ng/mL (Sandoz-Kit policlonal não específico) e 100 a 150ng/mL (monoclonal específico).

Num estudo recente, substituímos o esquema azatioprina/prednisona que as crianças vinham recebendo por azatioprina/ciclosporina A para estudarmos o crescimento e possíveis alterações na função renal¹². Ao redor de 70% das crianças conseguem manter-se sob este esquema, a longo prazo, sem prejuízo do seu enxerto. As demais 30% apresentam crises de rejeição durante a suspensão de prednisona e por esse motivo devem ser seguidas duas vezes por semana, ou apresentam toxicidade crônica à ciclosporina A que indica o retorno para azatioprina/prednisona. Em nossa casuística, 15% das crianças perderam o enxerto a longo prazo (18 e 24 meses) e em pelo menos uma delas esta perda foi atribuída à nefrotoxicidade crônica da ciclosporina.

No entanto, os resultados foram animadores. As crianças perdem a face "cushingóide" e diminuem o seu peso após a suspensão de prednisona. A hiperplasia gengival ocorre em praticamente todos, sem que necessite qualquer atitude adicional além da intensificação da escovação e higiene orais. Hipertensão arterial sistêmica ocorre em 30% destas crianças, à semelhança de qualquer outro esquema com ciclosporina A.

A recuperação do crescimento é notável. Em nosso grupo, as crianças recuperaram 1,0 SDS da altura em um ano e esta recuperação ocorreu mesmo em algumas crianças púberes.

Infelizmente, como em outros esquemas de imunossupressão crônica, não é possível identificar antecipadamente quais crianças serão prejudicadas quando da remoção dos corticosteróides e quais delas serão beneficiadas com a sua retirada. No entanto, pela experiência que agora já atinge 23 crianças sob este esquema, consideramos os seguintes parâmetros para modular a imunossupressão e o crescimento: 1. as crianças que sofreram diversas crises de rejeição no início do seu transplante ou rejeições graves que necessitaram o uso de globulina antilinfocitária ou anticorpo monoclonal representam um grupo de risco para remoção da predniso-

na; 2. a prednisona deve somente ser retirada após o sexto mês de seguimento, desde que a velocidade do crescimento ("height velocity") esteja baixa; 3. se os níveis de fosfatase alcalina sérica mantiverem-se baixos, para crianças, a dose de prednisona está demasiado elevada.

RESUMO

Em resumo, dos vários esquemas de imunossupressão crônica disponíveis atualmente para a manutenção do receptor pediátrico o esquema tríplice com suspensão dos corticosteróides, quando indicado, parece ser o melhor. Os cuidados na identificação rápida dos episódios de rejeição e seu rápido tratamento permitem conhecer quais crianças são corticod dependentes. Nestes, a prednisona deve ser reinstituída e a utilização de hormônio de crescimento monoclonal, em doses elevadas⁵⁹, poderá ter um papel importante na recuperação do crescimento neste subgrupo de pacientes. No entanto, os resultados iniciais em crianças transplantadas, diferentemente das urêmicas, não parecem animadores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BENNET, W. J. & NORMAN, D. J. — Maintenance immunosuppression: azathioprin and glicocorticoids. In Millford, E.; Brenner, B. M. & Stein, H. H. (eds.). *Renal Transplantation*. New York, Churchill Livingstone, 1989, p. 97.
2. BIESENBACH, G.; ZAZGORNIAK, J.; KAISER, W.; STÖGER, H.; DERFLER, K.; BALCKE, P. & HAUSER, C. — Cyclosporin requirement during pregnancy in renal transplant recipients. *Nephron Dial. Transplant.*, 4:667-669, 1989.
3. BREITENFIELD, R. V.; HERBERT, L. A.; LEMANN Jr., J.; PIERING, W. F.; KAUFFMAN, H. M.; SAMPSON, D.; KALBFLEISCH, J. & BERES, J. A. — Stability of renal corticosteroid therapy. *JAMA*, 244:151-156, 1980.
4. Canadian Multicenter Transplant Study Group: a randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 309:809-815, 1983.
5. CHOCAIR, P. R.; GALVÃO, M. M.; SOARES, D. C.; IANHEZ, L. E. & SABBAGA, E. — Rejeição renal tardia: influência do desequilíbrio nas doses de prednisona e azatioprina. *Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. São Paulo*, 33:243-247, 1978.
6. CHOCAIR, P. R.; IANHEZ, L. E.; PAULA, F. J.; SABBAGA, E. & ARAP, S. — Gravidez em pacientes com transplante renal. *AMB*, 35:49-52, 1989.
7. CLARK, A. G.; RIGDEN, S. P.; WELSH, K. I.; BEWICK, M.; KOFFMAN, G.; HAYCOCK, G. B. & CHANTLER, C. — Renal transplantation in children using cyclosporin A and azathioprine. *Transplant. Proc.*, 21(1 Pt. 2):1685-1686, 1989.
8. COCKBURN, I. T. R. & KRUPP, P. — An appraisal of drug interactions with Sandimmun. *Transplant. Proc.*, 21:3845-3850, 1989.

9. CONLEY, S. B.; PORTMAN, R. J.; LEMIRE, J. M.; VAN BUREN, C. T.; LEWIS, R. & KAHAN, B. D. — Five years experience with cyclosporine in children. *Transplant. Proc.*, 20(Suppl. 3):280-284, 1988.
10. D'APICE, A. J. F. — Non specific immunosuppression: azathioprine and Stevids in kidney transplantation. In Morris, P. J.(ed.). *Principles and Practice*. London, Grune & Stratton, 1984, p. 239.
11. DAVID-NETO, E.; VILARES, S.; IANHEZ, L. E.; SABBAGA, E. & ARAP, S. — CsA/AZA for Renal Transplants in Growing Children. XXVI Eur. Dial. Transplant. Assoc., Goteborg, 1989, p. 121 (abstract).
12. DAVID-NETO, E.; VILARES, S.; IANHEZ, L. E.; SABBAGA, E.; ARAP, S. & WAJCHENBERG, B. L. — Conversion from AZA/PRED to AZA/CsA promotes catch-up growth in pediatric renal recipients. *Clin. Transplant.*, 4:229-234, 1990.
13. DE VECCHI, A.; TARANTINO, A.; RIVOLTA, E.; EGIDI, F. & PONTICELLI, C. — Need for steroids in cyclosporin-treated cadaveric renal transplant recipients. *Transplant. Proc.*, 18:999-1001, 1986.
14. ETTENGER, R. B.; ROSENTHAL, J. T.; MARIK, J.; MALEKZADEH, M.; GRIMM, P. C.; KAMIL, E. S.; SALUSKY, I. B. & FINE, R. N. — Cadaver renal transplantation in children: results with long-term cyclosporin immunosuppression. *Clin. Transplant.*, 4:329-336, 1990.
15. European Multicenter Trial — Cyclosporin A as sole immunosuppressive agent in recipients of kidney allografts from cadaver donors. *Lancet*, 2:57-60, 1982.
16. FARGE, D.; PARFREY, P. S.; FORBES, R. D. C.; DANDAVINO, R. & GUTTMANN, R. D. — Reduction of azathioprine in renal transplant patients with chronic hepatitis. *Transplantation*, 41:55-59, 1986.
17. FONSECA, J. A.; IANHEZ, L. E.; CHOCAIR, P. & SABBAGA, E. — A ocorrência de diabetes mellitus pós-transplante renal. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, 24:115-121, 1980.
18. HODSON, E. M.; KNIGHT, J. F.; SHEIL, A. G. & ROY, L. P. — Cyclosporin A as sole immunosuppressive agent for renal transplantation in children: effect on catch-up growth. *Transplant. Proc.*, 21(1 Pt. 2):1687-1692, 1989.
19. HOURMANT, M.; TANPIN, J. L.; LEYMERIGIE, F. K.; CANTAROVICH, D. & SOULILLON, J. P. — Does the Addition of Azathioprine to Cyclosporin A Monotherapy After a First Rejection Prevent a Second Episode in Kidney Transplanted Patients? XII Int. Congr. Transplant Soc., Sydney, 1988, p. 311 (abstract).
20. HOYER, P. F.; OFFNER, G.; OEMAR, B. S.; BRODEHL, J.; RINGE, B. & PICHLMAYR, R. — Four years experience with cyclosporin A in pediatric kidney transplantation. *Transplant. Proc.*, 20(Suppl. 3):274-279, 1988.
21. IANHEZ, L. E.; CHOCAIR, P. R.; FONSECA, J. A.; AZEVEDO, L. S.; PAULA, F. J.; DAVID-NETO, E.; CASTRO, M. C. R.; ARAP, S. & SABBAGA, E. — CsA: experiência da Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. *AMB*, in press.
22. IANHEZ, L. E.; CUELAR, M. K. S.; LEAF, L.; SALDANHA, L. B.; ROMÃO Jr., J. E. & SABBAGA, E. — Prognóstico hepático em pacientes transplantados com AgHBs positivo pré-transplante. *Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. São Paulo*, 40:53-57, 1985.
23. IANHEZ, L. E.; CUELAR, M. K. S.; SALDANHA, L. B. & SABBAGA, E. — Hepatopatia com AgHBs negativo após-transplante. *Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. São Paulo*, 40:161-165, 1985.
24. IANHEZ, L. E.; FONSECA, J.A.; CRUZ, O. & SABBAGA, E. — Alterações do metabolismo lipídico em pacientes com alotransplante renal. *Arq. Bras. Cardiol.*, 34:35-39, 1980.
25. ILDSTAD, S. T.; TOLLERUD, D.J.; NOSEWORTHY, J.; RYCKMAN, F.; SHELDON, C. A.; McENERY, P. T. & MARTIN, L. W. — Renal transplantation in pediatric recipients. *Transplant. Proc.*, 21(1 Pt. 2):1936-1937, 1989.
26. JONES, R. M.; MURIE, J. A.; ALLEN, R. D.; TING, A. & MORRIS, P. J. — Triple therapy in cadaver renal transplantation. *Br. J. Surg.*, 75:4-8, 1988.
27. KAHAN, B. D. — Drug therapy: cyclosporine. *N. Engl. J. Med.*, 321:1725-1738, 1989.
28. KAWAGUCHI, H.; KOMATSU, Y.; HATTORI, M.; NAGATA, M.; ITO, K.; TAKAHASHI, K.; TERAOKA, S.; TOMA, H. & OTA, K. — Somatic growth and renal function in pediatric renal transplantation with alternateday steroid immunosuppression using cyclosporine (CsA) in Japan. *Transplant. Proc.*, 21(1 Pt. 2):1698-1700, 1989.
29. KLARE, B.; STROM, T.; HAHN, H.; ENGELSBERGER, I.; MENSEL, E.; ILNER, W.; ABRENDROTH, D. & LAND, W. — Remarkable Long Term Prognosis and Excellent Growth in Kidney Transplanted Children on CsA Monotherapy. XIII Int. Congr. Transplant. Soc., S. Francisco, USA, 1990, p. 264 (abstract).
30. KOFFMAN, C. G.; RIGDEN, S. P.; BEWICK, M.; CHANTLER, C. & HAYCOCK, G. B. — Renal transplantation in children less than five years of age. *Transplant. Proc.*, 21(1 Pt. 2):2001-2002, 1989.
31. LEE, H. M.; MENDEZ-PICON, G. & POSNER, M. P. — The status of rehabilitation, morbidity and mortality of long-term survivors of pediatric kidney transplants. *Transplant. Proc.*, 21(1 Pt. 2):1989-1991, 1989.
32. LIAÑO, F.; MORENO, A.; MATESANZ, R.; TERUEL, J. L.; REDONDO, C.; GARCÍA-MARTÍN, F.; ORTE, L. & ORTUÑO, J. — Veno-occlusive hepatic disease of the liver in renal transplantation: is azathioprine the cause? *Nephron*, 51:509-516, 1989.
33. LOISEAU, D.; DEGOS, F.; DEGOTT, C.; CARNOT, F. & KREIS, H. — Cholestasis after azathioprine administration in renal transplant recipients: report of 7 cases. *Clin. Transplant.*, 1:88-94, 1987.
34. MacDONELL Jr., R. C.; JOHNSON, K.; RICHIE, R.; NYLANDER, W.; McMAHON, Y.; NIBLACK, G.; GREEN, W.; MORRISSEY, J. & YNARES, C. — Pediatric renal transplantation results are improved with triple drug therapy with cyclosporine, azathioprine, and prednisone. *Transplant. Proc.*, 21(1 Pt. 2):1701-1704, 1989.
35. MAIORCA, R.; CRISTINELLI, L.; BRUNORI, G.; SETTI, G.; SALERNI, B.; De NOBILI, U. & MITTEMPEGHIER, F. — Prospective controlled trial of steroid withdrawal after six months in renal transplant patients treated with cyclosporine. *Transplant. Proc.*, 20(Suppl. 3):121-125, 1988.
36. MARGREITER, R.; BÖSMÜLLER, C.; SPIELBERGER, M.; SCHMID, T. & KÖNIGSRÄINER, A. — Cyclosporine (Cy) monotherapy after cadaveric renal transplantation. *Transplant. Proc.*, 21(1 Pt. 2):1591-1593, 1989.
37. McMAHON, Y.; MacDONELL Jr., R. C.; RICHIE, R. E.; JOHNSON, H. K.; NYLANDER, W.; YNARES,

- C.; NIBLACK, G. D.; GREEN, W. F. & MORRISSEY, J. — Is kidney transplantation in the very small child (less than 10kg) worth it? *Transplant. Proc.*, 21(1 Pt. 2):2003-2005, 1989.
38. MILLER, L. C.; BOCH, G. H.; LUM, C. T.; NAJARIAN, J. S. & MAUER, S. M. — Transplantation of the adult kidney into the very small child: long-term outcome. *J. Pediatr.*, 100:675-680, 1982.
 39. MYERS, B. D.; NEWTON, L.; BOSHKOS, C.; MACCOVIK, J. A.; FRIST, W. H.; DERBY, G. C.; PERLROTH, M. G. & SIBLEY, R. K. — Chronic injury of human renal microvessels with cyclosporine therapy. *Transplantation*, 46:694-702, 1988.
 40. OPELZ, G. — Comparisson of immunosuppressive protocols in renal transplantation: a multicenter view. *Transplant. Proc.*, 20(Suppl. 8):31-36, 1988.
 41. PENN, I. — Neoplasms in the allograft recipient in renal transplantation. In Milford, E. L.; Brenner, B. M. & Stein, H. H. (eds.). *Renal Transplantation*. New York, Churchill Livingstone, 1989, p. 181.
 42. PONTICELLI, C.; TARANTINO, A.; MONTAGNINO, G.; AROLDI, A.; BRANFI, G.; De VECCHI, A.; ZUBANI, R.; BERARDINELLI, L. & VEGETO, A. — A randomized trial comparing triple-drug and double-drug therapy in renal transplantation. *Transplantation*, 45:913-918, 1988.
 43. POTTER, D.; FEDUSKA, N.; MELZER, J.; GAROVOY, M.; HOPPER, S.; DUCA, R. & SALVATIERRA Jr., O. — Twenty years of renal transplantation in children. *Pediatrics*, 77:465-470, 1986.
 44. REINHART, J. B. — The doctor's dilemma: whether or not to recommend continuous renal dialysis or renal homotransplantation for the child with end-stage renal disease. *J. Pediatr.*, 77:505-507, 1986.
 45. RIZZONI, G.; BASSO, T. & SETARI, M. — Growth in children with chronic renal failure. *Kidney Int.*, 26:52-58, 1984.
 46. RIZZONI, G.; MALEZADEH, M. H.; PENNISI, A. J.; ETTENGER, R. B.; UITTENBOGAART, C. H. & FINE, R. N. — Renal transplantation in children less than 5 years of age. *Arch. Dis. Child.*, 55:532-536, 1980.
 47. ROCHER, L. L.; MJLFORD, E. L.; KIRKMAN, R. L.; CARPENTER, C. B.; STROM, T. B. & TILNEY, N. L. — Conversion from cyclosporine to azathioprine in renal allograft recipients. *Transplantation*, 38:669-674, 1984.
 48. SABBAGA, E. — *1.000 Transplantes Renais: Vinte Anos de Experiência*. Tese de Docência-Livre, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1987.
 49. SAGALOWSKY, A. I.; REISMAN, M. E.; DAWIDSON, I.; TOTO, R.; PETERS, P. C. & HELDERMAN, J. H. — Late cyclosporine conversion carries risk of irreversible rejection. *Transplant. Proc.*, 20(Suppl. 3):157-160, 1988.
 50. SALAMAN, J. — Cyclosporine mono-drug therapy. *Transplant. Proc.*, 20(Suppl. 3):117-120, 1988.
 51. SARTURI, P. S. — *Transfusão Específica de Sangue Fresco do Doador Vivo Não Relacionado para o Receptor de Transplante Renal*. Tese, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1985.
 52. SCHLEIBNER, S.; HILLEBRAND, G.; ILHNER, W. D.; KRUMME, D.; ROED, M. & LAND, W. — *Cyclosporin Monotherapy an Ideal Long-term Immunosuppression?* IV Congresso Eur. Soc. Organ Transplant., Barcelona, 1989, p. 13 (abstract).
 53. SCOTT, J. P. & HIGENBOTTAM, T. W. — Adverse reactions and interactions of cyclosporin. *Med. Toxicol. Adverse Drug Exp.*, 3:107-127, 1988.
 54. SCOTTZ, D.; BLANK, W.; BARWOLF, C.; HULLER, H.; MEBEWL, M. & DITSCHERLEEN, M. W. — *Conversion from Azathioprine and Prednisone in Long-term Renal Allograft Recipients*. XIII Int. Congr. Transplant. Soc., Sydney, 1988, p. 290 (abstract).
 55. SO, S. K. S.; CHANG, P. N.; NAJARIAN, J. S.; MAUER, S. M.; SIMMONS, R. L. & NEVINS, T. E. — Growth and development in infants after renal transplantation. *J. Pediatr.*, 110:343-350, 1984.
 56. TAUBE, D. H.; NEILD, G. H.; WILLIAMS, D. G.; CAMERON, J. S.; HARTLEY, B.; OGG, C. S.; RUDGE, C. J. & WELSH, K. I. — Differentiation between allograft rejection and cyclosporin nephrotoxicity in renal-transplant recipients. *Lancet*, 2:171-174, 1985.
 57. TEJANI, A.; BUTT, K. M.; KHAWAR, M. R.; HONG, J. H.; FUSI, M. & POMRANTZ, A. — Cyclosporine experience in renal transplantation in children. *Mt. Sinai J. Med. (N.Y.)*, 54:467-474, 1987.
 58. TEJANI, A.; BUTT, K. M. H.; KHAWAR, M. R.; PHADKE, K.; ADAMSON, O.; HONG, J.; FUSI, M. & TRATCHTMAN, H. — Cyclosporine experience in renal transplantation in children. *Kidney Int.*, 30(Suppl. 19):S-35-S-43, 1986.
 59. TEJANI, A.; BUTT, K. M. H.; RAJPOOT, D.; GONZALEZ, R.; BUYAN, N.; POMRANTZ, A. & SHARMA, R. — Strategies for optimizing growth in children with kidney transplants. *Transplantation*, 47:229-233, 1989.
 60. TOMLANOVICH, S.; VICENTINI, F.; AMEND, W.; BIAVA, C.; MELZER, J.; FEDUSKA, N. & SALVATIERRA, O. — Is cyclosporine effective in preventing recurrence of immune-mediated glomerular disease after renal transplantation? *Transplant. Proc.*, 20(3 Suppl. 4):285-288, 1988.
 61. UNTERMAN, T. G.; PHILLIPS, L. S.; FUSCO, A. C. & MATHESON, C. K. — Somatomedin inhibitors. *Annual Meeting American Endocrine Society*, 65:69, 1983.
 62. VERSLUIS, D. J.; WENTING, G. J.; DERKX, F. H. 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*, 44:387-389, 1987.
 63. VOLK, H. D.; REINKE, P.; FALCK, P.; STAFFA, G.; BRIEDIGKEIT, H. & von BAEHR, R. — Diagnostic value of an immune monitoring program for the clinical management of immunosuppressed patients with septic complications. *Clin. Transplant.*, 3:246-252, 1989.
 64. WEINER, A. J.; KUO, G.; BRADLEY, D. W.; BONINO, F.; SARACCO, G.; LEE, C.; ROSENBLAT, J.; CHOO, Q. L. & HOUGHTON, M. — Detection of hepatitis C viral sequences in non-A, non-B hepatitis. *Lancet*, 335:1-3, 1990.
 65. WOLFE, J. A.; McCANN, R. L. & SANFILIPPO, F. — Cyclosporine-associated microangiopathy in renal transplantation: a severe but potentially reversible form of early graft injury. *Transplantation*, 41:541-544, 1986.

USO DE OKT-3 EM REJEIÇÃO AGUDA CORTICORRESISTENTE

Carlos Stable Neto
Gentil Alves Filho
Eduardo Homsí
Odair Marson



INTRODUÇÃO

A rejeição do enxerto é a principal causa de insucesso no transplante renal. O tratamento utilizado para a reversão do primeiro episódio de rejeição, que freqüentemente ocorre no primeiro trimestre após o transplante, é a pulsoterapia com glicocorticóide, endovenosa ou oral. A maioria dos episódios de rejeição aguda — 60 a 80% — é eficazmente tratada com um curso de pulsoterapia. No entanto, os 20 a 40% restantes necessitam terapêutica adicional. Frequentemente, utiliza-se um segundo ou mesmo terceiro curso de pulsoterapia, porém os riscos deste tratamento aliados ao alto insucesso na reversão da rejeição estimularam os pesquisadores a procurar novas alternativas terapêuticas. Inicialmente, tentou-se a globulina policlonal antilinfocitária ou antitimocítica. Mais recentemente, foi introduzida a globulina monoclonal OKT-3. Esta globulina mostrou-se útil tanto no tratamento do primeiro episódio de rejeição^{6, 13} quanto naqueles episódios de rejeição resistentes aos esteróides e aos esteróides e globulinas policlonais^{4, 7, 10, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 19, 21}. Descreveremos parte da experiência obtida com a utilização deste anticorpo mormente nos episódios de rejeição esteróide resistente.

REJEIÇÃO ESTERÓIDE RESISTENTE

O conceito de rejeição esteróide resistente é estabelecido, inevitavelmente, de forma arbitrária⁴. Podemos, no entanto, considerar rejeição

aguda corticóide resistente aquela que ocorre principalmente no primeiro trimestre pós-transplante e que não responde à terapia convencional, ou seja, a pulsoterapia endovenosa ou oral. Levando em consideração o tempo, seria a ausência de resposta clínica e laboratorial da função renal dentro de uma semana após uma pulsoterapia de três a cinco dias de duração. Se acoplarmos à avaliação do enxerto renal uma biopsia por agulha nos dias subseqüentes à pulsoterapia, evitaremos rotular como rejeição esteróide resistente entidades que podem corresponder a necrose tubular aguda, rejeição humoral, etc. Por este motivo, os serviços que utilizam rotineiramente a biopsia renal para o seguimento das rejeições que não regredem certamente constatarão uma menor incidência de rejeição esteróide resistente. Outro critério de rejeição esteróide resistente considera aqueles episódios de rejeição que não respondem a mais de um curso de pulsoterapia. Na prática, a experiência mostra que o uso de mais de um curso de pulsoterapia envolve riscos relevantes para o receptor do enxerto e o uso de um segundo curso de pulsoterapia deve estar respaldado em diagnóstico histológico inequívoco de rejeição celular.

TRATAMENTO DA REJEIÇÃO CELULAR AGUDA

Os glicocorticóides em altas doses constituíram a única alternativa para o tratamento da rejeição aguda celular do aloenxerto renal até 1975. Na ausência de outra alternativa, as rejeições que

não respondiam ao tratamento esteroídico frequentemente significavam a perda do enxerto.

Amend e cols.¹, analisando o prognóstico de elevado número de pacientes receptores de rim de cadáver, tendo seus episódios de rejeição tratados apenas com pulsoterapia e que apresentaram pelo menos duas rejeições nos dois primeiros meses de transplante, encontraram sobrevida do enxerto ao final de um ano de 37, 27 e 6%, respectivamente: a) quando os episódios foram temporalmente separados entre si, ou b) quando à descontinuação da pulsoterapia houve reativação da rejeição, ou c) quando entre os dois cursos de pulsoterapia não houve melhora da função renal. Nesta mesma casuística, e usando como imunossuppressores apenas a azatioprina e a prednisona, os pacientes que não tiveram episódios de rejeição neste período apresentaram sobrevida do enxerto de 89% no primeiro ano e sobrevida de 73% nos casos em que ocorreu apenas um episódio de rejeição. Esta casuística demonstra claramente a influência dos episódios de rejeição na evolução do enxerto e mostra que, quanto mais freqüente e quanto menor o intervalo de tempo entre os episódios, tanto pior é o prognóstico. Na rejeição que não responde aos esteróides e, na ausência de outra alternativa terapêutica, praticamente todos os enxertos foram perdidos.

Os resultados precários com o uso de glicocorticóides no tratamento de um número significativo de rejeições já vinham sendo observados anteriormente. Em 1975, um grupo da Dinamarca testou uma globulina heteróloga antilinfocitária preparada em eqüinos para o tratamento da rejeição, constatando a sua eficácia². Desde então, várias globulinas heterólogas policlonais, obtidas em diferentes espécies animais — eqüina, leporídea, caprina —, mostraram-se eficazes na reversão do primeiro episódio de rejeição. Algumas destas globulinas se mostraram mais efetivas que os corticosteróides, assegurando menor recidiva de rejeições e ativas em algumas rejeições esteróides resistentes¹⁵. No entanto, alguns efeitos indesejáveis estão associados a estes agentes biológicos, quais sejam: são preparados que contêm várias proteínas estranhas à espécie humana, a maioria destas proteínas não tem ação sobre as células imunocompetentes e elas podem ser tóxicas às células não envolvidas com o sistema imunológico¹⁵.

Na tentativa de se obter um medicamento mais específico contra as células imunorreativas, e graças à tecnologia do hibridoma, desenvolveu-se o OKT-3, uma globulina monoclonal que reage especificamente contra os receptores T3 presentes em todos os linfócitos T. Como se sabe, estes linfócitos são elementos essenciais

ao início e perpetuação do processo da rejeição. Cosimi e cols.³ utilizaram este anticorpo para o tratamento da rejeição aguda em humanos pela primeira vez em 1981. Eles trataram o primeiro episódio de rejeição de oito receptores de rim de cadáver e constataram reversão da rejeição em todos os casos, com a resposta ocorrendo entre o segundo e o sétimo dia de tratamento. Estes dados preliminares estimularam vários centros de transplante renal a participarem de um estudo no qual se comparou a efetividade desta globulina monoclonal e da pulsoterapia para o tratamento da primeira rejeição em 123 pacientes escolhidos de forma randomizada que estavam recebendo apenas a prednisona e a azatioprina como imunossuppressores profiláticos¹³. Este estudo multicêntrico mostrou que o OKT-3 reverteu 94% dos episódios de rejeição, enquanto no grupo tratado com a pulsoterapia a resposta ocorreu em 75% dos pacientes. Em consequência da maior efetividade do OKT-3 na reversão do enxerto, observou-se, ao final do primeiro ano do transplante, sobrevida do órgão transplantado em 62% *versus* 45% no grupo tratado com a pulsoterapia. Em outro estudo com receptores de enxerto renal, com doador vivo ou doador cadáver, tratados com esquema triplice profilaticamente — prednisona, azatioprina e ciclosporina — também se verificou reversão mais freqüente e menor recidiva de rejeição no grupo tratado com o OKT-3.

Embora este medicamento tenha se mostrado mais efetivo que os esteróides, e mais específico que as globulinas policlonais, o seu uso como primeira alternativa nas rejeições está limitado pelo seu elevado custo e experiência clínica reduzida. No entanto, para aquelas rejeições onde o tratamento convencional não funcionou, esta droga deveria teoricamente ser tentada. Isto efetivamente tem constituído estratégia de um grande número de centros transplantadores, no exterior e mesmo no Brasil.

RESPOSTA DA REJEIÇÃO ESTERÓIDE RESISTENTE AO OKT-3

Vários grupos publicaram dados, a partir de 1987, comprovando que o OKT-3 pode reverter rejeições esteróides resistentes^{5, 7, 9, 10, 11, 14, 15, 17, 19, 20} (Tabela 14.1). Gordon e cols.⁷ utilizaram este anticorpo em 36 receptores de rim de cadáver com rejeição resistente. Eles observaram resposta inicial em 63,9% dos casos. Não notaram diferença de resposta entre os indivíduos com alta reatividade contra o painel daqueles que não reagiam. Nesta pequena casuística, eles não evidenciaram diferença entre aque-

Tabela 14.1 — Rejeição esteróide resistente tratada com OKT-3.

Nº PTS	Doador	% Reversão	% Recidiva	% Sobrevida de enxerto	Referência
41	CD	82,9	53,0	54,0 (1 ano)	5
36	CD	63,9	—	59,8 (1 ano)	7
16	CD/V	81,2	7,7	92,0 (3-12 meses)	9
12	CD/V	83,3	50,0	—	10
23	CD/V	83,0	50,0	—	11
31	CD	85,0	—	66,0 (4 anos)	12
15	CD/V	80,0	58,0	67,2 (2-37 meses)	14
49	CD	90,5	—	80,0 (1 ano)	15
28	CD	96,0	19,0	89,0 (2-14 meses)	17
13	CD/V	80,0	—	80,0 (10 meses)	19
27	—	100,0	—	—	20

Nº PTS = número de pacientes tratados, CD = receptor de rim de cadáver, V = receptor de rim de doador vivo relacionado.

les indivíduos que apresentaram rejeições no primeiro mês e rejeições tardias. Por outro lado, há evidências de que a utilização precoce do OKT-3 concorre para resultados superiores em termos de resposta ao primeiro tratamento e menor taxa de recidivas⁵.

Tem-se constatado que pacientes tratados com OKT-3 freqüentemente desenvolvem anticorpos anti-OKT-3¹¹. O uso concomitante da ciclosporina e, possivelmente, de outros imunossuppressores está associado à diminuição da produção destes anticorpos⁸. A implicação prática do desenvolvimento destes anticorpos é a limitação da efetividade dos retratamentos destes indivíduos com OKT-3^{8, 12}.

Resultado excelente com o uso de OKT-3 foi também mostrado por Thistlethwaite e cols.¹⁷, os quais trataram 28 rejeições esteróide resistentes e observaram elevada reversão e sobrevida do enxerto de 96% no primeiro ano, a despeito de 19% destes pacientes terem apresentado recidivas de suas rejeições. De forma similar, o grupo do Oregon¹² tratou 31 transplantados, receptores de rim de cadáver, cuja rejeição não havia respondido à pulsoterapia ou à pulsoterapia e globulina antitimocítica. Eles observaram reversão da rejeição em 85% dos episódios que ocorreram no primeiro trimestre pós-transplante. A sobrevida atuarial do enxerto destes 31 pacientes foi de 66% ao final de quatro anos. Neste estudo, estes pesquisadores

observaram que a reversão da rejeição ocorreu mais freqüentemente quando se manteve a ciclosporina concomitantemente ao OKT-3.

Resumimos na tabela 14.1 os principais resultados obtidos por vários grupos que utilizaram o OKT-3 na rejeição esteróide resistente^{5, 7, 9, 10, 11, 14, 15, 17, 19, 20}.

A utilização do OKT-3 em crianças, 2,5mg/kg/dia para os menores de 5 anos e dose igual à dos adultos para as crianças acima de 5 anos, redundou em reversão da rejeição em 83%. As recidivas e as complicações foram semelhantes às observadas entre os adultos¹⁰.

As complicações observadas no tratamento com OKT-3 em pacientes com rejeição esteróide resistente foram aquelas comuns aos pacientes que receberam o OKT-3 para o tratamento do primeiro episódio de rejeição. As principais complicações estão resumidas na tabela 14.2. A febre é comum, particularmente nos dias em que se iniciou a terapêutica. Outros sintomas comuns incluem calafrios, cefaléia, vômitos, diarreia, tremores, dor no peito, broncoespasmo, dispnéia e hipotensão^{9, 19}.

No Brasil, vários grupos têm utilizado o OKT-3, mormente nos pacientes com episódios de rejeições graves e esteróides resistentes⁹. Aqui, com a justificativa adicional do custo elevado, este agente biológico não é preconizado para o tratamento do primeiro episódio de rejeição.

Tabela 14.2 — Sintomas associados com o uso de OKT-3^{9, 19} (adaptado).

Sintomas	%	Duração em dias (média)
Febre	89,0	2,4
Calafrios	43,0	2,5
Cefaléia	37,0	2,0
Vômitos	31,0	3,5
Diarréia	31,0	3,0
Tremor	25,0	1,2
Dor no peito	25,0	2,5
Sibilos	25,0	2,0
Hipotensão	19,0	2,0
Dispnéia	19,0	2,3

CONCLUSÃO

Os dados disponíveis até o momento nos permitem uma impressão clínica favorável da eficácia do OKT-3 na reversão de grande parte de rejeições esteróides resistentes. No entanto, a análise detalhada de todos os trabalhos publicados sugere que os estudos estão em andamento e é necessária uma casuística mais expressiva, bem como análise da repercussão sobre a sobrevida do enxerto a longo prazo para que possamos dimensionar a influência desta droga nessa condição.

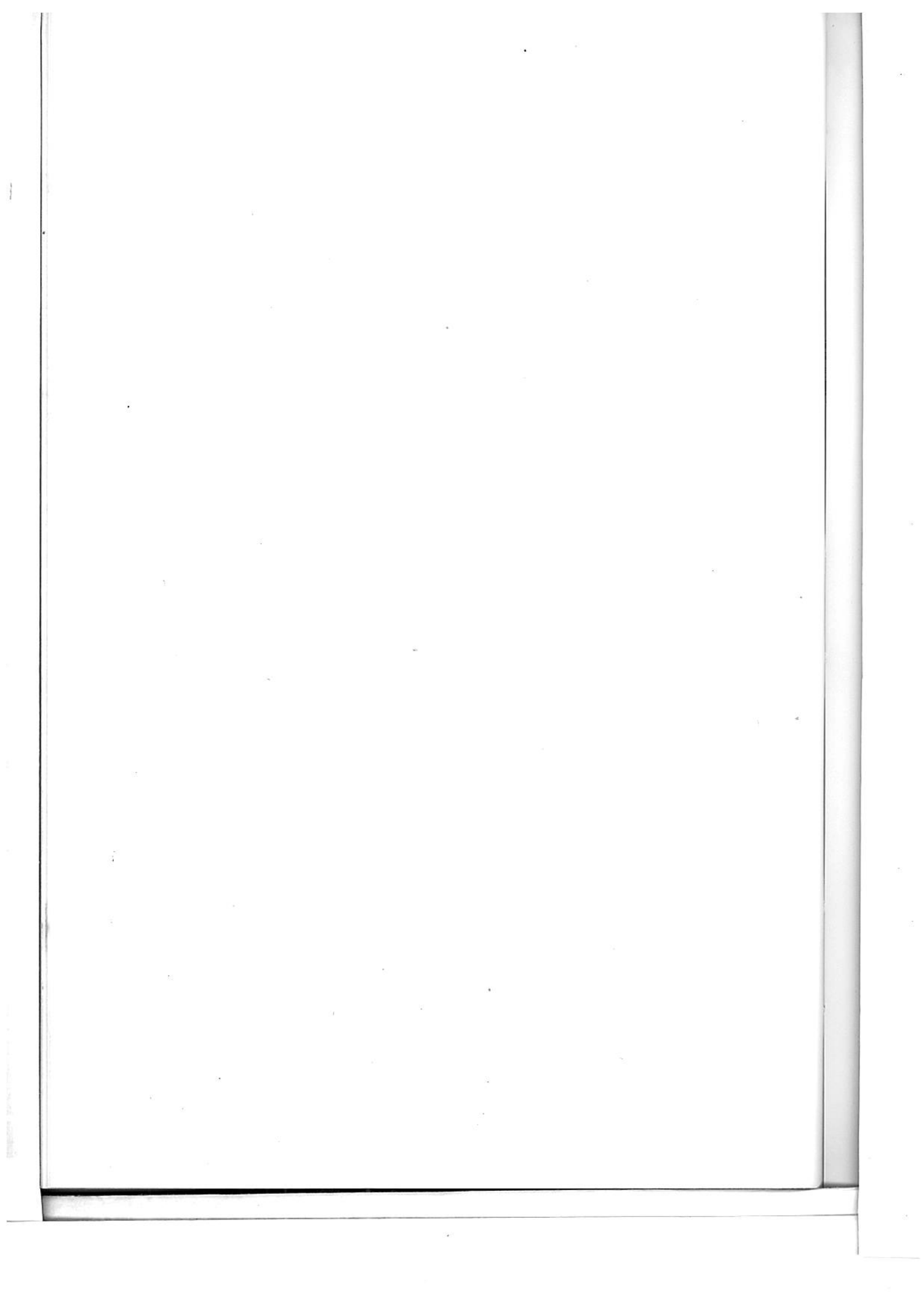
Dificuldades adicionais para a adequada avaliação decorrem: 1. da dificuldade de se conceituar rejeição esteróide resistente e 2. inexistência de estudo prospectivo comparando os resultados obtidos com esta globulina monoclonal e com outras globulinas mono ou policlonais.

De qualquer forma, na era OKT-3, às rejeições esteróides resistentes é dada mais uma possibilidade de reversão sem que o risco dessa imunossupressão adicional aumente significativamente o risco de sobrevida do paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMEND Jr., W. J.; VINCENTI, F.; DUCA, R.; FEDUSKA, N. J.; COCHRUM, K.; POTTER, D. & SALVATIERRA Jr., O. — Prognostic features of early renal transplant rejections. *Am. J. Kidney Dis.*, 1:281-287, 1982.
2. BIRKERLAND, S. A. — A Controlled clinical trial of treatment with ALG in established rejection of renal allografts. *Acta Med. Scand.*, 198:489-496, 1975.
3. COSIMI, A. B.; BURTON, R. C.; COIVIN, R. B.; GOLDSTEIN, G.; DELMONICO, F. L.; LAQUAGLIA, M. P.; TOLKOFF-RUBIN, N.; RUBIN, R. H.; HERLIN, J. T. & RUSSEL, P. S. — Treatment of acute renal allograft rejection with OKT3 monoclonal antibody. *Transplantation*, 32:535-539, 1981.
4. CURTIS, J. J. — Summary: use of OKT3 to treat acute rejection episodes. *Am. J. Kidney Dis.*, 11:99-100, 1988.
5. D'ALESSANDRO, A. M.; PIRSCH, J. D.; STRATTA, R. J.; SOLLINGER, H. W.; KALAYOGLU, M.; MAKI, D. G. & BELZER, F. O. — OKT3 salvage therapy in a quadruple immunosuppressive protocol in cadaveric renal transplantation. *Transplantation*, 47:297-300, 1989.
6. DEIERHOI, M. H.; BARBER, W. H.; CURTIS, J. J.; JULIAN, B. A.; LUKE, R. G.; HUDSON, S.; BARGER, O. B. & DIETHELM, A. G. — A comparison of OKT3 monoclonal antibody and corticosteroids in the treatment of acute renal allograft rejection. *Am. J. Kidney Dis.*, 11:86-89, 1988.
7. GORDON, R. D.; STARZL, T. E.; FUNG, J. J.; IWATSUKI, S.; ESQUIVEL, C. O.; TZAKIS, A. & TODDO, S. — Monoclonal antibody therapy with ciclosporin and steroids in nonmatched cadaveric renal transplants. *Nephron*, 46(Suppl. 1):56-59, 1987.
8. HRICIK, D. E.; ZARCONI, J. & SCHULAK, J. A. — Influence of low-dose cyclosporine on the outcome of treatment with OKT3 for acute renal allograft rejection. *Transplantation*, 47:272-277, 1989.
9. KAHANA, L. & BAXTER, J. — OKT3 rescue in refractory renal rejection. *Nephron*, 46(Suppl. 1):34-40, 1987.
10. LEONE, M. R.; ALEXANDER, S. R.; BARRY, J. M.; HENELL, K.; FUNNELL, M. B.; GOLDSTEIN, G. & NORMAN, D. J. — OKT3 monoclonal antibody in pediatric kidney transplant recipients with recurrent and resistant allograft rejection. *J. Pediatr.*, 111:45-50, 1987.
11. OH, C.-S.; SOLLINGER, H. W.; STRATTA, R. J.; KALAYOGLU, M. & BELZER, F. O. — Delayed response to orthoclone OKT3 treatment for renal allograft rejection resistant to steroid and antilymphocyte globulin. *Transplantation*, 45:65-67, 1988.
12. NORMAN, D. J.; BARRY, J. M.; BENNETT, W. M.; LEONE, M.; HENELL, K.; FUNNELL, B. & HUBERT, B. — The use OKT3 in cadaveric renal transplantation for rejection that is unresponsive to conventional anti-rejection therapy. *Am. J. Kidney Dis.*, 11:90-93, 1988.
13. ORTHO MULTICENTER TRANSPLANT STUDY GROUP — A randomized clinical trial of OKT3 monoclonal antibody for acute rejection of cadaveric renal transplants. *N. Engl. J. Med.*, 313:337-342, 1985.
14. PONTICELLI, C.; RIVOLTA, E.; TARANTINO, A.; de VECCHI, A. & VEGETO, A. — Rescue of severe steroid-resistant rejection with OKT-3 PAN. *Transplant. Proc.* 19:1908-1909, 1987.
15. STABILE, C.; VINCENTI, F.; FEDUSKA, N.; GAROVOY, M.; SALVATIERRA, O. & AMEND, W. — *Rabbit Anti-human Globulin (RATG): A Therapy Option for Steroid Resistant Rejection Episodes*. IX International Congress of Nephrology, Los Angeles, CA, 1984, p. 492 (abstracts).
16. STRATTA, R. J.; D'ALESSANDRO, A. M.; HOFFMANN, R. M.; SOLLINGER, H. W.; KALAYOGLU, M.; LORENTZEN, D. F.; PIRSCH, J. D. & BELZER, F. O. — Cadaveric renal transplantation in the

- cyclosporine and OKT3 eras. *Surgery*, 104:606-615, 1988.
17. THISTLETHWAITE Jr., J. R.; GABER, A. O.; HAG, B. W.; ARONSON, A. J.; BROELSCH, C. E.; STUART, J. K. & STUART, F. P. — OKT3 treatment of steroid-resistant renal allograft rejection. *Transplantation*, 43:176-184, 1987.
 18. TODD, P. A. & BROGDEN, R. N. — Muromonab CD3. A review of its pharmacology and therapeutic potential. *Drugs*, 37:871-899, 1989.
 19. VASCONCELOS, M. S.; MORAES, E.; PINHEIRO, A. C.; RUZANY, F.; LIMA, M. G.; MENEZES, J. A.; MENEZES, P. A. & HOETTE, M. — *Experience with Monoclonal Antibody (OKT3) for Treatment of Acute Rejections (AR) in 19 Renal Transplants*. I Forum Internacional sobre procura de órgãos para transplante. Novembro de 1989, Fortaleza, Brasil, p.3.
 20. WINDE, G.; DIETL, K. H.; RAIDT, H.; BUCHHOLZ, B.; LISON, A. E. & BÜNTE, H. — Use of Orthoclone OKT3 as treatment of acute renal allograft rejection and as first-line therapy in kidney transplantation. *Transplant. Proc.*, 20(Suppl. 6):87-89, 1988.



INFECÇÕES OPORTUNISTAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL NO PACIENTE IMUNOSSUPRIMIDO

José Paulo Smith Nóbrega



INTRODUÇÃO

A imunossupressão de qualquer natureza caracteriza-se, entre outras conseqüências, por facilitar o surgimento de inúmeros processos infecciosos, a maioria deles causada por agentes não habituais, denominados agentes oportunistas por se aproveitarem de determinadas condições de fragilidade imunológica para desencadear o processo infeccioso.

A importância clínica destas infecções, denominadas oportunistas, cresceu consideravelmente nos últimos anos em conseqüência do grande aumento na população de risco para adquiri-las, em decorrência de condutas terapêuticas mais agressivas adotadas em pacientes portadores de transplantes de órgãos, neoplasias e doenças auto-imunes. Mais recentemente o surgimento da síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) acarretou significativo aumento na incidência e gravidade de tais infecções, fazendo com que agentes até então relatados esporadicamente se tornassem bastante freqüentes; em contrapartida, a gravidade da AIDS e sua incidência crescente levaram a enormes avanços no estudo dos mecanismos imunológicos envolvidos e das infecções oportunistas associadas, acarretando grandes conquistas dos pontos de vista diagnóstico e terapêutico^{3, 4, 35, 49, 75, 82, 83, 84}.

Todos os órgãos e sistemas do organismo humano podem ser sede de infecções oportunistas, porém, é no sistema nervoso central (SNC) que elas em geral se manifestam de maneira mais expressiva. O SNC normalmente é bem protegido de infecções por inúmeras estruturas anatômicas, ao passo que as defesas imunológicas sistêmicas e a barreira hematoencefáli-

ca impedem sua disseminação para o cérebro e meninges; se algum processo infeccioso atinge o SNC, defesas locais e sistêmicas que nele penetram agem no sentido de conter sua disseminação e de eliminar o agente agressor. Estes fatos explicam por que no hospedeiro imunocompetente o SNC é sede de poucos processos infecciosos proporcionalmente às inúmeras infecções sistêmicas que o acometem. No paciente imunocomprometido estes mecanismos de defesa estão deprimidos favorecendo, então, que organismos relativamente inócuos possam agir como importantes agentes patogênicos, desencadeando graves doenças no sistema nervoso^{22, 38, 69, 84}.

Pacientes imunossuprimidos são suscetíveis a grande variedade de infecções oportunistas do SNC, as quais se manifestam na dependência da natureza e intensidade da imunodeficiência de base e da correspondente capacidade de reação do hospedeiro.

Tais infecções não são incomuns, ocorrendo, por exemplo, em 5 a 10% dos pacientes transplantados de órgãos; a mortalidade é alta, com 47 a 77% dos pacientes indo a óbito em conseqüência direta destes processos infecciosos. Fato perturbador em relação a tais índices é que em muitos desses pacientes as doenças imunodepressoras de base são compatíveis com muitos anos de vida produtiva, o que ressalta a importância da prevenção ou do diagnóstico e terapia precoce e adequada destas infecções^{22, 38}.

O diagnóstico de processos infecciosos em pacientes imunocomprometidos, especialmente daqueles relacionados ao SNC, constitui um dos maiores desafios da prática médica. Diversos fatores colaboram para este fato:

- a relação dos agentes potencialmente patogênicos é bastante grande, incluindo agentes afetando comumente o hospedeiro imunocompetente, assim como agentes afetando predominantemente o hospedeiro imunocomprometido; microrganismos que são de baixa patogenicidade para o hospedeiro imunocompetente, causando infecções latentes, assintomáticas ou com discretas manifestações clínicas, podem, no contexto da imunodeficiência, disseminar para o SNC desencadeando processos de graves seqüências neurológicas;
- não apenas múltiplos órgãos e sistemas podem ser envolvidos simultaneamente, como também múltiplos agentes podem estar presentes simultânea ou seqüencialmente;
- a apresentação clínica e o curso da doença, mesmo nos processos infecciosos mais comuns, podem ser grandemente modificados ou obscurecidos pela doença de base e/ou por seu tratamento;
- infecções do SNC podem se manifestar diferentemente no paciente imunocompetente e no imunocomprometido; assim, sintomas e sinais importantes no diagnóstico de processos infecciosos do SNC, tais como cefaléia, rigidez de nuca e febre, podem estar bastante discretos ou mesmo ausentes em pacientes imunocomprometidos;
- a mortalidade e a morbidade dos processos infecciosos oportunistas dependem basicamente do diagnóstico rápido e conseqüente terapia precoce e eficaz.

Por todos os motivos expostos conclui-se que a possibilidade de infecção oportunista do SNC em paciente imunossuprimido deve ser intensamente pesquisada à menor suspeita de disfunção neurológica; alguns dados são importantes na definição dos prováveis agentes etiológicos e do prognóstico destas infecções:

- natureza da doença de base, sua terapia e a resultante deficiência nas defesas do hospedeiro;
- duração da imunodeficiência;
- quadro clínico e seu ritmo de progressão;
- presença ou não de infecção sistêmica;
- dados fornecidos pelo exame neurológico e pelos exames complementares e que, basicamente, são o líquido cefalorraquidiano (LCR), a tomografia computadorizada de crânio (TC) e a ressonância nuclear magnética (RM), esta de introdução mais recente e, portanto, de menor experiência na prática médica.

INFECÇÕES OPORTUNISTAS DO SNC E IMUNODEFICIÊNCIA

Determinados fatores contribuem para o estado de imunossupressão em qualquer hospedeiro imunocomprometido, entre eles destacando-se:

- doença de base e seu respectivo tratamento;
- fatores metabólicos como hiperglicemia e uremia¹⁰⁵;
- presença de neutropenia;
- efeitos imunossupressores de determinados vírus de alta incidência em pacientes imunocomprometidos, principalmente o citomegalovírus (CMV), o vírus da AIDS (HIV), o vírus de Epstein-Barr, o vírus da hepatite crônica.

O esquema imunossupressor até recentemente utilizado em transplantes de órgãos, e que constava basicamente do emprego de azatioprina e de corticóides, favorecia grandemente o comprometimento das defesas imunológicas dos pacientes, especialmente da imunidade celular, facilitando o surgimento de infecções oportunistas. Condutas terapêuticas atualmente preconizadas no tratamento da rejeição do órgão transplantado, tais como a utilização da ciclosporina, a irradiação total dos linfonodos e a terapia com anticorpos policlonais e monoclonais, são mais específicas em termos de rejeição e menos inibidoras em relação aos mecanismos imunológicos de defesa, abrindo perspectivas mais otimistas em relação à diminuição da incidência de infecções oportunistas neste grupo de pacientes²².

Em adição aos vários fatores que contribuem para o estado de imunodepressão, dado importante na determinação da ocorrência ou não de infecção e de seu provável agente etiológico é o tempo de duração da imunodepressão; assim, para cada condição de imunossupressão existem épocas propícias para o surgimento de infecções oportunistas, cujos agentes etiológicos variam também, dentro de uma determinada condição, na dependência do tempo de imunodepressão. Provavelmente, o estudo mais completo a este respeito é o existente em relação aos transplantes renais, o qual pode ser aplicado, de modo geral, a todos os transplantes de órgãos; segundo este estudo, o risco máximo de infecção do SNC ocorre de um a quatro meses após o transplante, ocasião em que os efeitos da imunossupressão e a infecção ativa pelo CMV determinam pacientes altamente suscetíveis a infecções; o segundo período de alto risco começa aos seis meses após o trans-

plante, o risco maior ocorrendo em pacientes com rejeição crônica, e portanto sob o efeito adverso da uremia, que receberam terapia imunossupressora adicional e portadores de hepatite crônica^{11, 12, 28, 85, 105, 106, 110}.

Observações similares podem ser feitas em relação a outros grupos de pacientes; assim o risco máximo de infecção do SNC em pacientes com leucemia aguda ocorre quando sua contagem de leucócitos é diminuída por vários dias, pelo tratamento específico, para menos de 1.000 células/mm³; o tempo médio decorrido do início do estado de imunodepressão para o desenvolvimento de infecção do SNC é de aproximadamente 30 meses para pacientes com doença de Hodgkin, cinco anos para pacientes com linfomas não-Hodgkin, sete anos para pacientes com leucemia linfocítica crônica e 15 meses para pacientes recebendo terapia esteróide diária. Ressalte-se que, embora todas estas doenças produzam imunodepressão por si mesmas, o risco maior de infecções oportunistas ocorre a partir do momento em que é iniciada a terapia imunossupressora^{18, 19, 84}.

Dos dados anteriormente expostos conclui-se ser útil, no estudo das infecções oportunistas do SNC em pacientes imunossuprimidos, caracterizar a deficiência imunológica de base, pois esta de maneira geral pode ser o determinante maior do tipo e intensidade da infecção do SNC mais provável de se desenvolver. Anormalidades no sistema imunológico do paciente imunocomprometido podem ser agrupadas em quatro categorias⁸⁴:

1. deficiência na imunidade celular;
2. deficiência na imunidade humoral;
3. deficiência no número e/ou na função dos neutrófilos;
4. deficiência na função do sistema retículo-endotelial, decorrente da ausência de função esplênica normal.

INFECÇÕES DO SNC E DEFICIÊNCIA NA IMUNIDADE CELULAR

A maioria dos pacientes com deficiência na imunidade celular, envolvendo basicamente linfócitos T e macrófagos e com risco de contrair infecções do SNC, está incluída nos quatro grupos citados a seguir:

- pacientes transplantados de órgãos;
- pacientes com linfomas (especialmente com doença de Hodgkin);
- pacientes recebendo terapia corticóide diária;
- pacientes com AIDS.

Os microrganismos causadores de infecções do SNC nestes pacientes são predominantemen-

Quadro 15.1 — Agentes oportunistas causando infecções do SNC em pacientes com comprometimento da imunidade celular.

Quadro clínico	Agente etiológico
Meningite aguda	<i>Listeria monocytogenes</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Meningite subaguda e crônica	<i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> * <i>Strongyloides stercoralis</i> * Micobactérias atípicas* <i>Coccidioides immitis</i> * <i>Toxoplasma gondii</i> *
Encefalite — meningoencefalite	<i>Listeria monocytogenes</i> <i>Toxoplasma gondii</i> Vírus da varicela-zóster Papovavírus JC* <i>Strongyloides stercoralis</i> * <i>Cryptococcus neoformans</i> *
Granulomas — abscessos	<i>Aspergillus</i> sp. <i>Nocardia asteroides</i> <i>Toxoplasma gondii</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> * <i>Listeria monocytogenes</i> * <i>Zygomycetbes</i> *

* Agentes menos freqüentes.

te parasitas intracelulares, para cuja destruição há necessidade de integridade da função dos macrófagos; no quadro 15.1 estão relacionados as síndromes clínicas mais comuns e os respectivos agentes etiológicos.

Da análise do quadro 15.1 conclui-se que os agentes que causam infecção do SNC neste grupo de pacientes são completamente diferentes daqueles observados em indivíduos imunocompetentes; este fato não é decorrente a que estes pacientes sejam resistentes a infecções causadas por agentes usuais (*Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Hemophilus influenzae*), mas sim por serem mais suscetíveis a parasitas intracelulares, os quais em geral são caracteristicamente de baixa patogenicidade no hospedeiro imunocompetente, a maioria sendo componente da flora normal do indivíduo, podendo causar infecções latentes, de pouca expressão clínica; havendo comprometimento da imunidade celular pode ocorrer reativação de tais infecções ou invasão do hospedeiro por novos agentes, com eventual comprometimento do SNC.

INFECÇÕES DO SNC E DEFICIÊNCIA NA IMUNIDADE HUMORAL

Na população adulta as doenças mais comumente associadas a deficiências na imunidade humoral e de maior risco para contrair infecção oportu-

tunista do SNC são: leucemia linfocítica crônica, mieloma múltiplo e doença de Hodgkin, principalmente após quimioterapia e radioterapia. Estes pacientes, especialmente quando submetidos a esplenectomia, constituem população de risco para meningites bacterianas por bactérias encapsuladas, entre elas sobressaindo-se o *Streptococcus pneumoniae*, o *Hemophilus influenzae* e, menos freqüentemente, a *Neisseria meningitidis*.

Infeção por enterovírus constitui outro tipo de complicação com conseqüências sérias em pacientes com deficiência da imunidade humoral, como a meningoencefalite pelo vírus ECHO.

As infecções oportunistas do SNC por deficiência na imunidade humoral são menos freqüentes do que aquelas associadas a deficiências na imunidade celular.

INFECÇÕES DO SNC E DEFICIÊNCIA NO NÚMERO E/OU NA FUNÇÃO DOS NEUTRÓFILOS

Embora grande número de defeitos funcionais dos neutrófilos tenha sido descrito, a causa mais comum de função neutrofilica inadequada levando à infecção é a neutropenia grave, como a encontrada em pacientes com leucemia aguda, anemia aplástica e naqueles submetidos a quimioterapia. Risco excessivo de infecção surge quando a contagem de neutrófilos cai abaixo de 1.000 células/mm³ e torna-se especialmente importante^{18, 19, 55, 84} quando está abaixo de 100 células/mm³.

Quadro 15.2 — Agentes oportunistas causando infecções do SNC em pacientes com deficiência na função dos neutrófilos.

Quadro clínico	Agente etiológico
Meningite aguda	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Enterobactérias <i>Candida</i> sp.*
Meningite subaguda e crônica	<i>Candida</i> sp.*
Meningoencefalite	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Candida</i> sp. Enterobactérias <i>Aspergillus</i> sp. <i>Zygomycetbes</i>
Granulomas — abscessos	<i>Aspergillus</i> sp. <i>Zygomycetbes</i> <i>Candida</i> sp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * Enterobactérias*

* Agentes menos freqüentes.

No quadro 15.2 estão relacionados as síndromes clínicas mais comuns e os respectivos agentes etiológicos dos processos infecciosos do SNC relacionados a alterações na função dos neutrófilos. Dois grupos de organismos, bactérias e fungos, respondem pela maioria das infecções neste grupo de pacientes; entre as bactérias destacam-se a *Pseudomonas aeruginosa* e enterobactérias e entre os fungos, *Candida* sp., *Aspergillus* sp. e *Zygomycetbes*.

INFECÇÕES DO SNC POR DEFICIÊNCIA NA FUNÇÃO ESPLÊNICA

A perda da função esplênica por doença, cirurgia ou radioterapia é associada a importantes alterações imunológicas, favorecendo o desenvolvimento de bacteremias importantes, muitas vezes fulminantes, devidas principalmente a organismos encapsulados como *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis*. Estes eventos são particularmente graves quando a falta da função esplênica está associada a doenças que acarretam deficiência na imunidade humoral, como a doença de Hodgkin.

As infecções do SNC manifestam-se basicamente por quadros de meningite bacteriana aguda de evolução tormentosa.

PRINCIPAIS INFECÇÕES OPORTUNISTAS DO SNC NO PACIENTE IMUNOSSUPRIMIDO

Os processos infecciosos que acometem o SNC de pacientes imunossuprimidos apresentam uma série de peculiaridades, já citadas, entre as quais destacam-se:

- número elevado de agentes potencialmente patogênicos, muitos deles afetando predominantemente o hospedeiro imunocomprometido;
- variabilidade de exteriorização clínica de cada processo infeccioso, a qual está na dependência de vários fatores, entre os quais se destacam o estado de imunodepressão, a capacidade de resposta imunológica do hospedeiro e as manifestações da doença de base;
- pobreza de sinais e sintomas característicos de processos infecciosos do SNC em pacientes imunocompetentes, especialmente cefaléia, sinais meníngeos e febre;
- freqüente inespecificidade dos dados fornecidos pelos exames complementares, principalmente o LCR e a TC.

Tendo em vista tais fatos, torna-se interessante uma descrição sucinta das principais infec-

ções do SNC neste grupo de pacientes. Embora a relação dos agentes oportunistas seja grande, existem alguns que apresentam incidência maior; assim, em transplantados renais, três organismos — *Listeria monocytogenes*, *Cryptococcus neoformans* e *Aspergillus fumigatus* — são responsáveis por cerca de 80% das infecções do SNC²².

Basicamente, os processos infecciosos que acometem o SNC de pacientes imunossuprimidos podem ser classificados em quatro grupos, de acordo com os respectivos agentes etiológicos:

1. infecções bacterianas;
2. infecções micóticas;
3. infecções virais;
4. infecções parasitárias.

INFECÇÕES BACTERIANAS

Listeria monocytogenes

A *Listeria monocytogenes*, bacilo gram-positivo, é o agente mais comum de infecções do SNC em pacientes imunodeprimidos, com comprometimento da imunidade celular, especialmente em transplantados renais e portadores de doenças linforreticulares malignas; é digna de nota sua baixa incidência na AIDS. Nos pacientes transplantados renais é bastante rara no primeiro mês pós-transplante, posteriormente podendo ocorrer em qualquer época^{22, 75, 84, 92}.

A porta de entrada no organismo humano é o trato digestivo, onde está presente, pelo menos transitoriamente, em cerca de 25% dos pacientes imunossuprimidos; posteriormente, pode ocorrer disseminação por via hematogênica, três tipos de manifestações clínicas podendo surgir em consequência: bacteremia isolada, meningite e, menos freqüentemente, meningoencefalite ou cerebrite sem meningite concomitante, o comprometimento parenquimatoso sendo localizado ou difuso.

Infecção do SNC é muito comum em pacientes imunocomprometidos, ocorrendo em cerca de 75% dos casos; desta maneira, pacientes com bacteremia por este germe devem ser rotineiramente submetidos a exames de LCR, mesmo na ausência de sintomas e sinais de comprometimento nervoso e mesmo a normalidade deste exame não exclui infecção do SNC. Este fato tem grandes implicações do ponto de vista terapêutico, pois são descritas recidivas desta doença, em relação ao SNC, em pacientes tratados apenas para bacteremia, por não exibirem inicialmente evidências de comprometimento do sistema nervoso.

A listeriose do SNC caracteriza-se por cefaléia e febre, sinais meníngeos estando ausentes

em cerca de 40% dos pacientes; sinais focais são infreqüentes, sua presença indicando comprometimento do parênquima cerebral. O diagnóstico de certeza é feito através do LCR, o qual se apresenta com características bacterianas; o agente etiológico muitas vezes não é identificado ao exame bacterioscópico, fato este que leva, em pacientes imunocomprometidos e com meningite bacteriana aguda ou subaguda, instituição de terapêutica antibiótica incluindo a *Listeria monocytogenes* como um dos agentes causais, até que ocorra confirmação da etiologia da infecção, através da cultura do LCR.

Ainda não está definido o melhor esquema terapêutico para o tratamento da listeriose do SNC, preconizando-se o uso da penicilina cristalina ou da ampicilina, isoladamente ou em associação com aminoglicosídeos, em doses adequadas para o SNC; a utilização de aminoglicosídeos em transplantados renais precisa ser bem avaliada, tendo em vista seus efeitos nefrotóxicos. Como antibiótico de segunda opção, em casos de intolerância à penicilina, preconiza-se atualmente o uso do sulfametoxazol-trimetoprim.

Nocardia asteroides

A *Nocardia asteroides*, bacilo gram-positivo, é responsável por processos infecciosos no SNC de pacientes imunodeprimidos, particularmente naqueles submetidos a transplantes de órgãos e a terapia imunossupressora crônica, especialmente com corticóide, e nos portadores de doenças hematológicas malignas; a nocardiose do SNC é pouco freqüente em pacientes com AIDS^{22, 37, 56, 75, 84}.

A porta de entrada é representada pelas vias respiratórias, podendo causar infecção pulmonar; a disseminação se faz por via hematogênica com comprometimento de inúmeros órgãos, isolada ou conjuntamente, entre eles destacando-se o SNC, o qual é atingido em 14-44% dos pacientes com nocardiose em outros locais do organismo, especialmente nos pulmões.

A infecção do SNC geralmente resulta em abscesso único e, mais raramente, em abscessos múltiplos ou meningite. O quadro clínico, inespecífico para o diagnóstico, é de evolução arrastada e caracteriza-se por febre, cefaléia e sinais focais sugestivos de processo expansivo, os quais estão na dependência da localização do abscesso; muitas vezes o quadro clínico é mascarado pela doença de base. O LCR pode ser normal ou mostrar alterações inespecíficas, o agente etiológico podendo ser identificado ao exame bacterioscópico; outras vezes o diagnóstico só é feito através de biopsia cerebral da lesão parenquimatosa.

O esquema terapêutico preconizado no tratamento da nocardiose é controverso, porém, existem dois pontos de consenso entre os autores: a utilização de sulfas é essencial e deve prolongar-se de seis a doze meses e há necessidade de associação com outros antibióticos usados por período menor; dois casos por nós tratados de nocardiose do SNC evoluíram bem com o uso de sulfametoxazol-trimetoprim, por um ano, associada à ampicilina e à amicacina, em período convencional. Eventualmente, há necessidade de drenagem cirúrgica dos abscessos, especialmente quando atuam como processo expansivo de evolução progressiva ou quando não respondem ao tratamento clínico.

Outras bactérias

Além da *Listeria monocytogenes* e da *Nocardia asteroides*, outras bactérias podem causar meningite aguda no paciente imunossuprimido, porém, o espectro destes agentes é diverso daquele observado em pacientes imunocompetentes^{22, 55, 75, 104, 108}.

Estas bactérias podem ser distribuídas em dois grupos principais, bactérias encapsuladas e bacilos gram-negativos, sua incidência estando na dependência da imunodeficiência desencadeada pela doença de base; assim, meningite por *Hemophilus influenzae* e por *Streptococcus pneumoniae* é mais comumente encontrada em pacientes com doença de Hodgkin, especialmente quando submetidos a esplenectomia, com leucemia linfocítica crônica e com mieloma múltiplo, e manifesta-se com a sintomatologia clássica de meningite bacteriana, às vezes tendo evolução fatal. Meningites por bacilos gram-negativos ocorrem preferencialmente em pacientes neutropênicos, seja pela doença de base ou por sua terapêutica, portadores de doenças linforreticulares ou hematológicas malignas, tais como leucemia aguda e anemia aplástica; os agentes etiológicos mais freqüentemente isolados são a *Pseudomonas aeruginosa* e enterobactérias e as alterações clínicas mais encontradas são febre e distúrbios de consciência, estes muitas vezes, erroneamente, associados à doença de base, ao passo que cefaléia e sinais meníngeos são menos freqüentes.

O diagnóstico é fornecido pelo exame do LCR, o qual, entretanto, pode apresentar celularidade normal e exame bacterioscópico negativo, a identificação do agente etiológico sendo dado pela cultura do LCR; este agente muitas vezes é o mesmo isolado em hemoculturas, indicando processo sistêmico com disseminação secundária para o SNC.

O tratamento é orientado pela bactéria isolada, a escolha dos antibióticos devendo levar em conta sua penetrabilidade através da barreira hematoencefálica.

Mycobacterium tuberculosis

Infecção do SNC pela *Mycobacterium tuberculosis* em pacientes imunossuprimidos é surpreendentemente pouco freqüente, ocorrendo mais em pacientes com doenças linforreticulares malignas e naqueles submetidos a altas doses de corticóide; em pacientes com AIDS também é baixa a incidência de neurotuberculose, muitos casos sendo causados por micobactérias atípicas, especialmente a *Mycobacterium avium-intracellulare*^{9, 22, 43, 62, 75, 84}.

O quadro clínico não difere daquele observado em pacientes imunocompetentes, exteriorizando-se por sintomatologia compatível com meningoencefalite ou tuberculoma; o diagnóstico é dado pelo LCR nas formas meningoencefálicas, lembrando-se que a demonstração do agente da neurotuberculose por cultura do LCR demora até 90 dias; o diagnóstico de tuberculoma muitas vezes é feito através de procedimentos cirúrgicos.

O tratamento atualmente preconizado consiste na associação de hidrazida, rifampicina e pirazinamida e deve ter duração de 18 a 24 meses; em pacientes com AIDS recomenda-se tratamento de manutenção com hidrazida, na tentativa de evitar-se recidiva. Resultados piores têm sido relatados no tratamento de micobactérias atípicas.

INFECÇÕES POR FUNGOS

Os fungos que mais freqüentemente acometem o SNC de pacientes imunossuprimidos são: *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* sp., *Candida* sp. e *Zygomycetes*, estes causadores da mucormicose. Outros fungos, como o *Histoplasma capsulatum*, têm incidência menor. Fungos com incidência geográfica localizada como o *Blastomyces dermatitidis*, o *Coccidioides immitis* e o *Paracoccidioides brasiliensis* têm sido associados a infecções micóticas do SNC em pacientes imunossuprimidos, tal fato, provavelmente, correspondendo apenas a uma concomitância de infecções. O *Cryptococcus neoformans* predomina nitidamente entre os fungos, com incidência maior em transplantados renais, aidéticos e portadores de leucemias e linfomas; o *Aspergillus fumigatus* também é freqüente, especialmente em pacientes submetidos a transplantantes cardíacos e de medula óssea^{22, 30, 41, 65, 75, 81, 87, 109}.

Cryptococcus neoformans

O *Cryptococcus neoformans*, agente da criptococose ou torulose, é o fungo que mais frequentemente acomete o SNC de pacientes imunocomprometidos, competindo em incidência com a *Listeria monocytogenes* nos transplantes de órgãos e com o *Toxoplasma gondii* nos pacientes com AIDS^{14, 20, 22, 66, 75, 84, 111}.

Embora a criptococose seja também relatada em indivíduos imunocompetentes, ela é predominantemente doença do paciente imunocomprometido, especialmente daqueles portadores de deficiência na imunidade celular; entre estes predomina nos transplantados de órgãos, especificamente de rins, e nos aidséticos. Em nossa casuística pessoal, englobando 89 casos de neurocriptococose, doença de base associada à infecção do SNC foi encontrada em 57 pacientes (64%), ocorrendo predomínio em transplantados renais, 31 pacientes (34,8%), e na AIDS, oito pacientes (8,9%).

O *Cryptococcus neoformans* tem distribuição universal, a porta de entrada sendo representada na maioria das vezes pelas vias respiratórias, o comprometimento do SNC se fazendo normalmente por via hematogênica, de foco primário extraneurológico, geralmente pulmonar, muitas vezes assintomático ou já inexistente por ocasião do comprometimento nervoso.

Clinicamente a neurocriptococose se exterioriza por quadros de meningite ou meningoencefalite graves, nos quais a sintomatologia predominante é a de hipertensão intracraniana (HIC) de evolução subaguda ou crônica, com pouca ou nenhuma manifestação infecciosa; em nossa casuística correspondeu a 93,2% dos casos. Em pequena porcentagem dos pacientes, a sintomatologia é devida à presença de granulomas, denominados torulomas, únicos ou múltiplos, de localização variável e simulando processo expansivo; a real incidência de torulomas é desconhecida, admitindo-se que venha a aumentar na medida em que todos os pacientes sejam submetidos a exame de TC.

O diagnóstico da neurocriptococose baseia-se fundamentalmente no exame do LCR, desde que o quadro clínico é inespecífico e, na maioria dos casos, não existe comprometimento simultâneo extraneurológico. As alterações do LCR são inespecíficas para o diagnóstico etiológico, o qual é fornecido pela verificação da presença do *Cryptococcus neoformans* no LCR, seja através do exame direto do sedimento preparado com tinta-da-china, positivo em 50-70% dos casos, seja mediante cultura em meio de Sabouraud, positiva em cerca de 95% dos ca-

sos, ou pela demonstração do antígeno solúvel, positiva em praticamente 100% dos casos.

Fato interessante e digno de nota é o de que, em pacientes com AIDS, o LCR pode ser absolutamente normal quanto à celularidade e bioquímica, as únicas alterações sendo dadas pelo isolamento do fungo e/ou pela titulação do antígeno^{32, 50}.

A detecção e a titulação do antígeno solúvel do *Cryptococcus neoformans*, em soro e LCR, são atualmente consideradas de grande importância não só no diagnóstico da neurocriptococose, como também para avaliar a eficácia de sua terapêutica; o antígeno encontra-se elevado nas fases ativas da doença e apresenta titulação decrescente à medida que a terapêutica evolui satisfatoriamente; infelizmente o custo deste procedimento é elevado, em nosso meio sendo utilizado apenas para o diagnóstico da doença.

A criptococose é doença fatal, com raríssimas exceções, desde que não tratada; em nossa casuística ocorreram 53,9% de óbitos, 55,5% dos pacientes falecendo nas fases iniciais da doença e 44,5% durante o tratamento. Estes dados demonstram a gravidade da doença e a necessidade de diagnóstico precoce para início imediato de terapêutica adequada e eficaz.

Inúmeras foram as drogas utilizadas no tratamento da neurocriptococose; atualmente são usados três medicamentos, dois de eficácia comprovada, anfotericina B e 5-fluorocitosina e um em fase experimental, fluconazole, com resultados animadores^{5, 8, 59, 60, 66, 67, 68, 90, 99, 100, 101, 102, 103, 107}.

A anfotericina B é a droga de escolha no tratamento desta afecção e age basicamente sobre a membrana do fungo, lesando-a; infelizmente permeia pobremente a barreira hematoencefálica, os níveis no LCR correspondendo a 2,5% daqueles encontrados no soro, fato este que justifica seu uso tópico, intratecal, sempre associado ao intravenoso. Sua administração pode ser acompanhada de efeitos colaterais e/ou tóxicos, muitas vezes limitantes de sua utilização; entre os efeitos tóxicos destaca-se a nefrotoxicidade, sendo ainda citados hipopotassemia, anemia, alterações cardiológicas e hepáticas. Trabalho por nós realizado demonstrou que não existe a menor contra-indicação ao uso da anfotericina B em transplantados renais⁶⁶.

A 5-fluorocitosina tem mecanismo de ação diferente, interferindo no metabolismo protéico do fungo, sua eficácia estando na dependência de sua concentração intracelular; permeia bem a barreira hematoencefálica, os níveis encontrados no LCR variando de 50-90% daqueles detectados no soro. É administrada por via oral, os intervalos entre as doses, em pacientes

com insuficiência renal, sendo dados pelos valores da depuração de creatinina⁹⁰. Sua administração pode ser acompanhada de efeitos colaterais e/ou tóxicos, menos intensos e graves do que os verificados com a anfotericina B; entre os efeitos tóxicos destacam-se as alterações hematológicas, geralmente leucopenia, podendo ainda ocorrer, menos freqüentemente, alterações gastrintestinais e hepáticas, não sendo nefrotóxica. Efeito limitante à sua utilização como droga de escolha no tratamento da neurocriptococose é o desenvolvimento de resistência secundária a ela, no curso da terapêutica, em dois terços dos pacientes; fator limitante de seu uso na AIDS é o desenvolvimento de leucopenia.

Atualmente, preconiza-se o uso associado destas duas drogas, tendo em vista efeito sinérgico entre elas em virtude de seus mecanismos de ação serem diversos; assim, a anfotericina B, em doses menores do que quando utilizada isoladamente, agindo sobre a membrana do fungo facilita maior concentração intracelular da 5-fluorocitosina, obtendo-se melhores efeitos terapêuticos e menos efeitos tóxicos do que quando utilizadas isoladamente^{8, 59, 66, 101, 107}.

O esquema por nós preconizado consiste na utilização, em todos os casos, da anfotericina B por via intravenosa (0,3 a 0,5mg/kg/dia diariamente) e intrarraquidiana lombar (dose crescente de 1 a 5mg por aplicação, três vezes por semana), associada à 5-fluorocitosina (150 a 200mg/kg/dia, em quatro tomadas por via oral, na dependência da depuração da creatinina⁹⁰); quando a anfotericina B é utilizada isoladamente sua dose diária é maior, não devendo, como regra, ultrapassar o limite de 50mg/dia. Obviamente, este esquema varia, no decurso do tratamento, em função da tolerância individual a cada uma das drogas utilizadas, a anfotericina B constituindo-se na peça fundamental do tratamento da neurocriptococose. A utilização deste esquema medicamentoso levou a que não tivéssemos recidiva em nenhum de nossos casos, a recidiva sendo relato freqüente por outros autores que não utilizam tal associação^{65, 66, 67, 68}.

O fluconazole, derivado imidazólico, é fruto destes esforços, tendo excelente penetração pela barreira hematoencefálica, os níveis no LCR correspondendo a 50-60% daqueles encontrados no soro; pode ser utilizado por vias oral e intravenosa, é praticamente isento de efeitos colaterais e tóxicos e apresenta resultados clínicos iniciais animadores. Resultados por nós observados em dois pacientes, um transplantado renal e outro com AIDS, foram considerados bons⁵.

O tratamento da neurocriptococose em pacientes com AIDS segue os mesmos princípios

citados, a existência de leucopenia sendo fator limitante à utilização da 5-fluorocitosina. Uma vez obtida a cura da infecção, recomenda-se tratamento de manutenção na tentativa de evitar recidivas, o qual é semanal com a anfotericina B e diário com o fluconazole^{5, 102, 103}.

Aspergillus sp.

O *Aspergillus* sp. é o segundo agente mais comum de infecção por fungos do SNC em pacientes imunossuprimidos, o *Aspergillus fumigatus* sendo a espécie mais freqüentemente isolada. A aspergilose ocorre tanto em pacientes com alterações da imunidade celular, especialmente em transplantados de coração e de medula óssea, como naqueles portadores de neoplasias, especialmente leucemia aguda sob tratamento quimioterápico; nos transplantados de órgãos incide principalmente no período compreendido de um a quatro meses pós-transplante. Embora o *Aspergillus* sp. tenha distribuição universal, contaminação hospitalar excessiva leva à maior incidência de infecção por este agente em pacientes imunocomprometidos^{13, 22, 36, 61, 75, 84}.

A porta de entrada desta infecção é pulmonar, o SNC sendo atingido por via hematogênica em 10-13% dos pacientes; eventualmente pode ocorrer contaminação por contigüidade de infecção de seios paranasais. Em 50% dos pacientes imunocomprometidos já ocorreu disseminação hematogênica por ocasião da identificação da lesão pulmonar.

A aspergilose do SNC caracteriza-se pela presença de abscessos cerebrais, únicos ou múltiplos, de localização variável e cujas manifestações são diversas, na dependência da localização dos abscessos; tais manifestações muitas vezes não obscurecidas pela doença de base, podendo ser atribuídas a metástases cerebrais.

Clinicamente, a aspergilose do SNC pode exteriorizar-se por dois quadros distintos: quadro de instalação aguda, simulando doença vascular, tendo em vista a tendência do *Aspergillus* sp. de invadir e ocluir vasos, e quadro de evolução subaguda ou crônica, com comprometimento progressivo do nível de consciência e sinais focais, simulando processo expansivo, e causado por abscessos.

O diagnóstico de aspergilose do SNC, em vida, é difícil, a maioria dos casos relatados correspondendo a achados anátomo-patológicos; os meios diagnósticos utilizados, LCR e TC, em geral são inespecíficos para o diagnóstico etiológico, no máximo sugerindo a presença de processo infeccioso. Biopsia cerebral é o procedimento diagnóstico mais indicado nesta doença.

O tratamento é feito com a anfotericina B, porém, a mortalidade é extremamente alta, fato este atribuído a uma série de fatores, tais como gravidade da doença, dificuldade diagnóstica e conseqüente retardo no início da terapia e incapacidade da anfotericina B de atingir concentrações adequadas no sistema nervoso. Todos estes fatos orientam no sentido de conduta neurocirúrgica, desde que possível, na aspergilose do SNC.

Candida sp.

A *Candida* sp. é um dos fungos relatados como podendo causar infecções no SNC de pacientes imunocomprometidos, as espécies mais comumente isoladas sendo a *Candida albicans* e a *Candida tropicalis*^{22, 75, 84}.

Embora a infecção do SNC por *Candida* sp. possa ser conseqüente a embolia por endocardite ou a contaminação por punção líquórica, ela é mais freqüentemente observada no curso de infecção disseminada, a qual pode ocorrer em algumas condições: infecção por procedimentos intravenosos; infecção por manipulação cirúrgica de trato intestinal ou geniturinário contaminados; disseminação espontânea de localização gastrointestinal, principalmente em pacientes neutropênicos ou com alterações na imunidade celular.

Fungemia por *Candida* sp. normalmente é bem tolerada em pacientes imunocompetentes e geralmente não leva à infecção disseminada se o foco primário é convenientemente tratado, o mesmo não acontecendo em pacientes imunocomprometidos, 50% deles manifestando infecções em outros locais, o comprometimento do SNC ocorrendo por via hematogênica.

Clinicamente, a candidíase do SNC se manifesta sob a forma de meningite aguda ou subaguda e, eventualmente, de meningoencefalite ou de abscessos ou granulomas. O diagnóstico é difícil em virtude do LCR e da TC mostrarem alterações inespecíficas e geralmente é dado pela cultura do LCR.

O tratamento é basicamente clínico e baseia-se na associação de anfotericina B e 5-fluorocitosina; resultados animadores têm sido descritos com o uso do fluconazole.

Zygomycetes

Os *Zygomycetes*, especialmente os fungos pertencentes ao gênero *Mucor*, causam a fomicose ou mucormicose orbitorrinocerebral, afecção rara, cuja importância decorre de sua evolução rapidamente fatal desde que não tratada precocemente e adequadamente. Ocorre com maior freqüên-

cia em pacientes imunocompetentes diabéticos e em cetoacidose, porém, também é relatada em pacientes em terapia com corticóides e/ou drogas imunossupressoras e em pacientes com leucopenia grave^{22, 34, 65, 75, 84}.

A mucormicose inicia-se no palato e nos seios paranasais, irradiando-se por contigüidade para a órbita; nesta, pelo comprometimento do nervo óptico e vasos oftálmicos, pode atingir o SNC, o qual menos freqüentemente pode ser atingido por via hematogênica. O fungo tem grande afinidade por artérias, causando lesão da camada íntima com conseqüente trombose e infarto; freqüentemente ocorre comprometimento das artérias oftálmica e carótida interna, desencadeando quadros com características vasculares.

O quadro clínico clássico consta basicamente de sinusite, geralmente unilateral, celulite orbitária, oftalmoplegia e meningoencefalite de evolução rapidamente fatal desde que não haja diagnóstico rápido e terapêutica adequada.

O diagnóstico clínico, em que pese tratar-se de afecção rara, é altamente sugestivo quando, em paciente diabético com cetoacidose, surge o quadro relatado. O diagnóstico é completado pelo estudo radiológico dos seios da face e pelo eventual isolamento do fungo de secreções ou de material de biópsia. O LCR pode mostrar meningite com características bacterianas, porém, o agente etiológico dificilmente é isolado no LCR.

O tratamento baseia-se no controle da doença de base, no debridamento cirúrgico dos focos nasais e paranasais e na utilização da anfotericina B; a mucormicose ainda apresenta morbidade e mortalidade elevadas, óbito ocorrendo em cerca de 50% dos casos.

INFECÇÕES VIRAIS

Em pacientes imunocomprometidos, especialmente naqueles com alterações na imunidade celular, vírus de diversas famílias podem desencadear infecções oportunistas no SNC, algumas delas se exteriorizando por manifestações clínicas significativas. Em geral os vírus se mantêm no organismo em estado latente, a doença viral oportunista no paciente imunossuprimido resultando mais de reativação de vírus endógeno do que de infecção adquirida recentemente^{4, 22, 75, 79, 84}.

Três famílias de vírus devem ser salientadas: Herpesvirus, Papovavirus e Retrovirus.

Inúmeros outros vírus podem acometer o SNC de pacientes imunocomprometidos, porém, sua incidência é bem menor; assim, vários membros dos enterovírus (*Picornavirus*), especialmente o vírus ECHO, estão relacionados em pa-

cientes com hipogamaglobulinemia ao desenvolvimento de meningoencefalite crônica, recidivante, lentamente progressiva e para a qual não existe tratamento; menos freqüentemente são relatadas, em pacientes com comprometimento da imunidade celular, infecções do SNC, atípicas ou graves, com o vírus do sarampo (*Paramixovírus*), ao passo que infecções por *Adenovirus* são bastante raras.

O *Retrovirus HIV*, agente da AIDS, está aqui incluído, pois além de ocasionar imunodepressão grave, favorecendo o surgimento de inúmeras infecções oportunistas do SNC, pode infectar diretamente o sistema nervoso, causando doenças importantes do ponto de vista neurológico.

Herpesvirus

As infecções do sistema nervoso por *Herpesvirus* estão entre as complicações mais comuns em pacientes com comprometimento da imunidade celular, sendo quatro os subgrupos principais que podem acometer o sistema nervoso de pacientes imunocomprometidos: vírus da varicela-zóster, vírus do herpes simples, tipos 1 e 2 (VHS-1 e VHS-2), citomegalovírus (CMV) e vírus de Epstein-Barr (VEB); entre eles o mais importante é o vírus da varicela-zóster^{73, 74}.

Vírus da varicela-zóster

O vírus da varicela-zóster é o agente causal da varicela e do herpes zóster e está associado a um grande número de síndromes neurológicas, comprometendo tanto o SNC quanto o sistema nervoso periférico; é o mais importante vírus a comprometer o paciente imunossuprimido, não infreqüentemente causando encefalite em pacientes com infecção disseminada, a qual é mais comum naqueles com deficiência na imunidade celular, especialmente com doença de Hodgkin em tratamento^{6, 52, 72, 80}.

Embora a varicela geralmente apresente curso benigno, complicações neurológicas importantes, muitas vezes fatais, podem ocorrer, entre elas destacando-se quadros de meningoencefalite, mielite e polirradiculoneurite; em transplantados renais, em contraste com o curso benigno do zóster, a infecção primária por varicela é grave, a encefalite fazendo parte de doença disseminada.

A incidência e a severidade do herpes zóster estão muito aumentadas em pacientes imunocomprometidos, especialmente naqueles com linfomas em tratamento e submetidos a esplenectomia e nos quais não só a disseminação é mais freqüente como também é maior a proba-

bilidade de o zóster recidivar; nestes pacientes a encefalite geralmente se manifesta de uma a oito semanas após o início da erupção cutânea.

O risco de desenvolver zóster é de 7 a 15% em pacientes com linfomas, 1 a 3% em pacientes com neoplasias e 7 a 9% em transplantados renais; 7 a 26% dos pacientes com doença de Hodgkin poderão apresentar disseminação sintomática do zóster, ao passo que em transplantados renais a disseminação e eventual encefalite são raras, surgindo de dois meses a três anos pós-transplante. Esta reativação da infecção do vírus do herpes zóster no SNC geralmente se acompanha de alterações liquóricas, pleocitose sendo encontrada em 38% dos pacientes com zóster não complicado.

As principais complicações neurológicas do herpes zóster incluem fraqueza segmentar, envolvimento de nervos cranianos, encefalomielite, vasculite cerebral, leucoencefalopatia progressiva e neuralgia pós-herpética, a qual é mais freqüente em pacientes imunocomprometidos.

Uma vez feito o diagnóstico de infecção pelo vírus da varicela-zóster, o tratamento é realizado com o aciclovir, na dose de 10mg/kg de 8/8 horas, por via intravenosa e por 10 dias.

Vírus do herpes simples

Embora as manifestações cutâneas desencadeadas pelos VHS-1 e VHS-2 sejam mais freqüentes e graves em pacientes imunocomprometidos, o comprometimento do SNC é surpreendentemente raro e, aparentemente, a infecção nervosa é menos dependente da imunossupressão do que nas outras viroses. Assim, embora o VHS-1 seja a causa mais freqüente de encefalite viral em adultos imunocompetentes, por razões não bem estabelecidas, a encefalite herpética é rara em pacientes imunossuprimidos; nestes, o VHS-2 causa quadros de encefalomielite ou de mielite mais graves, porém, tais quadros também são raros, embora mais numerosos do que os causados pelo VHS-1^{22, 75, 84}.

O aciclovir é a droga de escolha no tratamento das infecções associadas ao vírus do herpes simples.

Citomegalovírus

O CMV causa doença sistêmica grave em pacientes com alteração da imunidade celular, porém, como no caso do vírus do herpes simples, o envolvimento do SNC é raro nestes doentes. Dois grupos de imunossuprimidos seriam mais suscetíveis a infecção disseminada, a qual pode incluir comprometimento do SNC: pacientes transplantados de órgãos, especialmente de rins e

de coração, e pacientes com AIDS, entretanto, a incidência e as manifestações clínicas do comprometimento do SNC ainda não são bem estabelecidas. Em transplantados renais é descrita encefalopatia subaguda caracterizada por confusão mental, letargia ou psicose orgânica, correlacionada a achados fisiopatológicos de infecção do SNC pelo CMV^{17, 23, 71, 96, 97}.

Vírus de Epstein-Barr

Manifestações neurológicas decorrentes de infecção direta do SNC pelo vírus de Epstein-Barr são raras; existem, entretanto, conseqüências indiretas da infecção viral no SNC: cerca de 50% dos tumores observados em transplantados e em pacientes com AIDS são linfomas de células B, os quais apresentam alto grau de invasão do SNC, e cuja patogênese parece estar relacionada à infecção pelo VEB e ao uso de ciclosporina^{22, 26, 93}.

O comprometimento do SNC geralmente se traduz por convulsões, sinais focais e comprometimento do nível de consciência em pacientes febris e que freqüentemente exibem comprometimento multissistêmico. O tratamento clínico consiste na interrupção do uso da ciclosporina e na diminuição do nível de imunossupressão, associado à administração de altas doses de aciclovir por via intravenosa, embora ainda não existam evidências claras da eficácia desta conduta terapêutica²².

Papovavírus

Os *Papovavírus* infectam a maioria dos indivíduos na infância, geralmente sem produzir doença clínica; entre eles sobressai o vírus JC, o qual está associado à etiopatogenia da leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)^{27, 46, 57, 79}.

A LMP é infecção oportunista viral, desmielinizante, do SNC, que ocorre em pacientes com alterações da imunidade celular, raramente sendo relatada em pacientes imunocompetentes. Antes do surgimento da AIDS sua maior incidência era em pacientes com doença de Hodgkin e com leucemias crônicas, sendo também relatada em outras condições tais como transplantes de rins e uso de corticóides; com o advento da AIDS ocorreu aumento na incidência da LMP, a qual incide em cerca de 2% dos aidséticos. Imunodeficiência prolongada parece ser o campo propício para o desenvolvimento da LMP.

Clinicamente, caracteriza-se por início insidioso e desenvolvimento lento e progressivo de sinais focais geralmente supratentoriais e únicos; com o evoluir do processo surgem manifestações multifocais, sendo raro envolvimen-

to de estruturas de fossa posterior. Inicialmente pode sugerir processo expansivo. Menos freqüentemente pode evoluir com comprometimento lento e progressivo do estado mental, com quadro confusional e delirante, sugerindo meningoencefalite.

O diagnóstico baseia-se no quadro clínico e nos exames complementares. O LCR costuma ser normal ou mostrar alterações inespecíficas. A TC pode sugerir o diagnóstico, revelando áreas hipoatenuantes em substância branca subcortical, sem efeito de massa e sem captação de contraste. O diagnóstico de certeza é dado pela biopsia cerebral.

O curso clínico é inexoravelmente fatal, levando o paciente a óbito em semanas ou meses após seu início; raros casos evoluem com remissões e recidivas, com sobrevida mais longa. Não existe, até o momento, terapêutica específica.

Retrovírus

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é causada por um *Retrovírus*, o HIV (antigamente denominado HTLV III) e sua descrição a partir de 1981 acarretou grande impacto médico e social, em decorrência de sua gravidade, de sua incidência crescente e dos grupos de risco envolvidos^{82, 83}.

A AIDS apresenta alto grau de comprometimento neurológico, as manifestações relacionadas ao sistema nervoso sendo causadas pela ação direta do HIV ou, indiretamente, pela imunodepressão por ele desencadeada e que favorece o desenvolvimento de infecções oportunistas e/ou de neoplasias^{29, 47, 48, 49, 98}.

As manifestações neurológicas da AIDS, que atingem tanto o sistema nervoso periférico como, e principalmente, o SNC, podem ocorrer em todas as fases desta doença, desde pacientes apenas soropositivos, assintomáticos, até aqueles com a AIDS completamente instalada. Sintomas neurológicos ocorrem em cerca de 40% dos pacientes com AIDS, em 10% dos quais constitui a manifestação inicial da doença; estudos anátomo-patológicos revelam que 75 a 90% de todos os pacientes com AIDS apresentam comprometimento do sistema nervoso, o qual pode passar despercebido ou ser mascarado por outros processos sistêmicos.

A incidência das diversas doenças associadas à AIDS varia segundo as numerosas publicações existentes, provavelmente estando na dependência de uma série de fatores entre os quais destacam-se a prevalência regional desses processos, os diversos grupos de risco envolvidos e o estágio da AIDS por ocasião de suas manifestações^{9, 14, 16, 20}.

As principais complicações neurológicas da AIDS relacionadas ao SNC e seus principais agentes etiológicos são:

1. Infecção viral primária relacionada ao HIV
 - Complexo AIDS-demência
 - Meningite asséptica
 - Mielopatia vacuolar
2. Infecções oportunistas virais
 - Leucoencefalopatia multifocal progressiva
 - Citomegalovírus
 - Vírus do herpes simples, tipos 1 e 2
 - Vírus da varicela-zóster
3. Infecções oportunistas não virais
 - Toxoplasma gondii*
 - Cryptococcus neoformans*
 - Candida albicans*
 - Aspergillus fumigatus*
 - Histoplasma capsulatum*
 - Treponema pallidum*
 - Mycobacterium tuberculosis-hominis*
 - Mycobacterium avium-intracellulare*
 - Listeria monocytogenes*
 - Nocardia asteroides*
4. Neoplasias
 - Linfoma primário do SNC
 - Linfoma metastático do SNC
 - Sarcoma de Kaposi metastático
5. Complicações vasculares
 - Isquêmicas
 - Hemorrágicas

As infecções virais primárias estão relacionadas à ação direta do HIV no SNC, entre elas destacando-se:

Complexo AIDS-demência — também conhecido por encefalite subaguda ou encefalopatia da AIDS e que se caracteriza por comprometimento cognitivo progressivo, acompanhado de alterações motoras e de comportamento; compromete clinicamente mais de dois terços dos pacientes com AIDS, estudos anátomo-patológicos mostrando comprometimento de cerca de 90% do total de pacientes com AIDS.

Meningite asséptica — que ocorre em 5 a 10% dos pacientes com AIDS, inclusive podendo surgir nas fases iniciais da doença.

Mielopatia vacuolar — descrita em 11 a 22% dos pacientes com AIDS e que se caracteriza por paraparesia espástica progressiva, geralmente associada à demência.

Os processos infecciosos oportunistas que ocorrem na AIDS de uma maneira geral correspondem àqueles encontrados em pacientes imunocomprometidos, com algumas peculiaridades

como o predomínio, entre as infecções não virais, do *Toxoplasma gondii* e do *Cryptococcus neoformans*, o pequeno número de infecções pelo *Aspergillus fumigatus* e a baixa incidência de infecções bacterianas, especificamente pela *Listeria monocytogenes*^{9, 14, 16, 20, 49, 82}.

A AIDS por enquanto não tem tratamento específico, seguindo curso invariavelmente fatal. As condutas diagnósticas e terapêuticas para as doenças oportunistas associadas são as mesmas anteriormente citadas, recomendando-se tratamento de manutenção na tentativa de evitar recidivas^{31, 32, 50, 102, 103}.

INFECÇÕES PARASITÁRIAS

Duas infecções parasitárias são importantes na gênese de infecções oportunistas no SNC de pacientes imunodeprimidos: a toxoplasmose e a strongiloidíase.

Toxoplasma gondii

O *Toxoplasma gondii* é o agente da infecção parasitária mais comum no SNC de pacientes imunossuprimidos, constituindo-se, também, na infecção mais comum nestes pacientes. Até recentemente era doença relativamente rara, ocorrendo basicamente em pacientes com alteração na imunidade celular, especialmente em transplantados renais e em pacientes com leucemias e linfomas. Com o surgimento da AIDS, a incidência da toxoplasmose aumentou consideravelmente, respondendo por cerca de 10 a 15% das complicações neurológicas nesta doença, só sendo ultrapassada, em alguns trabalhos, pela criptococose. Como esta, a toxoplasmose também é passível de tratamento medicamentoso, apresentando resposta terapêutica melhor e mais rápida^{4, 15, 16, 21, 22, 24, 54, 64, 75, 84, 86}.

A apresentação clínica da toxoplasmose do SNC varia de cefaléia e febre, isoladamente, a coma. O quadro clínico mais comum, geralmente de instalação subaguda, é o de meningoencefalite com sinais focais, podendo também se manifestar com quadros de encefalite ou meningoencefalite sem comprometimento focal ou com sintomatologia pseudotumoral. As manifestações focais em geral são conseqüentes a lesões hemisféricas. Início ictal pode ocorrer, porém, é raro; sintomas e sinais de infecção do SNC costumam estar presentes.

A apresentação e o curso da toxoplasmose do SNC são mais graves em pacientes imunodeficientes do que nos pacientes imunocompetentes; mesmo entre os primeiros o seu prognóstico é variável, sendo mais grave em pacientes transplantados renais do que em pacientes com AIDS.

Toxoplasmose é o diagnóstico mais provável em pacientes com AIDS que apresentam comprometimento neurológico focal agudo ou subagudo, o principal diagnóstico diferencial sendo feito com linfomas primários do SNC, a segunda causa mais freqüente de lesões focais do SNC, na AIDS.

A suspeita diagnóstica clínica deve ser confirmada pelos exames complementares, basicamente o LCR, a TC e a RM. O LCR pode ser normal ou apresentar pleocitose discreta, geralmente com predomínio de linfócitos e monócitos e hiperproteinorraquia, a glicemia sendo normal. A pesquisa de anticorpos pode ser positiva, porém, sua negatividade não exclui o diagnóstico, podendo se positivar posteriormente no curso da doença.

A TC caracteriza-se pela presença de múltiplas lesões hipoatenuantes, as quais geralmente sofrem realce anelar com o uso de contraste, localizadas predominantemente no córtex cerebral e nos núcleos da base, circundadas por áreas de edema; realce homogêneo das lesões ou ausência de realce são observados em cerca de 25% dos casos; raramente a TC é normal. O diagnóstico tomográfico diferencial é com linfomas, os quais se localizam mais freqüentemente na substância branca e apresentam realce mais difuso.

Nos pacientes em que o diagnóstico não é de certeza, embora com grandes evidências clínicas e laboratoriais, duas são as condutas a serem adotadas: terapêutica de prova ou biópsia cerebral. A primeira é a mais utilizada pela maioria dos autores pois, de uma maneira geral, a toxoplasmose do SNC responde rápida e adequadamente à terapêutica usual em cerca de uma a duas semanas. O tratamento recomendado consiste na associação sulfadiazina-pirimetamina, devendo-se complementar a terapêutica com ácido fólico com a finalidade de prevenir-se alterações de medula óssea. Em casos de intolerância às sulfas ou em doentes neutropênicos nos quais o tratamento poderia acentuar a neutropenia, é preconizado o uso da clindamicina, embora sua real eficácia na toxoplasmose do SNC ainda não tenha sido estabelecida. A biópsia cerebral é reservada para os pacientes que não respondem à terapêutica de prova⁷⁵.

A resposta terapêutica costuma ser boa, mesmo na AIDS. Nesta, o tratamento deve ser mantido permanentemente, pois sua suspensão pode levar, freqüentemente, a recidivas da infecção.

Deve ser restrita a utilização de corticóides como adjuvantes no tratamento da toxoplasmose do SNC, pois seu efeito imunossupressor pode facilitar o surgimento de outras infecções

oportunistas, especialmente na AIDS. Seu uso, cuidadoso e temporário, deve se limitar àqueles pacientes em que o edema perilesional é importante, com repercussões clínicas significativas.

Strongyloides stercoralis

A infecção por *Strongyloides stercoralis* geralmente é benigna e limitada ao trato gastrointestinal. Ocasionalmente pode desencadear infecção disseminada grave, com eventual comprometimento do SNC, em pacientes imunocompetentes; porém, é em pacientes imunocomprometidos, principalmente nos portadores de deficiência na imunidade celular e em uso de corticóide, que a disseminação da estrongiloidíase costuma ocorrer^{4, 22, 75, 77, 84, 95}.

Dois formas de infecção severa pelo *Strongyloides stercoralis* podem ocorrer no paciente imunocomprometido:

- síndrome de hiperinfecção, na qual ocorre invasão maciça do trato gastrointestinal e dos pulmões, locais de maior envolvimento no ciclo biológico do parasita;
- estrongiloidíase disseminada, na qual grande número de larvas filariformes invadem a corrente sanguínea e infestam inúmeros órgãos, entre eles o SNC, podendo carrear consigo bacilos gram-negativos entéricos, os quais podem desencadear quadros concomitantes de septicemia e/ou de meningite bacteriana.

Infecção do SNC pelo *Strongyloides stercoralis* pode exteriorizar-se por quadros de meningite, meningoencefalite e de abscessos cerebrais. O envolvimento do SNC pode ser decorrente da invasão direta do parasita ou de meningite bacteriana conseqüente a bacteremia por germes entéricos.

Tendo em vista a gravidade desta infecção, é norma recomendar-se a realização de exames de fezes periódicos em pacientes imunossuprimidos, especialmente naqueles tomando corticóide. Pacientes com exames positivos devem ser tratados, a droga de escolha sendo o tiabendazol; esta mesma droga deve ser utilizada no caso de comprometimento do SNC, associada a esquema antibiótico na eventualidade de ocorrer meningite bacteriana concomitante ou que em geral não é perfeitamente curada enquanto a infecção parasitária não for erradicada, às vezes sendo necessários vários cursos de tratamento antiparasitário. O tiabendazol é utilizado na dose de 25mg/kg, duas vezes ao dia, por uma a duas semanas.

INFECÇÕES OPORTUNISTAS DO SNC E TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS

Atualmente, o transplante de órgãos é a melhor opção no tratamento de muitas doenças, avanços em métodos de imunossupressão e em técnicas cirúrgicas favorecendo grande aumento no número e tipos de transplantes; estes fatos, entretanto, são acompanhados de uma série de riscos pois os transplantados estão sujeitos a numerosas intercorrências iatrogênicas, muitas das quais envolvem o SNC. Complicações neurológicas ocorrem em mais de 50% dos transplantes, com morbidade e mortalidade altas. Entre elas destacam-se os processos infecciosos. Em contrapartida, o aprimoramento das técnicas cirúrgicas utilizadas nos transplantes e o uso de drogas e condutas imunossupressoras mais seletivas, como a ciclosporina, acarretaram melhor controle das infecções⁶⁹.

A seguir será feita uma avaliação dos principais transplantes de órgãos atualmente efetuados, com enfoque para as correspondentes infecções do SNC.

TRANSPLANTE RENAL

O rim é o órgão mais freqüentemente transplantado, pois técnicas aperfeiçoadas de imunossupressão fizeram com que o transplante renal se tornasse alternativa válida à diálise crônica em pacientes em estágio final de doenças renais.

Como a terapia imunossupressora é rotineiramente utilizada após o transplante renal, o risco de infecções é alto neste grupo de pacientes, atingindo 80%. Por outro lado, a presença de *Diabetes mellitus* e de uremia, pré e pós-transplante, assim como a de infecção ativa por citomegalovírus também interferem nos mecanismos de defesa do organismo contra infecções, complicando os efeitos adversos inerentes às drogas imunossupressoras^{7, 11, 12, 22, 28, 85, 88, 104, 105, 106, 110}.

A incidência de processos infecciosos no SNC em transplantes renais varia segundo os vários trabalhos existentes, 2,7%¹⁰⁴, 6,7%³⁸, 12%¹⁰⁴, com valores médios de 5 a 10%²²; a morbidade e a mortalidade são elevadas, com 47 a 77% dos pacientes indo a óbito em consequência direta a tais infecções^{22, 38}.

Sabbaga⁸⁸, em excelente revisão em nosso meio sobre 1.000 transplantes renais efetuados em 902 pacientes em período de 20 anos, encontrou 991 episódios de infecções (99,1%); ocorreram 327 óbitos (32,7%), dos quais 191 em consequência direta à infecção, correspondendo a 19,1% do total de transplantes e a 58,4% do total de óbitos, metade dos pacientes falecen-

do com função renal normal. As infecções mais freqüentes foram: bacterianas 72%, virais 19,5%, micóticas 8,8%, por protozoários 2,3% e por helmintos 0,7%; em relação aos agentes infecciosos específicos e ao comprometimento do SNC, os dados repetem, de uma maneira geral, aqueles referidos em literatura.

Os principais agentes infecciosos que acometem o SNC de pacientes submetidos a transplantes renais incluem bactérias, fungos, vírus e parasitas. *Listeria monocytogenes*, *Cryptococcus neoformans* e *Aspergillus fumigatus* respondem por cerca de 80 a 90% dos processos infecciosos não virais nestes pacientes, a *Listeria monocytogenes* sendo o agente mais comum dos três, na maioria dos trabalhos existentes, causando cerca de um terço do total das infecções do SNC^{22, 38, 84}.

A listeriose e a criptococose geralmente se manifestam por quadros meningíticos ou meningoencefalíticos, ao passo que a aspergilose, a toxoplasmose e a nocardiose geralmente se exteriorizam por quadros de abscessos e/ou granulomas. A incidência destas infecções varia conforme o tempo decorrido do transplante renal, a aspergilose, a nocardiose e a toxoplasmose geralmente causando infecção entre o primeiro e o quarto mês pós-transplante ao passo que a criptococose geralmente ocorre após o sexto mês e a listeriose, em qualquer período pós-transplante^{13, 30, 37, 41, 78, 81, 87, 91, 92}.

Infecções virais do SNC em transplantados renais são ocasionadas principalmente pelo vírus da varicela-zóster, pelo citomegalovírus, pelo papovavírus JC e pelo vírus do sarampo, a ativação de vírus latente presente no organismo é facilitada pela imunossupressão parecendo ser o mecanismo de infecção viral mais comum, embora também possa ocorrer contaminação externa. A infecção viral do SNC é freqüentemente fatal em transplantados renais.

A ocorrência de herpes-zóster nestes pacientes é estimada de 5,1 a 8,2%; a disseminação do vírus para o SNC podendo desencadear quadros de encefalite. Leucoencefalopatia multifocal progressiva, atribuída ao papovavírus JC e, eventualmente, ao SV-40, ocorre pouco em transplantados renais, embora eles possuam todas as condições predisponentes a esta entidade. Encefalite pelo vírus do sarampo é rara, geralmente ocorrendo em crianças imunocomprometidas e sendo rara em adultos^{27, 46, 52, 57, 72}.

A extensão e o significado da infecção do SNC pelo CMV em transplantados renais permanecem desconhecidos. Evidências sorológicas ou virológicas de infecção sistêmica pelo CMV foram encontradas em 70 a 90% dos transplantados renais; entretanto, a incidência de infec-

ção clínica é menor, 90% se desenvolvendo no período de até quatro meses pós-transplante, com mortalidade de 20%. O comprometimento do SNC geralmente se exterioriza por quadros encefalíticos de difícil diagnóstico. A infecção sistêmica pelo CMV, particularmente quando primária, pode comprometer o sistema imunológico do transplantado renal facilitando o surgimento de outras infecções oportunistas. Assim, pacientes com infecção primária com o CMV apresentam maior número de infecções oportunistas, bacterianas e micóticas, do que aqueles com reativação da infecção ou que não a apresentam^{17, 71, 96, 97}.

Envolvimento neurológico pelo HIV, agente da AIDS, pós-transplante renal ainda não foi referido, embora existam relatos de transmissão do vírus de doadores infectados; transmissão do HIV para transplantados renais pode também ocorrer através de transfusões de sangue e/ou de hemoderivados^{45, 76, 94}.

No estudo dos processos infecciosos que acometem o transplantado renal é útil dividir a época da infecção pós-transplante em três períodos: primeiro mês pós-transplante, um a seis meses pós-transplante e mais de seis meses pós-transplante. Esta distribuição temporal dos processos infecciosos é extremamente útil não só do ponto de vista diagnóstico, como também do ponto de vista epidemiológico, permitindo detectar eventuais focos de infecção hospitalar, uma vez que seja verificada incidência aumentada ou presente, de determinada organismo, em épocas em que tal fato não devesse ocorrer^{22, 85}.

No primeiro mês que se segue ao transplante renal e ao início da terapêutica imunossupressora, e interessantemente no qual o SNC costuma ser poupado, três tipos de doenças infecciosas podem ocorrer:

- Infecções existentes antes do transplante e que persistem no pós-transplante, eventualmente exacerbadas pela imunossupressão reforçada nesta fase; do ponto de vista do SNC as principais são as infecções latentes devidas ao *Mycobacterium tuberculosis*, ao *Strongyloides stercoralis* ou a uma das micoses profundas geograficamente restritas, como as causadas por *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* e *Paracoccidioides brasiliensis*.
- Infecções transmitidas por enxertos contaminados.
- Infecções bacterianas comuns em pós-operatório de pacientes imunocompetentes.

Deve ser ressaltado que neste período, em que são maiores as doses das drogas imunossu-

pressoras, não ocorrem infecções oportunistas, especialmente do SNC; as exceções a esta regra constituem importante indício de contaminação hospitalar anômala, passível de correção.

O período que se estende do primeiro ao sexto mês pós-transplante corresponde àquele em que é maior o risco de infecções, inclusive do SNC, pois nesta fase a imunossupressão encontra-se em sua intensidade máxima, devido à duração da terapia imunossupressora e aos efeitos imunossupressores das viroses, especialmente do CMV. Dois tipos principais de infecções merecem ser citados:

- Infecções devidas a uma variedade de vírus, especialmente herpesvírus, com destaque para o CMV, e vírus da hepatite.
- Infecções devidas a agentes oportunistas, entre os quais destacam-se a *Listeria monocytogenes*, o *Aspergillus fumigatus* e a *Nocardia asteroides*.

Pacientes transplantados renais com mais de seis meses de transplante podem ser divididos em três grupos em função do risco de infecções:

- Pacientes com infecção viral crônica e de evolução progressiva devido à interação da doença viral crônica com o estado de imunodepressão crônica; os exemplos mais significativos correspondem à coriorretinite progressiva devida ao CMV e ao linfoma de células B associado ao vírus de Epstein-Barr e que apresenta alto grau de invasão do SNC.
- Pacientes sem infecção viral crônica, com boa função renal, recebendo terapia imunossupressora mínima e cujas infecções são as mesmas de sua comunidade.
- Pacientes com rejeição crônica, submetidos a altas doses de drogas imunossupressoras, aguda e cronicamente, os quais são de alto risco para infecções oportunistas, entre elas destacando-se a criptococose e a listeriose.

TRANSPLANTE DE CORAÇÃO E DE CORAÇÃO-PULMÃO

O transplante de coração transformou-se em conduta universalmente aceita no tratamento de doenças cardíacas progressivas, em estágio terminal. Com o aprimoramento das técnicas cirúrgicas, um dos maiores problemas que interferem no sucesso destes transplantes são as complicações que podem ocorrer, entre elas sobressaindo-se as complicações infecciosas, responsáveis por cerca de 54% dos óbitos, e as complicações neurológicas^{2, 10, 26, 33, 39, 40, 53, 63, 73, 74, 89}.

Dentre as complicações neurológicas destacam-se as infecções do SNC, as quais inicialmente respondiam por cerca de 34% do total de complicações e hoje, graças ao aprimoramento dos métodos de imunossupressão, correspondem a cerca de 3% das complicações neurológicas dos transplantes cardíacos³³.

As infecções oportunistas do SNC, que surgem duas a três semanas pós-transplante e têm incidência maior nos três primeiros meses pós-transplante, manifestam-se por quadros de meningite, encefalite e/ou abscessos cerebrais. O diagnóstico destes processos infecciosos, como em outros pacientes imunocomprometidos, muitas vezes é difícil, seja pela insuficiência de sintomas e sinais seja pela ocorrência de infecções múltiplas ou de outras complicações sistêmicas relacionadas ao transplante, com ou sem implicações neurológicas.

Inúmeros são os agentes infecciosos que podem acometer os transplantados de coração e de coração-pulmão, revisão recente mostrando prevalência de infecções não virais sobre as virais, isoladamente fungos e vírus predominando sobre bactérias e parasitas. Entre os agentes não virais houve nítido predomínio do *Aspergillus fumigatus*, destacando-se ainda o *Toxoplasma gondii*, o *Cryptococcus neoformans* e a *Listeria monocytogenes*; entre os agentes virais destacam-se o CMV, o vírus do herpes simples, o vírus do herpes zóster e o vírus de Epstein-Barr³⁹.

Aspergillus sp. e *Toxoplasma gondii* são os principais causadores de abscessos cerebrais, a etiologia bacteriana sendo rara, ao passo que o *Cryptococcus neoformans* e a *Listeria monocytogenes* são os principais agentes de meningite.

Encefalite viral difusa geralmente é causada por herpesvírus, especialmente pelo CMV e pelo herpes simples, não sendo relatadas encefalites agudas pelo VHS-1. A encefalite do herpes simples geralmente é decorrente da viremia e a do herpes zóster, da disseminação de processo focal. Leucoencefalopatia multifocal progressiva ainda não foi descrita em transplantados de coração e de coração-pulmão, provavelmente pelo pouco tempo de seguimento destes pacientes.

TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

Nos últimos anos o transplante de medula óssea firmou-se como importante procedimento terapêutico em uma série de doenças hematológicas e sistêmicas, entre elas destacando-se a anemia aplástica, doenças linforreticulares malignas, certos erros inatos do metabolismo e algumas condições de imunodeficiência. Em muitos ca-

sos o transplante de medula óssea é a única possibilidade de sobrevivência. Infelizmente, é procedimento de muito risco, 20 a 50% dos pacientes falecendo em decorrência das complicações diretamente relacionadas ao transplante, entre elas sobressaindo-se as complicações infecciosas^{6, 23, 25, 42, 51, 70, 93, 112, 113}.

Complicações neurológicas ocorrem em 59 a 70% dos pacientes submetidos a transplante de medula óssea, sendo causa direta de óbito em 6%. Entre elas se destacam os processos infecciosos do SNC, os quais ocorrem, geralmente, no período de imunodeficiência pós-transplante, apresentando incidência de 7 a 14% entre as complicações neurológicas²⁵.

Os agentes infecciosos, bactérias, fungos, vírus e parasitas, comprometem estes pacientes em dois períodos principais da imunodepressão: primeiro mês pós-transplante, correspondendo à fase de granulocitopenia, e no período que se estende do segundo ao 12º mês pós-transplante. Infecções bacterianas, fúngicas e virais (principalmente herpesvírus) tendem a ocorrer no primeiro mês, ao passo que infecções virais (principalmente CMV) e parasitárias ocorrem mais freqüentemente no período tardio da imunossupressão.

O SNC costuma ser comprometido a partir do segundo mês pós-transplante. A incidência de infecções bacterianas do SNC varia de 1,3 a 5,3%, sem que ocorra predomínio de determinado agente, entre os quais são citados: *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, abscessos cerebrais bacterianos sendo raros.

Dentre os fungos salienta-se o *Aspergillus fumigatus*, o qual é responsável por 50 a 57% do total de infecções do SNC observadas nos transplantes de medula; surpreendentemente não existem relatos de comprometimento pelo *Cryptococcus neoformans* e por micobactérias.

Infecções virais do sistema nervoso são mais freqüentemente causadas por herpesvírus (especialmente vírus da varicela-zóster e CMV), a manifestação clínica mais comum sendo a do zóster localizado, o qual pode generalizar-se e ocasionar óbito. Encefalite viral é rara em transplante de medula óssea e geralmente ocorre no quadro de disseminação viral sistêmica, os sintomas clínicos sendo atípicos, assumindo curso subagudo, sem sintomatologia focal; os agentes mais freqüentes são herpesvírus, CMV e adênovírus.

O *Toxoplasma gondii* é o único parasita descrito comprometendo o SNC de pacientes submetidos a transplantes de medula óssea, sua incidência sendo desconhecida.

TRANSPLANTE DE FÍGADO

As complicações neurológicas que ocorrem nos transplantes de fígado, 33% em um dos poucos trabalhos existentes sobre o assunto, estão entre as causas mais importantes de morbidade e de mortalidade neste procedimento. Entre tais complicações destacam-se os processos infecciosos, uma das principais causas de óbitos, e cujo diagnóstico é geralmente dificultado pela presença concomitante da encefalopatia hepática, entidade muito freqüente no transplante de fígado^{1, 58, 109}.

Correlações anátomo-clínicas em pacientes submetidos a transplante de fígado mostraram comprometimento infeccioso do SNC em 34% dos pacientes⁵⁸.

O comprometimento do SNC costuma ocorrer no período tardio do transplante, seu diagnóstico sendo difícil, em virtude das intercorrências existentes, e o índice de mortalidade é alto.

TRANSPLANTE DE PÂNCREAS

É reduzido o número de pacientes submetidos a transplantes de pâncreas, fato este que dificulta a avaliação das complicações neurológicas, especialmente as infecciosas, associadas a este procedimento⁴⁴.

Como geralmente o transplante de pâncreas está associado a transplante de rim, seria de se esperar incidência razoável de processos infecciosos nestes pacientes, fato que não ocorre. Em um relato de 15 pacientes foi constatado apenas um caso de meningite asséptica em paciente sob terapia com OKT-3, o que é relatado por alguns autores⁴⁴.

Não existe explicação satisfatória para esta baixa incidência de processos infecciosos do SNC em pacientes submetidos a transplante de pâncreas, fato que contraria os dados disponíveis para as outras modalidades de transplantes.

CONDUTA DIAGNÓSTICA NO PACIENTE IMUNODEPRIMIDO COM INFECÇÃO DO SNC

A conduta diagnóstica nos pacientes imunodeprimidos com suspeita diagnóstica de infecção do SNC deve ser mais agressiva do que aquela adotada, nas mesmas circunstâncias, em pacientes imunocompetentes.

Como foi visto, os processos infecciosos que acometem o SNC de pacientes imunodeprimidos podem apresentar características clínicas, líquóricas e radiológicas diferentes daquelas apresentadas por pacientes imunocompetentes, fato este que dificulta em muito o diagnóstico

precoce de tais entidades. Como também já foi enfatizado, do diagnóstico precoce e conseqüente início de terapia adequada depende o prognóstico dos pacientes portadores de infecções do SNC, seja quanto à morbidade, seja quanto à mortalidade.

Fator básico determinante dos dados clínicos, líquóricas e radiológicas em pacientes com doenças infecciosas é a resposta inflamatória à presença do agente infeccioso e não o próprio agente em si. Assim, na presença de organismos que determinam respostas inflamatórias mínimas em pacientes cuja resposta imunológica é limitada pela doença de base e/ou por sua terapia, os sinais e os sintomas clínicos de infecção podem estar bastante diminuídos ou mesmo ausentes, talvez encobertos pelas manifestações da doença de base, dificultando o diagnóstico da infecção e retardando o início da terapêutica. Febre e cefaléia são os dados mais freqüentemente presentes, em intensidade variável, ao passo que sinais meníngeos podem estar ausentes.

A avaliação neurológica do paciente imunocomprometido na busca de processo infeccioso do SNC deve ser feita na base de critérios diferentes daqueles adotados em pacientes imunocompetentes; esperar por sinais meníngeos, distúrbios de consciência ou sinais neurológicos focais antes de se considerar a possibilidade de infecção oportunista do SNC é retardar o diagnóstico e complicar seu prognóstico.

Todo paciente imunossuprimido necessita ser submetido à avaliação clínica neurológica periódica; exames de LCR e TC devendo ser efetuados à menor suspeita de comprometimento neurológico, mesmo que o único dado disponível seja, por exemplo, cefaléia ou febre aparentemente inexplicáveis. Se o paciente apresentar exame neurológico normal, inclusive fundo de olho, o LCR é o primeiro exame a ser realizado; a existência de edema de papila e/ou de sinais focais contra-indica o LCR, devendo ser efetuada a TC ou, eventualmente, a ressonância magnética e posteriormente o LCR, desde que possível, e para complementação diagnóstica.

Assim como o quadro clínico nestes pacientes é muitas vezes diferente daqueles observados em pacientes imunocompetentes, o mesmo pode se dar em relação ao LCR e à TC, os quais podem ser inicialmente normais; nesta eventualidade e persistindo a suspeita de comprometimento neurológico, tais exames devem ser repetidos.

Uma vez estabelecido o diagnóstico etiológico, terapêutica específica deve ser iniciada o mais rápida e adequadamente, devendo-se levar em conta a penetração pela barreira hematoencefálica das drogas utilizadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADAMS, D. H.; PONSFORD, S.; GUNSON, B.; BOON, A.; HONIGSBERGER, L.; WILLIAMS, A.; BUCKELS, J.; ELIAS, E. & McMASTER, P. — Neurological complications following liver transplantation. *Lancet*, 1:949-951, 1987.
2. ALSIP, S. G. & COBBS, C. G. — *Pseudallescheria boydii* infection of the central nervous system in a cardiac transplant recipient. *Sout. Med. J.*; 79:383-384, 1986.
3. ANDERSON, R. J.; SCHAFER, L. A.; OLIN, D. B. & EICKHOFF, T. C. — Infectious risk factors in the immunosuppressed host. *Am. J. Med.*, 54:453-460, 1973.
4. ARMSTRONG, D. & WONG, B. — Central nervous system infections in immunocompromised hosts. *Annu. Rev. Med.*, 33:293-308, 1982.
5. ARNDT, C. A. S.; WALSH, T. J.; McCULLY, C. L.; BALIS, F. M.; PIZZO, P. A. & POPLACK, D. G. — Fluconazole penetration into cerebrospinal fluid: implications for treating fungal infections of the central nervous system. *J. Infect. Dis.*, 157:178-180, 1988.
6. ATKINSON, K.; MEYERS, J. D.; STORB, R.; PRENTICE, R. L. & THOMAS, E. D. — Varicella-zoster virus infection after marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia. *Transplantation*, 29:47-50, 1980.
7. BACH, M. C.; SAHYOUN, A.; ADLER, J. L.; SCHLESINGER, R. M.; BREMAN, J.; MADRAS, P.; P'ENG, F. & MONACO, A. P. — Influence of rejection therapy on fungal and nocardial infections in renal-transplant recipients. *Lancet*, 1:180-184, 1973.
8. BENNETT, J. E.; DISMUKES, W. E.; DUMA, R. J.; MEDOFF, G.; SANDE, M. A.; GALLIS, H.; LEONARD, J.; FIELDS, B. T.; BRADSHAW, M.; HAYWOOD, H.; MCGEE, Z. A.; CATE, T. R.; COBBS, C. G.; WARNER, J. F. & ALLING, D. W. — A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. *N. Engl. J. Med.*, 301:126-131, 1979.
9. BISHBURG, E.; SUNDERAM, G.; REICHMAN, L. B. & KAPILA, R. — Central nervous system tuberculosis with the acquired immunodeficiency syndrome and its related complex. *Ann. Intern. Med.*, 105:210-213, 1986.
10. BRITT, R. H.; ENZMANN, D. R. & REMINGTON, J. S. — Intracranial infection in cardiac transplant recipients. *Ann. Neurol.*, 9:107-119, 1981.
11. BRUNO, A. & ADAMS Jr., H. P. — Neurologic problems in renal transplant recipients. In Patchell, R. A. (ed.). *Neurologic Complications of Transplants. Neurologic Clinics*, Philadelphia, Saunders, 1988, vol. 6, p. 305-325.
12. BURGOS-CALDERON, R.; PANKEY, G. A. & FIGUEROA, J. E. — Infection in kidney transplantation. *Surgery*, 70:334-340, 1971.
13. BURTON, J. R.; ZACHERY, J. B.; BESSIN, R.; RATHBUN, H. K.; GREENOUGH III, W. B.; STERIOFF, S.; WRIGHT, J. R.; SLAVIN, R. E. & WILLIAMS, G. M. — Aspergillosis in four renal transplant recipients: diagnosis and effective treatment with amphotericin B. *Ann. Intern. Med.*, 77:383-388, 1972.
14. BYRNE, W. R. & WAJSZCZUK, C. P. — Cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): successful treatment with fluconazole after failure of amphotericin B. *Ann. Intern. Med.*, 108:384-385, 1988.
15. CAREY, R. M.; KIMBALL, A. C.; ARMSTRONG, D. & LIEBERMAN, P. H. — Toxoplasmosis: clinical experiences in a cancer hospital. *Am. J. Med.*, 54:30-38, 1973.
16. CARRAZANA, E. J.; ROSSITCH Jr., E. & SAMUELS, M. A. — Cerebral toxoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 91:291-301, 1989.
17. CHATTERJEE, S. N.; FIALA, M.; WEINER, J.; STEWART, J. A.; STACEY, B. & WARNER, N. — Primary cytomegalovirus and opportunistic infections: incidence in renal transplant recipients. *JAMA*, 240:2446-2449, 1978.
18. CHERNIK, N. L.; ARMSTRONG, D. & POSNER, J. B. — Central nervous system infections in patients with cancer. *Medicine (Baltimore)*, 52:563-581, 1973.
19. CHERNIK, N. L.; ARMSTRONG, D. & POSNER, J. B. — Central nervous system infections in patients with cancer: changing patterns. *Cancer*, 40:268-274, 1977.
20. CHUCK, S. L. & SANDE, M. A. — Infections with *Cryptococcus Neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 321:794-799, 1989.
21. COHEN, S. N. — Toxoplasmosis in patients receiving immunosuppressive therapy. *JAMA*, 211:657-660, 1970.
22. CONTI, D. J. & RUBIN, R. H. — Infection of the central nervous system in organ transplant recipients. In Patchell, R. A. (ed.). *Neurologic Complications of Transplants. Neurologic Clinics*. Philadelphia, Saunders, 1988, vol. 6, p. 241-260.
23. CORDONNIER, C.; FEUILHADE, F.; VERNANT, J. P.; MARSAULT, C.; RODET, M. & ROCHANT, H. — Cytomegalovirus encephalitis occurring after bone marrow transplantation. *Scand. J. Haematol.*, 31:248-252, 1983.
24. COUVREUR, J. & DESMONTS, G. — Acquired and congenital toxoplasmosis. In Harris, A. A. (ed.). *Microbial Disease. Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam, Elsevier, 1988, vol. 8(52), p. 351-363.
25. DAVIS, D. G. & PATCHELL, R. A. — Neurologic complications of bone marrow transplantation. In Patchell, R. A. (ed.). *Neurologic Complications of Transplants. Neurologic Clinics*. Philadelphia, Saunders, 1988, vol. 6, p. 377-387.
26. DUMMER, J. S.; BOUND, L. M.; SINGH, G.; ATCHISON, R. W.; KAPADIA, S. B. & HO, M. — Epstein-Barr virus-induced lymphoma in a cardiac transplant recipient. *Am. J. Med.*, 77:179-184, 1984.
27. EGAN, J. D.; RING, B. L. & REDING, M. J. — Reticulum cell sarcoma and progressive multifocal leukoencephalopathy following renal transplantation. *Transplantation*, 29:84-86, 1980.
28. EICKHOFF, T. C. — Infections in renal transplant recipients. *Transplant. Proc.*, 5:1233-1238, 1973.
29. GABUZDA, D. H. & HIRSCH, M. S. — Neurologic manifestations of infection with human immunodeficiency virus: clinical features and pathogenesis. *Ann. Intern. Med.*, 107:383-391, 1987.
30. GALLIS, H. A.; BERMAN, R. A.; CATE, T. R.; HAMILTON, J. D.; GUNNELLS, J. C. & STICKEL, D. L. — Fungal infection following renal transplantation. *Arch. Intern. Med.*, 135:1163-1172, 1975.
31. GLATT, A. E.; CHIRGWIN, K. & LANDSMAN, S. H. — Treatment of infections associated with human immunodeficiency virus. *N. Engl. J. Med.*, 318:1439-1448, 1988.

32. GUEDEBLATT, M.; GERBER, O.; VAILLANCOURT, P. D. & BRONSTER, D. — Liquide céphalo-rachidien quasi-normal chez des patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise et d'une méningite a cryptocoque. *Rev. Neurol. (Paris)*, 143:290-293, 1987.
33. HALL, W. A.; MARTINEZ, A. J.; DUMMER, J. S.; GRIFFITH, B. P.; HARDESTY, R. L.; BAHNSON, H. T. & LUNSFORD, L. D. — Central nervous system infections in heart and heart-lung transplant recipients. *Arch. Neurol.*, 46:173-177, 1989.
34. HAMMER, G. S.; BOTTONNE, E. J. & HIRSCHMAN, S. Z. — Mucormycosis in a transplant recipient. *Am. J. Clin. Pathol.*, 64:389-398, 1975.
35. HART, P. D.; RUSSELL Jr., E. & REMINGTON, J. S. — The compromised host and infection: II. Deep fungal infection. *J. Infect. Dis.*, 120:169-191, 1969.
36. HARTSTEIN, A. I. & WINN, R. E. — Aspergillosis. In Harris, A. A. (ed.). *Microbial Disease. Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam, Elsevier, 1988, vol. 8(52), p. 377-384.
37. HOEPELMAN, I. M.; BAKKER, L. J.; JESSURUN, R. F. M.; ROZENBERG-ARSKA, M. & VERHOEF, J. — Disseminated *Nocardia asteroides* infection complicating renal transplantation. *Netb. J. Med.*, 31:175-182, 1987.
38. HOOPER, D. C.; PRUITT, A. A. & RUBIN, R. H. — Central nervous system infection in the chronically immunosuppressed. *Medicine (Baltimore)*, 61:166-188, 1982.
39. HOTSON, J. R. & ENZMANN, D. R. — Neurologic complications of cardiac transplantation. In Patchell, R. A. (ed.). *Neurologic Complications of Transplants. Neurologic Clinics*. Philadelphia, Saunders, 1988, vol. 6, p. 349-365.
40. HOTSON, J. R. & PEDLEY, T. A. — The neurologic complications of cardiac transplantation. *Brain*, 99:673-694, 1976.
41. HOWARD, R. J.; SIMMONS, R. L. & NAJARIAN, J. S. — Fungal infections in renal transplant recipients. *Ann. Surg.*, 188:598-605, 1978.
42. JEHN, U.; FINK, M.; GUNDLACH, P.; SCHWAB, W. D.; BISE, K.; DECKSTEIN, W. D. & WILSKE, B. — Lethal cardiac and cerebral toxoplasmosis in a patient with acute myeloid leukemia after successful allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation*, 38:430-433, 1984.
43. KAPLAN, M. H.; ARMSTRONG, D. & ROSEN, P. — Tuberculosis complicating neoplastic disease: a review of 201 cases. *Cancer*, 33:850-858, 1974.
44. KIOK, M. C. — Neurologic complications of pancreas transplants. In Patchell, R. A. (ed.). *Neurologic Complications of Transplants. Neurologic Clinics*. Philadelphia, Saunders, 1988, vol. 6, p. 367-376.
45. L'AGE-STEHR, J.; SCHWARZ, A.; OFFERMANN, G.; LANGMAACK, H.; BENNHOLD, I.; NIEDRIG, M. & KOCH, M. A. — HTLV-III infection in kidney transplant recipients. *Lancet*, 2:1361-1362, 1985.
46. LEGRAIN, M.; GRAVELEAU, J.; BRION, S.; MIKOL, J. & KUSS, R. — Leuco-encéphalopathie multifocale progressive après transplantation rénale. *J. Neurol. Sci.*, 23:49-62, 1974.
47. LEVY, R. M. & BREDESEN, D. E. — Central nervous system dysfunction in acquired immunodeficiency syndrome. In Rosenblum, M. L.; Levy, R. M. & Bredeesen, D. E. (eds.). *AIDS and the Nervous System*. New York, Raven Press, 1988, p. 29-63.
48. LEVY, R. M.; BREDESEN, D. E. & ROSENBLUM, M. L. — Neurological manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): experience at UCSF and review of the literature. *J. Neurosurg.*, 62:475-495, 1985.
49. LEVY, R. M.; JANSSEN, R. S.; BUSH, T. J. & ROSENBLUM, M. L. — Neuroepidemiology of acquired immunodeficiency syndrome. In Rosenblum, M. L.; Levy, R. M. & Bredeesen, D. E. (eds.). *AIDS and the Nervous System*. New York, Raven Press, 1988, p. 13-27.
50. LIVRAMENTO, J. A.; MACHADO, L. R.; NÓBREGA, J. P. S.; BACHESCHI, L. A. & SPINA-FRANÇA, A. — Líquido cefalorraqueano na AIDS: análise de 291 casos. *Arq. Neuropsiquiatr.*, (in press).
51. LOWEMBERG, B.; VAN GIJN, J.; PRINS, E. & POLDERMAN, A. M. — Fatal cerebral toxoplasmosis in a bone marrow transplant recipient with leukemia. *Transplantation*, 35:30-34, 1983.
52. LUBY, J. P.; RAMIREZ-RONDA, C.; RINNER, S.; HULL, A. & VERGNE-MARINI, P. — A longitudinal study of varicella-zoster infections in renal transplant recipients. *J. Infect. Dis.*, 135:659-663, 1977.
53. LUFT, B. J.; NAOT, Y.; ARAUJO, F. G.; STINSON, E. B. & REMINGTON, J. S. — Primary and reactivated toxoplasma infection in patients with cardiac transplants: clinical spectrum and problems in diagnosis in a defined population. *Ann. Intern. Med.*, 99:27-31, 1983.
54. LUFT, B. J. & REMINGTON, J. S. — Toxoplasmic encephalitis. *J. Infect. Dis.*, 157:1-6, 1988.
55. LUKES, S. A.; POSNER, J. B.; NIELSEN, S. & ARMSTRONG, D. — Bacterial infections of the CNS in neutropenic patients. *Neurology*, 34:269-275, 1984.
56. MANDELL, W. & NEU, H. C. — Nocardial infections. In Harris, A. A. (ed.). *Microbial Disease. Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam, Elsevier, 1988, vol. 8(52), p. 445-453.
57. MANZ, H. J.; DINSDALE, H. B. & MORRIN, P. A. F. — Progressive multifocal leukoencephalopathy after renal transplantation: demonstration of papova-like virions. *Ann. Intern. Med.*, 75:77-81, 1971.
58. MARTINEZ, A. J.; ESTOL, C. & FARIS, A. A. — Neurologic complications of liver transplantation. In Patchell, R. A. (ed.). *Neurologic Complications of Transplants. Neurologic Clinics*. Philadelphia, Saunders, 1988, vol. 6, p. 327-348.
59. MEDOFF, G.; COMFORT, M. & KOBAYASHI, G. S. — Synergistic action of amphotericin B and 5-fluorocytosine against yeast-like organisms. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 138:571-574, 1971.
60. MEDOFF, G. & KOBAYASHI, G. S. — Strategies in the treatment of systemic fungal infections. *N. Engl. J. Med.*, 302:145-155, 1980.
61. MEYER, R. D.; YOUNG, L. S.; ARMSTRONG, D. & YU, B. — Aspergillosis complicating neoplastic disease. *Am. J. Med.*, 54:6-15, 1973.
62. MILLAR, J. W. & HORNE, N. W. — Tuberculosis in immunosuppressed patients. *Lancet*, 1:1176-1180, 1979.
63. MONTERO, C. G. & MARTINEZ, A. J. — Neuropathology of heart transplantation: 23 cases. *Neurology*, 36:1149-1154, 1986.
64. NAVIA, B. A.; PETITO, C. K.; GOLD, J. W. M.; CHO, E.; JORDAN, B. D. & PRICE, R. W. — Cerebral toxoplasmosis complicating the acquired immune deficiency syndrome: clinical and neuropathological findings in 27 patients. *Ann. Neurol.*, 19:224-238, 1986.
65. NÓBREGA, J. P. S. — Micose do sistema nervoso central. *Arq. Bras. Neurocirurg.*, 1:157-171, 1982.

66. NÓBREGA, J. P. S. — *Contribuição para o Estudo do Emprego da Anfotericina B no Tratamento da Neurocriptococose em Pacientes Submetidos a Transplante Renal*. Tese. Faculdade de Medicina da Universidade de S. Paulo, S. Paulo, 1987.
67. NÓBREGA, J. P. S.; LIVRAMENTO, J. A.; MACHADO, L. R. & SPINA-FRANÇA, A. — Criptococose do SNC: avaliação da terapêutica por anfotericina-B, 5-fluorocitosina e miconazole em 18 casos. *Arq. Neuropsiquiatr.*, 37:28-33, 1979.
68. NÓBREGA, J. P. S.; LIVRAMENTO, J. A. & SPINA-FRANÇA, A. — 5-fluorocitosina e anfotericina-B no tratamento da criptococose do sistema nervoso central. *Arq. Neuropsiquiatr.*, 33:210-216, 1975.
69. PATCHELL, R. A. — Preface. In Patchell, R. A. (ed.). *Neurologic Complications of Transplants*. *Neurologic Clinics*. Philadelphia, Saunders, 1988, vol. 6, p. XI-XII.
70. PATCHELL, R. A.; WHITE III, C. L.; CLARK, A. W.; BESCHORNER, W. E. & SANTOS, G. W. — Neurologic complications of bone marrow transplantation. *Neurology*, 35:300-306, 1985.
71. PETERSON, P. K.; BALFOUR Jr., H. H.; MARKER, S. C.; FRYD, D. S.; HOWARD, R. J. & SIMMONS, R. L. — Cytomegalovirus discase in renal allograft recipients: a prospective study of the clinical features, risk factors and impact on renal transplantation. *Medicine (Baltimore)*, 59:283-300, 1980.
72. PETERSON, L. R. & FERGUSON, R. M. — Fatal central nervous system infection with varicella-zoster virus in renal transplant recipients. *Transplantation*, 37:366-368, 1984.
73. POLLARD, R. B.; ARVIN, A. M.; GAMBERG, P.; RAND, K. H.; GALLAGHER, J. G. & MERIGAN, T. C. — Specific cell-mediated immunity and infections with herpes viruses in cardiac transplant recipients. *Am. J. Med.*, 73:679-687, 1982.
74. PREIKSAITS, J. K.; ROSNO, S.; GRUMET, C. & MERIGAN, T. C. — Infections due to herpesviruses in cardiac transplant recipients: role of the donor heart and immunosuppressive therapy. *J. Infect. Dis.*, 147:974-981, 1983.
75. PRICE, R. W. & NAVIA, B. A. — Infections in AIDS and in other immunosuppressed patients. In Kennedy, P. G. E. & Johnson, R. T. (eds.). *Infections of the Nervous System*. London, Butterworths, 1987, p. 248-273.
76. PROMPT, C. A.; REIS, M. M.; GRILLO, F. M.; KOPSTEIN, J.; KRAEMER, E.; MANFRO, R. C.; MAIA, M. H. & COMIRAN, J. B. — Transmission of AIDS virus at renal transplantation. *Lancet*, 2:672, 1985.
77. PURTILO, D. T.; MEYERS, W. M. & CONNOR, D. H. — Fatal strongyloidiasis in immunosuppressed patients. *Am. J. Med.*, 56:488-493, 1974.
78. REYNOLDS, E. S.; WALLS, K. W. & PFEIFFER, R. I. — Generalized toxoplasmosis following renal transplantation: report of a case. *Arch. Intern. Med.*, 118:401-405, 1966.
79. RICHARDSON Jr., E. P. — Progressive multifocal leukoencephalopathy: 30 years later. *N. Engl. J. Med.*, 318:315-317, 1988.
80. RIFKIND, D. — The activation of varicella-zoster virus infections by immunosuppressive therapy. *J. Lab. Clin. Med.*, 68:463-474, 1966.
81. RIFKIND, D.; MARCHIORO, T. L.; SCHNECK, S. A. & HILL Jr., R. B. — Systemic fungal infections complicating renal transplantation and immunosuppressive therapy: clinical, microbiologic, neurologic and pathologic features. *Am. J. Med.*, 43:28-38, 1967.
82. ROSENBLUM, M. L.; LEVY, R. M. & BREDESEN, D. E. — *AIDS and the Nervous System*. New York, Raven Press, 1988.
83. ROSENBLUM, M. L.; LEVY, R. M. & BREDESEN, D. E. — Overview of AIDS and the nervous system. In Rosenblum, M. L.; Levy, R. M. & Bredesen, D. E. (eds.). *AIDS and the Nervous System*. New York, Raven Press, 1988, p. 1-12.
84. RUBIN, H. R. & HOOPER, D. C. — Central nervous system infection in the compromised host. *Med. Clin. North Am.*, 69:281-296, 1985.
85. RUBIN, R. H.; WOLFSON, J. S.; COSIMI, A. B. & TOLKOFF-RUBIN, N. E. — Infection in the renal transplant recipient. *Am. J. Med.* 70:405-411, 1981.
86. RUSKIN, J. & REMINGTON, J. S. — Toxoplasmosis in the compromised host. *Ann. Intern. Med.*, 84:193-199, 1976.
87. SABBAGA, E. — Micoses por fungos oportunistas nos transplantes renais. In Lacaz, C. S. (ed.). *Infeções por Agentes Oportunistas*. São Paulo, Ed. Univ. S. Paulo, 1977, p. 93-97.
88. SABBAGA, E. — *1.000 Transplantes Renais: Vinte Anos de Experiência*. Tese. Faculdade de Medicina da Universidade de S. Paulo, S. Paulo, 1988.
89. SCHOBER, R. & HERMAN, M. M. — Neuropathology of cardiac transplantation: survey of 31 cases. *Lancet*, 1:962-967, 1973.
90. SCHONEBECK, J.; POLAK, A.; FERNEX, M. & SCHOLLER, H. J. — Pharmacokinetic studies on the oral antimycotic agent 5-fluorocytosine in individuals with normal and impaired kidney function. *Chemotherapy*, 18:321-336, 1973.
91. SCHRÖTER, G. P. J.; TEMPLE, D. R.; HUSBERG, B. S.; WEIL III, R. & STARZL, T. E. — Cryptococcosis after renal transplantation: report of ten cases. *Surgery*, 79:268-277, 1976.
92. SCHRÖTER, G. P. J. & WEIL, R. — *Listeria monocytogenes* infection after renal transplantation. *Arch. Intern. Med.*, 137:1395-1399, 1977.
93. SCHUBACH, W. H.; HACKMAN, R.; NEIMAN, P. E.; MILLER, G. & THOMAS, E. D. — A monoclonal immunoblastic sarcoma in donor cells bearing Epstein-Barr virus genomes following allogeneic marrow grafting for acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 60:180-187, 1982.
94. SCHWARZ, A.; HOFFMANN, F.; L'AGE-STEHR, J.; TEGZESS, A. M. & OFFERMANN, G. — Human immunodeficiency virus transmission by organ donation: outcome in cornea and kidney recipients. *Transplantation*, 44:21-24, 1987.
95. SCOWDEN, E. B.; SCHAFFNER, W. & STONE, W. J. — Overwhelming strongyloidiasis: an unappreciated opportunistic infection. *Medicine (Baltimore)*, 57:527-544, 1978.
96. SIMMONS, R. L.; LOPEZ, C.; BALFOUR Jr., H. H.; KALIS, J.; RATAZZI, L. C. & NAJARIAN, J. S. — Cytomegalovirus: clinical virological correlations in renal transplant recipients. *Ann. Surg.*, 180:623-634, 1974.
97. SIMMONS, R. L.; MATAS, A. J.; RATAZZI, L. C.; BALFOUR Jr., H. H.; HOWARD, R. J. & NAJARIAN, J. S. — Clinical characteristics of the lethal cytomegalovirus infection following renal transplantation. *Surgery*, 82:537-546, 1977.
98. SNIDER, W. D.; SIMPSON, D. M.; NIELSEN, S.; GOLD, J. W. M.; METROKA, C. E. & POSNER, J. B. — Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. *Ann. Neurol.*, 14:403-418, 1983.

99. SPINA-FRANÇA, A. — Terapêutica das neuromicoses oportunistas. In Lacaz, C. S. (ed.). *Infecções por Agentes Oportunistas*. S. Paulo, Ed. Univ. S. Paulo, 1977, p.155-170.
100. SPINA-FRANÇA, A. & SILVA, J. B. — Diagnóstico e tratamento da criptococose do sistema nervoso central: considerações sobre 16 casos. *Arq. Neuropsiquiatr.*, 26:115-126, 1968.
101. STAMM, A. M.; DIASIO, R. B.; DISMUKES, W. E.; SHADOMY, S.; CLOUD, G. A.; BOWLES, C. A.; KARAM, G. H. & ESPINEL-INGROFF, A. — Toxicity of amphotericin B plus flucytosine in 194 patients with cryptococcal meningitis. *Am. J. Med.*, 83:236-242, 1987.
102. STERN, J. J.; HARTMAN, B. J.; SHARKEY, P.; ROWLAND, V.; SQUIRES, K. E.; MURRAY, H. W. & GRAYBILL, J. R. — Oral fluconazole therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome and cryptococcosis: experience with 22 patients. *Am. J. Med.*, 85:A6, 1988.
103. SUGAR, A. M. & SAUNDERS, C. — Oral fluconazole as suppressive therapy of disseminated cryptococcosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am. J. Med.*, 85:A6, 1988.
104. TILNEY, N. L.; KOHLER, T. R. & STROM, T. B. — Cerebromeningitis in immunosuppressed recipients of renal allografts. *Ann. Surg.*, 195:104-109, 1982.
105. TOLKOFF-RUBIN, N. E. & RUBIN, R. H. — Uremia and host defenses. *N. Engl. J. Med.*, 322:770-772, 1990.
106. TURCOTTE, J. G. — Infection and renal transplantation. *Surg. Clin. North Am.*, 52:1501-1512, 1972.
107. UTZ, J. P.; GARRIQUES, I. L.; SANDE, M. A.; WARNER, J. F.; MANDELL, G. L.; McGEHEE, R. F.; DUMA, R. J. & SHADOMY, S. — Therapy of cryptococcosis with a combination of flucytosine and amphotericin B. *J. Infect. Dis.*, 132:368-373, 1975.
108. VINKEN, P. J.; BRUYN, G. W.; KLAWANS, H. L. & HARRIS, A. A. (eds.) — *Handbook of Clinical Neurology: Microbiol Disease*. Amsterdam, Elsevier, 1988, vol. 52, p. 1-601.
109. WAJSZCZUK, C. P.; DUMMER, J. S.; HO, M.; Van THIEL, D. H.; STARZL, T. E.; IWATSUKI, S. & SHAW Jr., B. — Fungal infections in liver transplant recipients. *Transplantation*, 40:347-353, 1985.
110. WALKER, P. R. & MOORHEAD, J. F. — Infection in the renal transplant patient. *J. R. Soc. Med.*, 71:84-86, 1978.
111. WEENINK, H. R. & BRUYN, G. W. — Cryptococcosis. In Harris, A. A. (ed.). *Microbial Disease. Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam, Elsevier, 1988, vol. 8(52), p. 429-436.
112. WINSTON, D. J.; GALE, R. P.; MEYER, D. V.; YOUNG, L. S. & UCLA BONE MARROW TRANSPLANTATION GROUP — Infectious complications of human bone marrow transplantation. *Medicine (Baltimore)*, 58:1-31, 1979.
113. WIZNITZER, M.; PACKER, R. J.; AUGUST, C. S. & BURKEY, E. D. — Neurological complications of bone marrow transplantation in childhood. *Ann. Neurol.*, 16:569-576, 1984.

EXPERIÊNCIA CLÍNICA COM ERITROPOETINA RECOMBINANTE HUMANA

Maria de Fátima Santos Bandeira

Marcos Hoette

Frederico Ruzany



INTRODUÇÃO

A associação entre anemia e insuficiência renal foi descrita, pela primeira vez, por Richard Bright há mais de 150 anos. Em 1906, Carnot e Deflandre observaram que o soro de coelhos anêmicos, injetado em coelhos normais, proporcionava um aumento na produção de hemácias. Eles formularam a hipótese da existência de um fator humoral que induzia a eritropoese. Cinquenta anos depois, Jacobson e cols. observaram que ratos nefrectomizados bilateralmente não apresentavam esta resposta, provando a origem renal deste hormônio hematopoético — a eritropoetina⁴⁴. Esta conclusão foi questionada por vários anos porque o conceito vigente era que o rim, em situações de hipóxia, produzia uma enzima capaz de ativar a proeritropoetina sintetizada no fígado.

Em 1977, Miyake e cols. purificaram a eritropoetina da urina de pacientes com anemia aplásica⁶⁰. Este estudo tornou possível o desenvolvimento de métodos de radioimunoensaio para detectar a eritropoetina em soro humano normal e comparar seus níveis nas variadas doenças. Logo após, Eschbach e cols. confirmaram que a suplementação externa de eritropoetina poderia aumentar a produção de hemácias, usando como modelo experimental ovelhas com nefrectomia subtotal³³. Estes achados aceleraram as pesquisas para produção de eritropoetina em grandes quantidades, fato que foi possível graças à engenharia genética.

A eritropoetina é um hormônio glicoprotéico com peso molecular de 34.000 daltons. A porção protéica corresponde a 75% do seu pe-

so molecular e o restante é carboidrato, que é essencial para a atividade biológica *in vivo*⁵¹. Ela se origina nas células endoteliais dos capilares peritubulares do córtex renal e da medula externa⁵³, e sua função primária é a regulação da eritropoese estimulando a proliferação e a diferenciação das células progenitoras eritróides. Estudos usando ratos em atmosferas pobres em oxigênio ou enriquecidas com monóxido de carbono comprovaram que os níveis séricos circulantes de eritropoetina são regulados por condições que alteram a oxigenação tissular⁵². A hipóxia é o principal estímulo para um aumento da eritropoetina e estados que levam à redução de oxigênio (O₂) ou ao aumento da necessidade de O₂ são acompanhados por elevação dos seus níveis séricos (Fig. 16.1).

Outro local de produção da eritropoetina, especialmente na fase fetal, é o fígado, embora no período pós-natal sua contribuição seja inferior a 10%. O sítio hepático de produção parece ser a célula de Kupffer⁶⁵. Outros órgãos não produzem eritropoetina, ao contrário do que havia sido proposto anteriormente⁵³.

BIOLOGIA DA ERITROPOETINA

ISOLAMENTO E PRODUÇÃO

A partir da purificação da eritropoetina urinária, várias etapas sucederam-se na obtenção do seu gene humano. A seqüência de aminoácidos foi obtida por clivagem pela tripsina. Após retranslocação foram selecionados dois dos fragmentos de oligonucleotídeos, que foram marcados

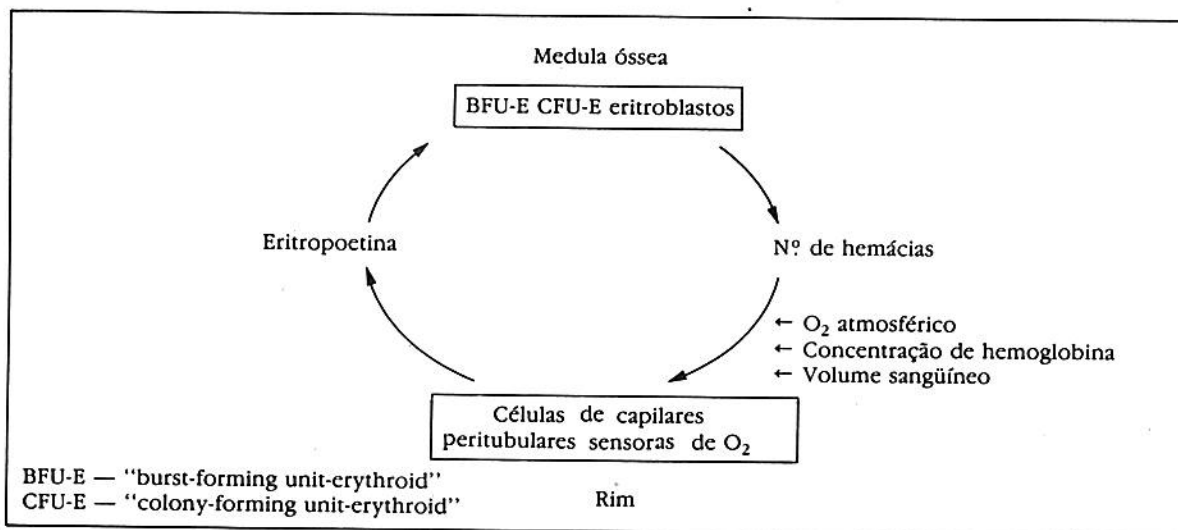


Figura 16.1 — Representação esquemática da produção e ação da eritropoetina.

com fósforo radioativo e usados como sonda. Estas sondas foram usadas para pesquisar o gene da eritropoetina do conjunto de DNA humano.

De vários milhões de fragmentos de DNA, três representaram o seu gene intacto. Estes foram isolados e selecionados por enzimas de restrição, inseridos em um plasmídeo (vetor SV-40) e transferidos para o citoplasma de uma célula de mamífero para a produção de material recombinante. A célula escolhida foi a do ovário do "hamster" chinês, onde se dá a glicosilação pós-translacional da proteína, o que proporciona a atividade hormonal *in vivo*⁴¹. O hormônio recombinante, secretado por este meio de cultura, possui a mesma seqüência de aminoácidos e propriedades biológicas e imunológicas semelhantes às do hormônio natural.

O caminho entre o isolamento do gene humano da eritropoetina que se localiza no braço longo do cromossomo 7, a produção do hormônio recombinante e seu uso em animais de experimentação se deram em menos de dois anos. No final de 1985 e início de 1986, realizaram-se os primeiros estudos clínicos nos Estados Unidos³⁰ e na Europa⁸⁰, carregando consigo uma enorme expectativa para o tratamento da anemia da doença renal e abrindo uma nova era para os portadores de insuficiência renal crônica.

PAPEL DA ERITROPOETINA NA DIFERENCIAÇÃO DA CÉLULA ERITRÓIDE

A eritropoetina é o mais importante regulador da eritropoese e atua nas células progenitoras da medula óssea promovendo sua proliferação e diferenciação^{36, 38}.

A hierarquia da hematopoese, demonstrada na figura 16.2, se dá com a célula pluripotente, a qual se diferencia para formar a primeira célula progenitora mielóide, que por sua vez se diferencia nos progenitores de megacariócitos, eosinófilos, granulócitos, macrófagos e eritrócitos⁵¹. A célula mais primitiva da série eritróide é a "burst-forming unit-erythroid" (BFU-E), que evolui para "colony-forming unit-erythroid" (CFU-E). A eritropoetina atua na BFU-E para promover seu desenvolvimento em CFU-E, porém, sua maior ação se dá a nível de CFU-E^{49, 51}, induzindo sua diferenciação para pró-eritroblastos e reticulócitos. A ação da eritropoetina ocorre na superfície da célula através de receptor, seguindo-se da internalização do seu complexo receptor^{35, 46}. Estudos de Krantz e cols. em células de murinos⁴⁹ evidenciaram que, um minuto após a aplicação do hormônio, há aumento na captação de cálcio marcado por estas células e uma completa internalização do hormônio em 10 minutos. Logo após, observa-se aumento da atividade do RNA, seguindo-se da síntese de DNA, divisão celular e síntese da hemoglobina⁵³.

ANEMIA DA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA — MECANISMOS PRIMÁRIOS E SECUNDÁRIOS

A anemia que acompanha a insuficiência renal é o principal fator responsável pela limitação da capacidade física dos pacientes renais crônicos, prejudicando a reabilitação social e profissional e acarretando uma qualidade de vida insatisfatória.

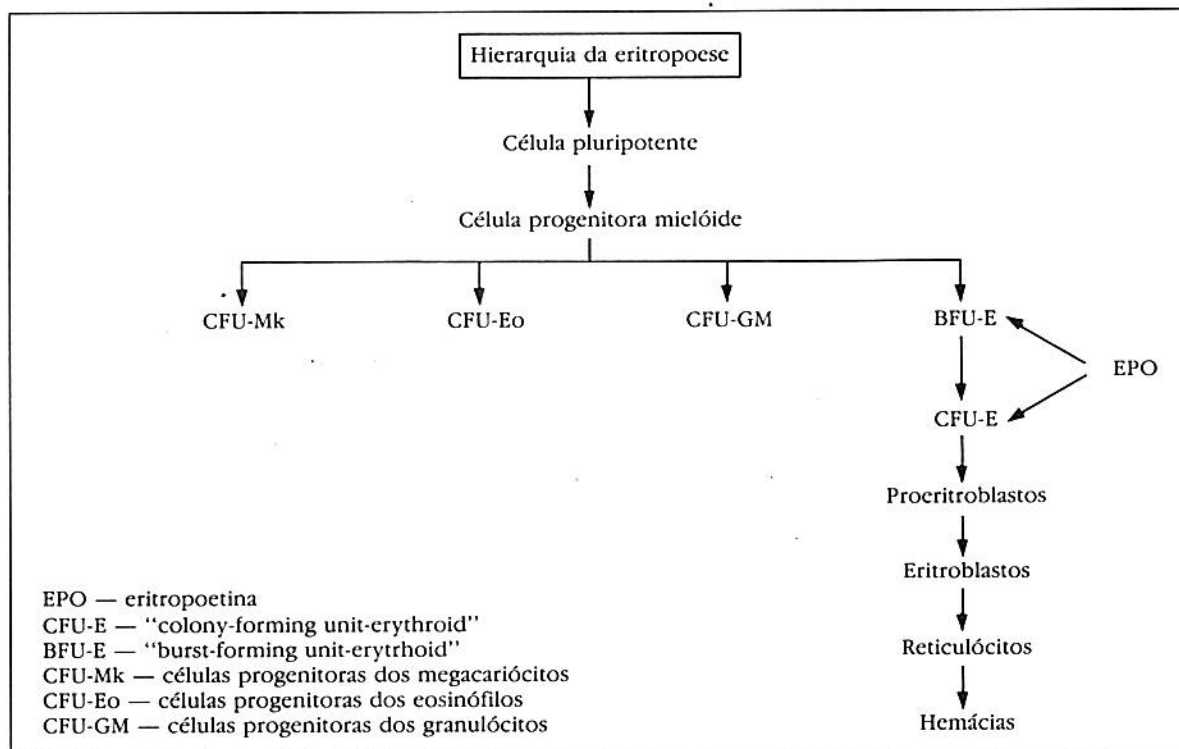


Figura 16.2 — Hierarquia da eritropoese.

Há aproximadamente 200.000 pacientes em tratamento dialítico no mundo e 75% destes são moderada ou severamente anêmicos³². A necessidade de transfusões sanguíneas periódicas para prevenir sintomas de hipóxia grave varia entre 25%³⁰ e 80%^{19, 63, 82} das populações de pacientes em centros de diálise do mundo inteiro. As crianças necessitam mais transfusões chegando a usar entre 0,5 e 0,94U de concentrado de hemácias por mês^{7, 9}. A transfusão sanguínea, além de ser uma terapêutica transitória e incompleta, pode acarretar inúmeras complicações como disseminação de doenças infecciosas (hepatites, AIDS, citomegalovírus — CMV), sobrecarga de ferro e desenvolvimento de anticorpos citotóxicos contra antígeno leucocitário humano (HLA)⁴².

A anemia renal, usualmente, é hipoproliferativa, normocrômica e normocítica e sua patogênese é multifatorial: deficiência de eritropoetina, inibição da eritropoese, diminuição da sobrevivência da hemácia, perda sanguínea, deficiência de ferro, toxicidade pelo alumínio e outros (Quadro 16.1).

DEFICIÊNCIA DE ERITROPOETINA

Atualmente, sabe-se que entre os vários mecanismos da anemia renal o principal é a deficiência de eritropoetina^{3, 5, 6, 25, 28, 64}. Em circuns-

Quadro 16.1 — Anemia na insuficiência renal crônica — mecanismos primários e secundários.

Deficiência de eritropoetina
 Inibição da eritropoese
 Diminuição da sobrevivência da hemácia
 Perda sanguínea
 Deficiência de ferro
 Toxicidade do alumínio
 Osteíte fibrosa
 Outros

tâncias normais, níveis plasmáticos de eritropoetina de 10-30mU/mL são capazes de manter uma massa celular eritróide estável, porém níveis muito maiores são encontrados, como resposta de um rim normal a alterações da oxigenação tissular¹⁷.

Os níveis de eritropoetina em pacientes urêmicos são muito baixos para o grau da anemia e os anéfricos mostram níveis ainda inferiores. Níveis de eritropoetina medidos em pacientes pediátricos submetidos ou não a tratamento dialítico foram semelhantes a valores encontrados em crianças saudáveis: $19,6 \pm 8$ mU/mL (normal: 10-30mU/mL), embora a hemoglobina média deste mesmo grupo fosse de $7,0 \pm 1,3$ g/dL⁴.

Caro e Erslev¹⁷ compararam níveis séricos de eritropoetina encontrados em anemias de diversas etiologias e observaram aumentos de

até 1.000 vezes o valor normal nas anemias agudas. Na anemia associada à doença crônica, valores superiores a 10 vezes os níveis normais também eram obtidos, porém esta correlação não foi encontrada nos portadores de doenças renais, enfatizando a importância da eritropoetina na gênese desta anemia.

INIBIÇÃO DA ERITROPOESE

A inibição da eritropoese, durante anos, foi postulada como sendo a principal causa da anemia renal e algumas linhas de evidência sugeriam isso:

1. A eritropoese *in vitro* era bloqueada quando se acrescentava soro urêmico a células de medula óssea de murinos¹⁶. Algumas substâncias presentes no soro urêmico (toxinas urêmicas) como hormônio paratireóide (PTH), espermina e espermidina inibiam a proliferação das células progenitoras eritróides CFU-E. Em humanos, porém, comprovou-se que o PTH purificado, tanto a molécula intacta como seu radical aminoterminal, adicionado à cultura de células de medula não inibia a eritropoese *in vitro*³². A espermina e a espermidina não são inibidores específicos da eritropoese, pois inibem igualmente a granulocitopoese e a megacariocitopoese⁷².
2. A infusão de plasma com altos níveis de eritropoetina de pacientes portadores de anemia aplástica não estimulou a eritropoese em pacientes com insuficiência renal, quando havia grau de uremia avançado. Entretanto, os trabalhos experimentais de Eschbach injetando, diariamente, plasma rico em eritropoetina, em ovelhas urêmicas demonstraram resposta eritróide semelhante à dos animais normais, indicando que não havia inibição à ação de eritropoetina³³. Atualmente, o sucesso com o uso da eritropoetina recombinante humana na correção da anemia, mostrado pelos estudos multicêntricos mundiais, comprova que a inibição da eritropoese é apenas um fator coadjuvante na patogênese da anemia da insuficiência renal crônica.

DIMINUIÇÃO DA SOBREVIDA DA HEMÁCIA

Outra causa contribuidora é a diminuição da sobrevivência da hemácia. A hemácia normal sobrevive em torno de 120 dias e um fator extracelular atua nos pacientes urêmicos encurtando sua vida em 30 a 50%. As hemácias de pacientes renais crônicos transfundidas para pessoas normais têm uma sobrevivência normal, o mesmo não se dando quando se injetam concentrados de

hemácias de doadores hígidos em pacientes renais crônicos. Esta hemólise continua a existir independente do tratamento dialítico usado³⁰. O tratamento com eritropoetina recombinante humana não soluciona este problema⁶⁹.

PERDA SANGÜÍNEA

Significantes perdas sangüíneas ocorrem em pacientes renais crônicos, em estágio pré-terminal ou em fase dialítica, contribuindo assim para aumentar a anemia. A principal causa para esta propensão ao sangramento é um defeito qualitativo das plaquetas, favorecendo perda sangüínea principalmente por via digestiva. Esta disfunção prolonga o tempo de sangramento e impede a agregação plaquetária *in vitro*. Vários mecanismos contribuem para isto: diminuição da atividade do fator 3 plaquetário, diminuição dos níveis de tromboxane, aumento da prostaciclina (PGI₂) e diminuição da atividade do fator VIII⁵⁷.

DEFICIÊNCIA DE FERRO

Outros mecanismos podem se desenvolver em pacientes em diálise e agravar a anemia. A deficiência de ferro é uma condição muito comum e pode reduzir a eritropoese que necessita estoques adequados de ferro para se desenvolver. As constantes e inevitáveis perdas sangüíneas em pacientes em hemodiálise pelo volume residual do dialisador, múltiplas punções e testes de laboratório, podem ocasionar perdas de até 780mg de ferro/ano, segundo Eschbach³⁴.

TOXICIDADE PELO ALUMÍNIO

A ocorrência de anemia microcítica em pacientes em tratamento dialítico é mais freqüente devido à deficiência de ferro, porém pode ser uma manifestação hematológica precoce de intoxicação pelo alumínio²¹. Ela pode ocorrer, mesmo em pacientes com níveis séricos de alumínio moderadamente aumentados, e responde ao uso de substâncias quelantes de alumínio como a desferroxamina. O mecanismo pelo qual o alumínio leva à anemia microcítica é pouco conhecido. O alumínio diminui a síntese da porção heme, provavelmente, por inibição de enzimas como a ferroquelatase e a uroporfirina descarboxilase²⁰.

O efeito do alumínio na eritropoese foi estudado *in vitro* adicionando-se alumínio à cultura de células eritróides, observando-se que o crescimento não era afetado. Quando se acrescentou transferrina ao mesmo meio de cultura contendo alumínio, houve inibição das colô-

nias de crescimento eritróide, que não era superado pela adição de eritropoetina. O alumínio diminui a resposta eritróide provavelmente por competir com o ferro na sua ligação com a transferrina^{21, 29}.

As maiores causas de intoxicação pelo alumínio são: contaminação da água usada para diálise e uso de quelantes de fosfato contendo alumínio^{1, 2}. Os cuidados com o tratamento de água da unidade, deionização ou osmose reversa e o uso de outros quelantes, como carbonato de cálcio, podem evitar os efeitos do alumínio que também se fazem sentir nos ossos e no sistema nervoso central^{21, 56}.

OSTEÍTE FIBROSA CÍSTICA

O hiperparatireoidismo tem sido associado com anemia em pessoas com função renal normal e pode agravar a anemia existente em pacientes renais crônicos. Alguns trabalhos consideram que o hormônio paratireoideiano inibe a eritropoese, porém acredita-se atualmente que a fibrose da medula óssea é responsável pela redução do compartimento precursor eritróide e consequente diminuição da eritropoese^{26, 28}.

OUTROS MECANISMOS

A hemólise causada pelo formaldeído usado para reesterilizar dialisadores também pode contribuir para agravar a anemia²⁴. O formol em concentrações acima de 0,1nmol/L inibe a glicólise da hemácia levando à hemólise. Kachny e cols. descreveram uma relação entre o reuso com formol e a presença de anticorpos anti-N, que são dirigidos contra um antígeno N da hemácia⁴⁵. A cuidadosa lavagem dos dialisadores e o uso de outras soluções esterilizantes eliminam esta complicação.

A deficiência de ácido fólico resultante da ingestão inadequada e de perdas pela diálise pode agravar a anemia do renal crônico⁴³. É possível evitar este problema com suplementação oral de ácido fólico na dose de 1mg/dia.

EXPERIÊNCIA CLÍNICA COM ERITROPOETINA RECOMBINANTE HUMANA (ERHu)

Não faz muito tempo, um editorial do *Kidney International* relatava: "até hoje, não há tratamento satisfatório para a anemia da doença renal terminal"²⁸ e vislumbrava a "possibilidade da eritropoetina recombinante humana ser efetiva nestes pacientes". Um ano e meio após, isto se confirmaria nos primeiros resultados publicados por Winearls e cols.⁸⁰: 10 pacientes com

hemoglobina média de 6,1g/dL receberam doses de eritropoetina recombinante humana entre 3-192U/kg, três vezes por semana. Todos apresentaram aumento no número de reticulócitos e nove deles atingiram hemoglobina média de 10,3g/dL em 12 semanas. No primeiro estudo americano, 25 pacientes em hemodiálise receberam doses de 1,5, 5, 15, 50, 150 e 500U/kg, três vezes por semana. Não houve alterações no número de reticulócitos e hematócrito para os que receberam 1,5 e 5U/kg e três dos quatro pacientes que receberam 15U/kg mostraram eritropoese efetiva. Com doses de 50U/kg ou mais, havia respostas significativas indicando claramente que a velocidade de subida do hematócrito era dependente da dose utilizada³⁰. Nos pacientes usando 500U/kg observou-se um aumento de 10 pontos percentuais em três semanas de tratamento. Doses maiores que 1.500U/kg não fizeram efeito superior àquele obtido com 500U/kg.

Outros estudos multicêntricos nos Estados Unidos²⁷, Europa^{22, 48, 50} e Canadá⁴⁶ foram instituídos no sentido de alargar a experiência e confirmar as informações obtidas nos estudos pilotos. As doses de 300U/kg, três vezes por semana, preconizadas por grupos dos Estados Unidos foram excessivas, produzindo em alguns pacientes um rápido aumento do hematócrito e acarretando com isso algumas complicações sérias como hipertensão e convulsões²⁷. Hoje é consenso que as doses iniciais devem ser 50U/kg acrescidas a cada quatro semanas em 25U/kg nos casos de resposta inadequada⁷⁹.

A partir de dezembro de 1988, iniciamos o uso de eritropoetina recombinante humana (ERHu), em 41 pacientes renais crônicos, acompanhados em nosso serviço (Tabela 16.1). Trinta e dois estavam em programa de hemodiálise regular (24 adultos e 8 crianças), cinco em diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD) e quatro em fase pré-dialítica.

O critério para entrada no estudo era a hemoglobina menor que nove e/ou a necessidade de transfusão em algum momento do tratamento. Não fizemos restrições quanto à idade ou à concomitância de outras doenças que pudessem agravar a anemia como hiperparatireoidismo, infecções, ou intoxicação pelo alumínio. Três dos pacientes são portadores de HIV. A principal etiologia da insuficiência renal era a glomerulonefrite crônica.

O protocolo estabelecido dividia-se em duas fases. Na primeira — fase aguda (Tabela 16.2) — usamos eritropoetina recombinante humana — EPREX® (Laboratório CILAG) aproximadamente 50U/kg via endovenosa, duas vezes por semana. Como a única apresentação era de 4.000U/mL, as dosagens variaram entre 42

Tabela 16.1 — Experiência clínica com ERHu — características dos grupos estudados.

	Nº pacientes	Sexo		Idade anos/média		Tempo em meses/média	
		M	F				
HD — adultos	24	10	14	20-81	51	02-160	48
HD — pediátrica	08	04	04	05-16	12	02-84	35
CAPD	05	02	03	59-89	73	02-72	31
Tratamento conservador	04	02	02	14-74	38	—	—
Total	41	18	23				

HD = hemodiálise

Tabela 16.2 — Protocolo da fase aguda.

Fase aguda	
Duração	12 semanas
Dose	± 50U/kg — IV
Intervalo	2 vezes/semana
Objetivo	Hb ≥ 10g/dL — Ht ≥ 30%

Hb = hemoglobina
Ht = hematócrito

e 85U/kg (média 59,5 ± 13,0). A maioria dos outros estudos utilizou a ERHu três vezes por semana e nossa escolha por uma dosagem semanal menor objetivava evitar os efeitos adversos e uma utilização mais racional, devido ao alto custo do tratamento. O objetivo estipulado era atingir hemoglobina igual ou superior a 10g/dL, hematócrito igual ou superior a 30%. No momento em que este objetivo era alcançado, o paciente passava para a fase de manutenção (Tabela 16.3) na qual a proposição era manter os mesmos valores conseguidos na fase aguda, utilizando uma dose de 4.000U, independente do peso corporal, porém sem ultrapassar 200U/kg. Os intervalos, inicialmente semanais, seriam ampliados quando se obtivessem valores superiores a 10 para hemoglobina e 30 para o hematócrito. Por outro lado, o intervalo seria encurtado, caso houvesse queda desses valores. Uma representação esquemática do protocolo está mostrada na figura 16.3.

Todos os pacientes foram submetidos a exames prévios que incluíam hemograma com reticulócitos e plaquetas, bioquímica, além dos marcadores de estoque de ferro: ferro sérico, capacidade de fixação do ferro e ferritina.

Na fase aguda, os exames foram repetidos mensalmente e o hemograma com reticulócitos e plaquetas a cada duas semanas. Na fase de manutenção, os marcadores de estoque de ferro foram realizados a cada dois meses. Os pacientes em tratamento conservador também faziam "clearance" de creatinina mensal.

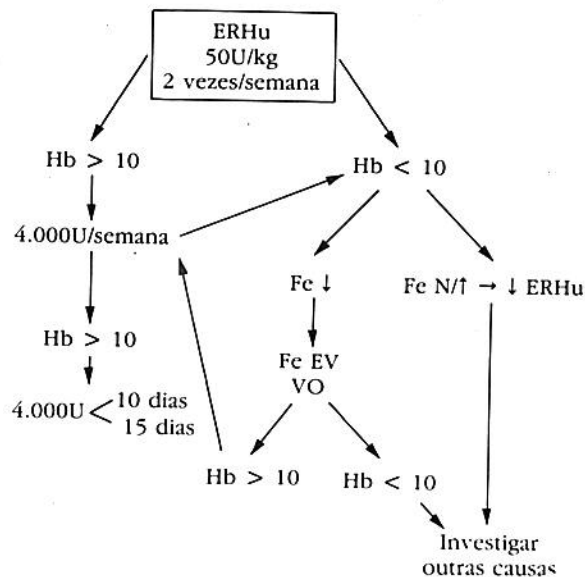


Figura 16.3 — Representação esquemática do protocolo.

Tabela 16.3 — Protocolo da fase de manutenção.

Fase manutenção	
Dose	4.000U IV
Intervalo	Semanal — 10 dias
Objetivo	Individualizar intervalos para manter Hb ≥ 10

IV = intravenoso
Hb = hemoglobina

RESULTADOS

HEMODIÁLISE — ADULTOS

Encontravam-se em programa de hemodiálise regular com três sessões semanais, com duração média de 4 horas, 24 pacientes, com idade média de 51,8 ± 16,7 anos. O tempo médio de tratamento era de 48 meses, variando entre 2 e 160 meses. Todos preenchiam critérios de diálise estável. Um dos pacientes transplantou após

quatro semanas e outro ainda se encontra na fase aguda, de modo que apresentaremos os resultados dos 22 restantes. A aplicação da ERHu foi feita, ao final da sessão de diálise, diretamente na agulha da fístula, durante um minuto ou mais. A dose média foi de 57,8U/kg. A hemoglobina média antes do tratamento era de $6,8 \pm 1,0$ g/dL e, duas semanas após, elevou-se para $8,0 \pm 1,3$ g/dL ($n = 22$, $p < 0,001$), indicando um incremento de 17% nas primeiras quatro doses. A contagem de reticulócitos corrigida para o valor do hematócrito chegou a triplicar nas primeiras duas semanas. Este aumento é o primeiro sinal hematológico que caracteriza o efeito da ERHu²⁶. Ao final de 12 semanas, prazo estipulado para o término da primeira fase, a hemoglobina média do grupo era $10,5 \pm 1,7$ g/dL e hematócrito $30,6 \pm 5,0\%$ (Fig. 16.4). A necessidade de transfusões que era de 6,21 unidades de concentrado de hemácias por ano foi praticamente abolida e somente dois pacientes necessitaram transfundir após o tratamento.

Dezesseis pacientes atingiram o objetivo estipulado entre a terceira e a décima segunda semanas (média 7,3 semanas) e cinco o alcançaram em um tempo mais longo (média 19 semanas) (Tabela 16.4).

Atualmente, 17 encontram-se entre seis e doze meses de acompanhamento com doses que variam entre 35 e 120U/kg/semana (média de 72 ± 20 U/kg). A curva da hemoglobina média do grupo está demonstrada na figura 16.5, com valores que oscilam entre $10,1 \pm 1,8$ g/dL no terceiro mês e $10,5 \pm 0,6$ g/dL ao final de um ano. Há uma elevação mais abrupta da hemoglobina na fase aguda, seguida de uma estabilização.

HEMODIÁLISE — PEDIATRIA

Oito crianças em programa de hemodiálise regular, com três sessões semanais, receberam ERHu em dois esquemas: quatro usaram uma dose média de 63U/kg, duas vezes por semana e quatro, 52U/Kg, três vezes por semana. O grau de

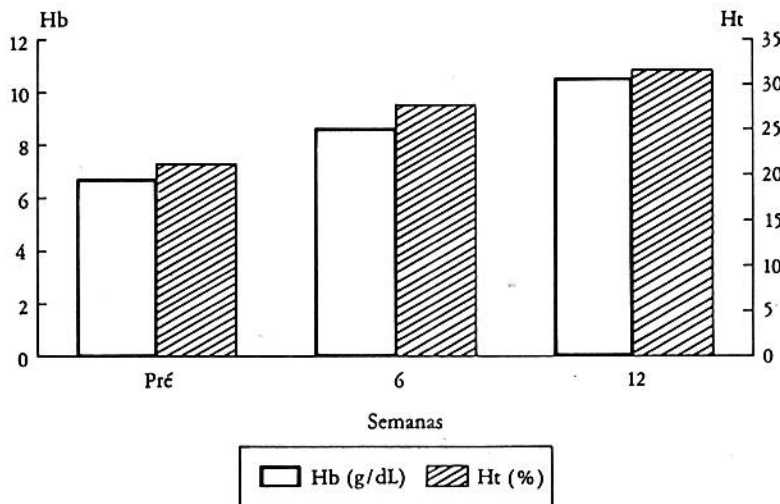


Figura 16.4 — ERHu — evolução da hemoglobina (Hb) e hematócrito (Ht) em 6 e 12 semanas. Pacientes adultos em hemodiálise (HD).

Tabela 16.4 — Resultados obtidos na fase aguda: 12 semanas — percentual de pacientes que atingem Ht ≥ 30 ou aumento de 5 pontos no Ht.

Pacientes	Nº	Dose média U/kg	Nº de doses/ semana	Alcance Ht ≥ 30 (%)	1 Ht em 5		
					Nº	(%)	
HD — adultos	24	$57,8 \pm 10,0$	2	73	16/22	86	19/22
HD — crianças	4	$63,3 \pm 29,1$	2	33	1/3	100	3/3
	4	$52,0 \pm 4,0$	3	0	0/1	100	1/1
CAPD	5	$68,0 \pm 9,2$	2	80	4/5	80	4/5
Tratamento conservador	4	$59,5 \pm 13,6$	2	100	4/4	100	4/4
Total	41	$59,5 \pm 13,0$		72	25/35	93	31/35

Ht = hematócrito

HD = hemodiálise

CAPD = diálise peritoneal ambulatorial contínua

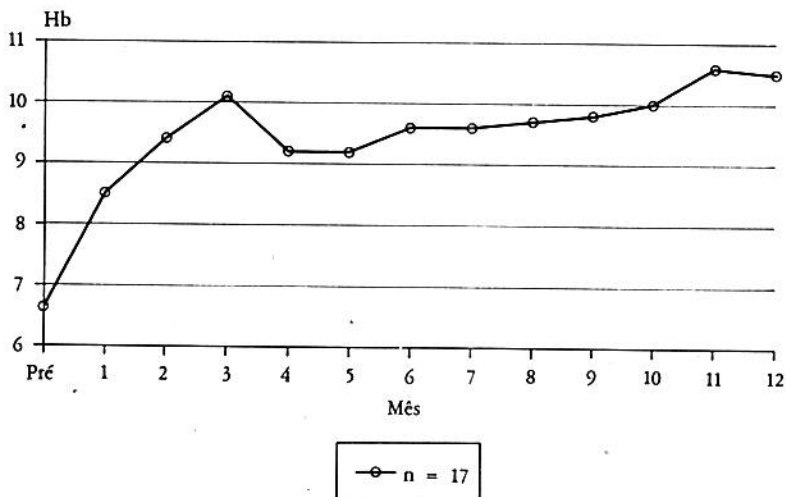


Figura 16.5 — Hemoglobina média de adultos em hemodiálise com ERHu — 12 meses.

anemia que acomete estas crianças é mais grave que adultos com a mesma doença e a hemoglobina basal deste grupo era $5,5 \pm 1,1$ g/dL e o hematócrito $16,4 \pm 3,5\%$.

Do grupo que usou duas doses por semana, uma criança recebeu um transplante renal na 10ª semana. Sua hemoglobina inicial era de 5,5g/dL e atingiu 8,6g/dL na ocasião da cirurgia. Duas apresentaram aumentos de sete e oito pontos percentuais no hematócrito em 12 semanas e somente uma atingiu uma hemoglobina de 10,2g/dL ao final da fase aguda. A hemoglobina prévia do grupo $5,7 \pm 1,3$ g/dL atingiu $8,7 \pm 1,7$ g/dL ($p < 0,01$, $n = 4$) em 12 semanas, sem alcançar os objetivos que estipulamos.

Quatro crianças usaram dose média de 52U/kg, três vezes por semana. Somente uma completou o período de 12 semanas e sua hemoglobina inicial 5,3 elevou-se até 8g/dL. As outras três encontram-se com oito semanas de tratamento. A necessidade de transfusão neste grupo era de 4,5U de concentrado de hemácias por ano e foi totalmente abolida.

CAPD

Os cinco pacientes com idade média de 72,6 anos receberam ERHu numa dose média de $68,0 \pm 9,2$ U/kg. A hemoglobina média anterior ao tratamento era de $7,8 \pm 1,2$ g/dL. Todos responderam à terapia instituída, 80% atingiu a fase de manutenção entre a terceira e a sexta semana, com hemoglobina média de $11,0 \pm 0,4$ g/dL. Um paciente com hemoglobina de 6g/dL, no início do tratamento, apresentou uma resposta mais lenta, devido à deficiência de ferro. Na fase de manutenção, todos receberam 4.000U uma vez por semana e a hemoglobina

e o hematócrito médios ao final de 4,7 meses de tratamento foram: $10,5 \pm 2,6$ g/dL e $32,7 \pm 8,0\%$. A via de aplicação foi endovenosa, no início do estudo, e, atualmente, todos utilizam a via subcutânea.

TRATAMENTO CONSERVADOR

Cinco pacientes com idade entre 14 e 74 anos (média $38,8 \pm 22,3$) e com creatinina sérica média de $5,6 \pm 3,0$ iniciaram o uso de ERHu para tratamento de sua anemia. Dois deles apresentavam rejeição crônica de seus enxertos e ainda estavam em uso de medicação imunossupressora (azatioprina e prednisona). Os outros são portadores de glomerulonefrite crônica (GNC). A dose de ERHu usada na fase aguda variou entre 44 e 75U/kg ($59,4 \pm 13,5$) duas vezes por semana, quatro deles via endovenosa e um subcutânea. Como resumimos na tabela 16.5, a hemoglobina média do grupo de $7,2 \pm 1,3$ g/dL e o hematócrito de $21,8 \pm 3,3\%$ elevaram-se em todos os pacientes entre a terceira e a oitava semana. Ao final desta fase de correção, a hemoglobina média era de $10,9 \pm 1,0$ ($n = 5$, $p < 0,001$) e o hematócrito de $32,8 \pm 3,3\%$. Não observamos alteração significativa na contagem de plaquetas, no decorrer do tratamento. Ao final de oito semanas, o paciente número dois iniciou diálise uma vez que seu "clearance" de creatinina caiu para 4,2mL/min e a uréia elevou-se para 325mg%. As mesmas doses foram usadas na fase de manutenção, exceto para o paciente número cinco, que passou de 69 para 130U/kg/semana. Um mês após o uso de doses semanais, o hematócrito médio era de $32,5 \pm 2,1\%$. Os intervalos foram ampliados para 15 dias em todo o grupo.

Tabela 16.5 — Tratamento conservador.

P	Dur. T. (meses)	Dose U/kg		Hematócrito			Cr			ClCr		
		F. A.	F. M.	Pré	F. A.	A. T.	Pré	F. A.	A. T.	Pré	F. A.	A. T.
		2 x s 15 dias										
1	2	62	62	27	35	36	3,4	4	—	20	13,6	—
2	1*	44	—	22	33	—	8,6	12	—	8,7	4,2	—
3	5	75	75	19	32	31	9	8,3	8,3	5,9	5,9	5,1
4	8	47	47	22	30	32	4,5	4	3,9	22	16,9	18
5	12	69	130	19	34	30	2,4	2,6	2,4	31	27	49

* Hemodiálise

Dur. T. = duração do tratamento; F. A. = fase aguda; F. M. = fase manutenção; A. T. = após tratamento; Cr = creatinina; ClCr = "clearance" de creatinina.

ASPECTOS GERAIS

Não observamos aumento significativo na contagem de plaquetas nos diferentes grupos.

A dosagem de uréia, colhida no maior intervalo dialítico antes do tratamento com ERHu foi de $149,4 \pm 29,7\text{mg\%}$ e de $162,0 \pm 35,5\text{mg\%}$ ($n = 20$, $p < 0,02$), após 12 semanas.

Os níveis séricos de fósforo e de potássio aumentaram significativamente no grupo de hemodiálise. Três pacientes necessitaram sessões de diálise extra para correção de hiperpotassemia.

RESPOSTA TARDIA

Cinco pacientes em hemodiálise e um paciente em CAPD apresentaram uma resposta tardia (média 19 semanas) e a razão para isto foi uma clara deficiência de ferro. Eles iniciaram o tratamento com ferritina sérica entre 48 e 70ng/mL e saturação de transferrina entre 13 e 24%. Todos receberam suplementação de ferro via oral, na dose de três comprimidos ao dia. Entre a oitava e a décima sexta semana eles apresentaram diminuição na contagem de reticulócitos, queda da saturação da transferrina e da hemoglobina (Fig. 16.6). A dose de ERHu foi aumentada entre 10 e 20U/kg em dois pacientes. Foi utilizado ferro venoso e todos responderam a esta suplementação. A evolução de um destes pacientes (CAPD) é apresentada isoladamente na figura 16.7. Sua hemoglobina inicial era 6g/dL e a saturação da transferrina 24%, com ferritina sérica de 60ng/mL. Ele usou 660mg de sulfato ferroso, via oral, e após cinco semanas foi aumentado para 990mg, porque a saturação da transferrina havia caído para 20%. A resposta oral insatisfatória nos fez optar pelo ferro por via endovenosa. Houve elevação nítida da saturação da transferrina para 29,5%, seguindo-se de aumento da hemoglobina e do hematócrito.

DISCUSSÃO

Nossos resultados demonstraram, à semelhança de relatos anteriores, que a ERHu é eficaz no tratamento da insuficiência renal crônica em qualquer de suas fases: hemodiálise^{11, 12, 15, 22, 50, 80}, CAPD^{8, 18, 73} ou anterior ao tratamento dialítico^{31, 47, 74}. Observamos que, mesmo usando dose média 40 a 60% mais baixa que as de outros estudos^{27, 78} ($59,5 \pm 13,0\text{U/kg}$), 72% dos pacientes atingiram o objetivo estipulado em 12 semanas (ver Tabela 16.4). A literatura relata percentuais maiores, alcançando o objetivo no mesmo período, entretanto, acreditamos que a diferença ocorreu mais pela deficiência de ferro dos nossos casos do que pela dose mais baixa que utilizamos. Dos seis pacientes que não atingiram o objetivo, cinco o fizeram em 11,6 semanas após o início da suplementação venosa de ferro (ver Fig. 16.6). É possível que haja um efeito somatório entre a ERHu e a aplicação venosa de ferro e outros estudos poderão esclarecer qual a melhor proporção a ser utilizada entre elas.

Todos os pacientes em tratamento conservador e a maioria daqueles em CAPD (80%) alcançaram mais rápido a fase de manutenção entre a terceira e a oitava semana. Uma hemoglobina prévia mais alta, 7,8g/dL, pode justificar esta resposta mais rápida. Além disso, eles não apresentam perdas contínuas de sangue no volume residual do dialisador, como ocorre nos pacientes em hemodiálise.

Os resultados obtidos no grupo pediátrico divergiram dos demais, porém o tempo de observação foi mais curto. O hematócrito médio destas crianças, em torno de 16% e o objetivo estipulado, 30%, exigiu uma resposta hematopoiética capaz de dobrar os valores iniciais em 12 semanas. Ao analisarmos quantas obtiveram um aumento de cinco pontos percentuais nes-

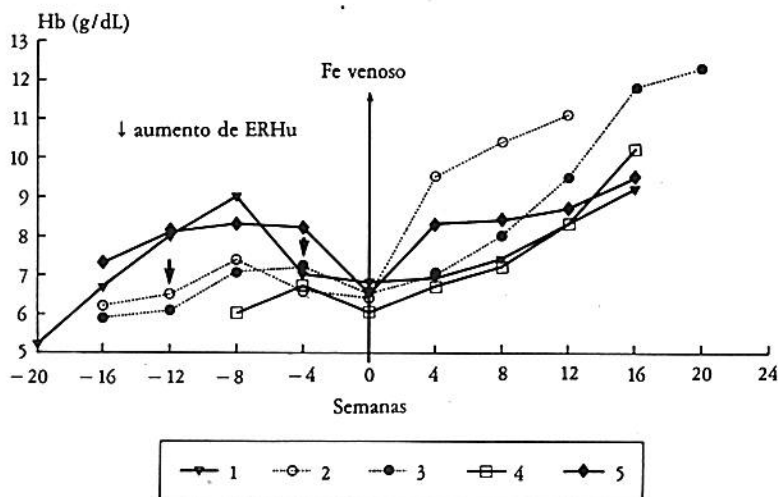


Figura 16.6 — Importância da suplementação de ferro na resposta a ERHu.

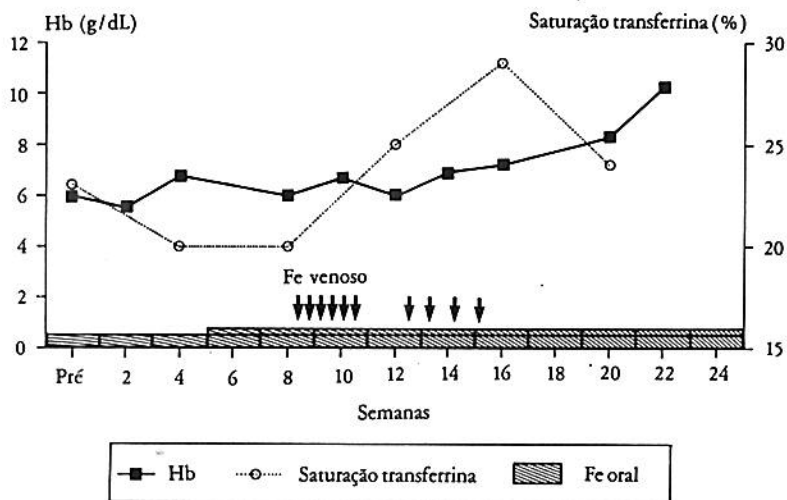


Figura 16.7 — Resposta inadequada ao ferro oral e uso de ferro venoso.

te período pudemos verificar que 100% delas atingiram esta outra meta. O grau de anemia é mais severo em crianças renais crônicas que em adultos com a mesma doença^{61, 71} e trabalhos têm descrito uma hipoplasia da medula óssea em crianças com bloqueio da BFU-E e da CFU-E⁷¹. Apesar disto, estudos com a ERHu usando 100 e 150U/kg, três vezes por semana, mostraram resposta efetiva^{14, 73}. Provavelmente, as crianças em hemodiálise necessitam doses maiores que aquelas utilizadas em nosso estudo. É importante ressaltar que a eliminação da necessidade de transfusão constitui um importante benefício para estas crianças, evitando a formação de anticorpos citotóxicos contra HLA que impeçam um transplante futuro.

Nossa observação com a ERHu há 12 meses demonstrou que é possível corrigir a anemia destes pacientes a longo prazo (ver Fig. 16.5). As doses de manutenção requeridas também fo-

ram mais baixas que aquelas citadas em trabalhos anteriores ($72 \pm 20\text{U/kg/semana}$). A individualização das doses, na fase de manutenção, permitiu usar intervalos que variaram entre sete e quinze dias.

Os intervalos semanais mostraram resultados satisfatórios na maioria dos pacientes em hemodiálise (19 em 22) e todos em CAPD. As tentativas em prolongar intervalos para dez dias só resultaram em sucesso por curtos períodos de tempo, impondo o retorno à dose semanal. Somente um paciente em hemodiálise encontra-se há 10 meses com intervalo quinzenal. Esta observação contraria alguns relatos de literatura que afirmam a pouca eficácia de doses únicas semanais²⁶.

Todos os pacientes em tratamento conservador utilizaram intervalos quinzenais. O uso da ERHu em pacientes em fase pré-diálise tem sido ampliado uma vez que estudos comprovaram

que o tratamento não acelera a perda da função residual destes pacientes^{31, 47}.

Foi necessário suspender a droga em três pacientes por períodos que variavam entre 38 e 62 dias quando os hematócritos ultrapassaram 38%.

Os estudos da farmacocinética da droga evidenciaram uma maior duração da ação com a administração subcutânea²³ e optamos pela utilização desta via para os pacientes em CAPD e tratamento conservador.

Em relação ao número de plaquetas não observamos aumento significativo, confirmando que a ação da ERHu se dá somente na indução da eritropoese⁵. A correção do tempo de sangramento que foi relatada por alguns autores não foi objeto de estudo neste trabalho.

Embora alguns autores tenham relatado menor eficiência da diálise causada pelo aumento da massa celular^{29, 30}, estudos com cinética da uréia mostraram que não havia aumento significativo na geração da uréia e no catabolismo protéico⁸³. A elevação dos parâmetros da diálise, uréia e fósforo, embora com significância estatística, não acarretou qualquer problema clínico.

A hiperpotassemia foi freqüentemente relatada nos primeiros estudos^{30, 80} e atribuída à diminuição da eficácia da diálise, à transgressão dietética resultante do aumento do apetite e à maior liberação de potássio no momento da destruição da hemácia²⁷. Este aumento foi significativo durante as primeiras 12 semanas do tratamento com repercussão clínica em três pacientes, que necessitaram de diálise extra. Isto ocorreu na fase aguda, possivelmente porque há maior formação de massa eritrocitária e proporcionalmente maior liberação de potássio no momento da sua destruição. O tratamento consistiu na utilização de solução de diálise isenta de potássio e recomendação dietética. Durante a fase de manutenção este problema não se repetiu.

A principal causa de uma resposta mais lenta à ERHu é a deficiência de ferro^{26, 75, 79}. A manutenção de estoques adequados deve ser cuidadosamente seguida. A síntese de novas células requer ferro livre e pode ocorrer, então, uma situação descrita como deficiência funcional de ferro, na qual os níveis de ferritina são normais, mas a saturação da transferrina é baixa, indicando uma falta de disponibilidade de ferro na medula eritróide^{31, 75}. A saturação da transferrina, dada pela relação entre o ferro sérico e a capacidade total de fixação do ferro, é talvez o índice mais fácil para acompanhamento no tratamento da ERHu. Níveis inferiores a 20% indicam uma deficiência de ferro, ocasionando resposta insuficiente e níveis superiores a 40% demonstram estoques de ferro em dema-

sia. A ferritina menor que 100mg/dL representa quantidade inapropriada de ferro para utilização. Por outro lado, pacientes com ferritinas muito altas parecem responder mais rápido à ERHu¹². Van Wyck desenvolveu um nomograma que possibilita quantificar a deficiência de ferro partindo dos valores iniciais de hemoglobina e ferritina^{75, 76}. A suplementação oral de ferro pode ser ineficaz por má absorção gastrintestinal ou intolerância e o ferro via endovenosa deve ser utilizado. Um cálculo simples estabelece a quantidade de ferro venoso a ser administrada. Sabe-se que para formar 1g/dL de hemoglobina necessita-se de 150mg de ferro circulante. Então: reposição de ferro (mg) = (hemoglobina desejada (no caso 10) - hemoglobina obtida) × 150. Este valor é então parcelado e aplicado via endovenosa numa infusão muito lenta. A monitorização dos marcadores de ferro deverá ser mais freqüente nestes períodos. Quando os estoques de ferro são adequados e há queda do número de reticulócitos, faz-se necessário investigar outras causas como hiperparatireoidismo e infecções crônicas.

A ERHu é uma droga inócua e pudemos observar poucas reações que ocorreram após sua administração. Dois pacientes apresentaram sintomas semelhantes a quadro gripal com coriza e aumento de temperatura (37,2°C) após a primeira dose. Um terceiro paciente queixou-se de frio intenso 1 hora após a aplicação sem qualquer elevação de temperatura. Dor óssea foi observada em outros três pacientes.

A mais grave complicação que acompanha o tratamento com ERHu é o aparecimento ou o agravamento da hipertensão arterial. Vários autores têm relatado este efeito adverso em incidências de 10 a 47% (Tabela 16.6). O aumento da pressão arterial parece estar ligado à dose usada e, conseqüentemente, à velocidade de subida do hematócrito^{54, 68, 70, 77}. A droga, por si, não apresenta nenhum efeito pressor¹². O aumento do hematócrito desencadeia hiper-

Tabela 16.6 — Incidência de hipertensão arterial no tratamento com ERHu — trabalhos de literatura.

Referências/ano	Pacientes	Hipertensão (%)
Eschbach (1987) ³⁰	247	32
Hipertensos	125	47
Normotensos	122	17
Wincars (1986) ⁸⁰	10	10
Samtleben (1988) ⁶⁷	109	39
Hipertensos	57	44
Normotensos	52	35
Schaefer (1989) ⁶⁹	150	20

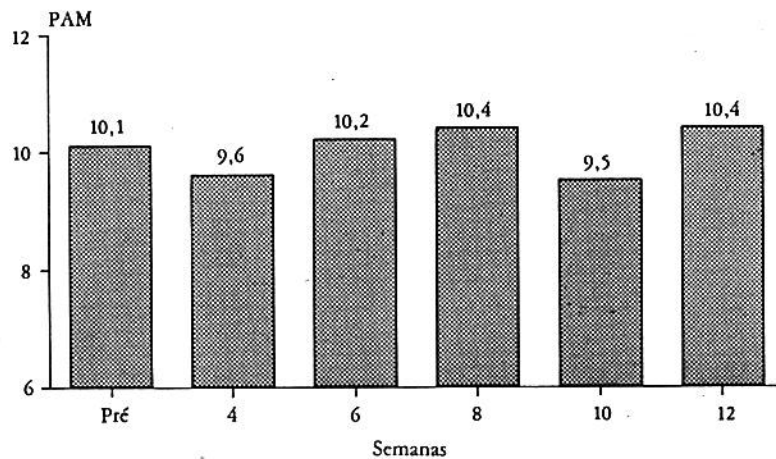


Figura 16.8 — Pressão arterial média de adultos antes do tratamento com ERHu e durante a fase aguda.

tensão pelos seguintes mecanismos: 1. diminuição da vasodilatação periférica existente na anemia, como resposta compensatória à hipoxia; 2. maior viscosidade sangüínea que contribui para aumento da resistência periférica e 3. redução no débito cardíaco sem entretanto normalizar o índice cardíaco.

A nossa observação é que a pressão arterial média (PAM), verificada antes de cada sessão de diálise antes do tratamento e até completar a fase aguda, não resultou em aumento significativo (Fig. 16.8). Provavelmente isto ocorreu pelo uso da dose mais baixa que utilizamos e pela subida mais gradual do hematócrito.

Os primeiros trabalhos demonstraram relatos de encefalopatia hipertensiva e convulsões, provavelmente secundários à hipertensão arterial⁸⁰, mas atualmente a incidência destes episódios é rara.

A trombose de fístula arteriovenosa era uma complicação significativa (9 e 14%)^{69, 79} do tratamento com ERHu, porém estudos posteriores têm colocado isto sob questão. Em nossa experiência, somente um paciente necessitou revisão de sua fístula arteriovenosa no terceiro mês do tratamento, o que não diferiu da incidência no nosso serviço. A coagulação dos dialisadores também não representou qualquer problema no curso desta observação.

Os mais variados efeitos benéficos da ERHu estão relatados na literatura: melhora da atividade física^{33, 39, 81}, aumento do apetite^{58, 83}, alterações na cor da pele^{29, 58} e na textura dos cabelos^{58, 66}, além de aumento da libido e função sexual^{29, 62, 66}. Há notável melhora na tolerância ao exercício, conforme documentado em trabalhos usando cicloergometria, por significativo aumento na eficiência de oferta e utilização tecidual de oxigênio.

Estudos de potenciais cerebrais revelaram aumento da amplitude das ondas P₃ nas áreas parietais e frontais do cérebro que estão relacionadas a atenção, memória e função cognitiva^{62, 81}. Este conjunto de efeitos culmina num prêmio maior, que é a melhora na qualidade de vida destes pacientes.

CONCLUSÕES

O tratamento com ERHu resolve o problema da anemia da insuficiência renal crônica em suas diversas fases. O esquema usado, 50U/kg duas vezes por semana, significativamente menor que outros propostos na literatura, foi eficaz na grande maioria dos nossos pacientes. As dosagens semanais de 4.000U possibilitaram uma manutenção dos níveis de hematócrito em torno de 30%, que foram suficientes para suprimir os principais sintomas da anemia sem ocasionar complicações.

A monitorização cuidadosa dos estoques de ferro foi fundamental para uma melhor utilização da droga.

A eliminação da necessidade de transfusão e a melhora da qualidade de vida para estes pacientes tornam esta terapêutica imperativa.

Trabalho conjunto: Clínica de Doenças Renais/
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Dados parciais de Tese de Mestrado
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Os autores agradecem:

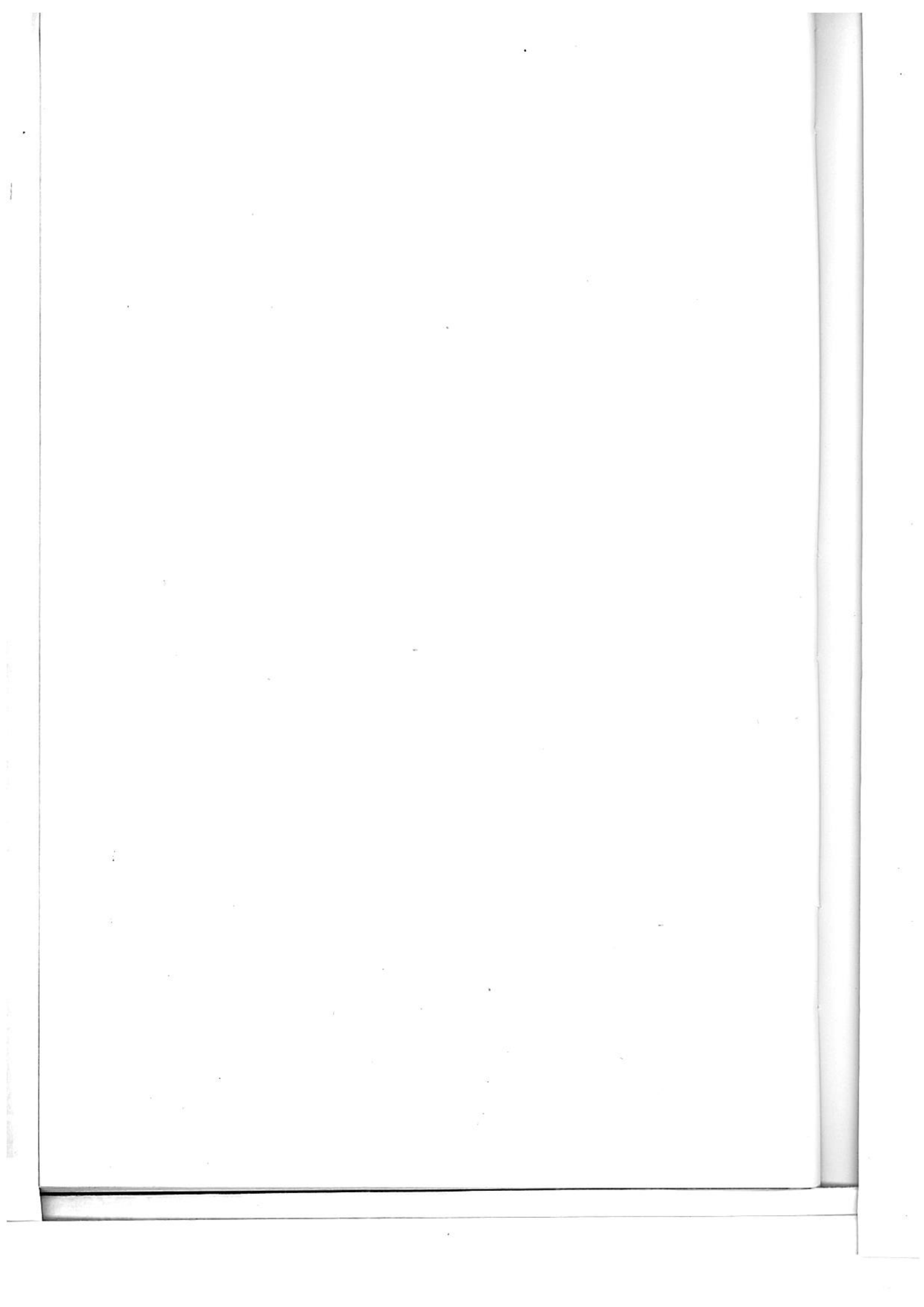
A toda a equipe da Clínica de Doenças Renais (CDR) do Rio de Janeiro e a Fundação do Rim Francisco Santino Filho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABREO, K.; BROWN, S. T. & SELLA, M. — Correction of microcytosis following elimination of an occult source of aluminum contamination of dialysate. *Am. J. Kidney Dis.*, 13:465-468, 1989.
2. ACKRILL, P.; DAY, J. P. & AHMED, R. — Aluminum and iron overload in chronic dialysis. *Kidney Int.*, 33(Suppl. 24):S-163-S-167, 1988.
3. ADAMSON, J. W.; ESCHBACH, J. W. & FINCH, C. A. — The kidney and erythropoiesis. *Am. J. Med.*, 44:725-733, 1968.
4. AIKHIONBARE, H. A.; WINTERBORN, M. W. & GYDE, O. H. — Erythropoietin in children with chronic renal failure on dialytic and non dialytic therapy. *Int. J. Pediatr. Nephrol.*, 8:9-14, 1987.
5. ANAGNOSTOU, A. — Erythropoietin: a hematopoietic hormone produced by the kidney. *Semin. Nephrol.*, 5:104-114, 1985.
6. ANAGNOSTOU, A. & KURTZMAN, N. A. — The anemia of chronic renal failure. *Semin. Nephrol.*, 5:115-127, 1985.
7. BANDEIRA, M. F. S. — Hemodiálise em pediatria. In Cruz, J.; David Neto, E.; Magalhães, R. L.; Alves, M. A. V. F. R. & cols. *Atualidades em Nefrologia*. São Paulo, Sarvier, 1988, p. 101-111.
8. BARGMAN, J. — Recombinant human erythropoietin in patients on peritoneal dialysis. *Per. Dial. Intern.*, 9:245-246, 1989.
9. BECKMAN, B. S.; BROOKINS, J. W.; SHADDUCK, R. K.; MANGAN, K. F.; DEFTOS, L. F. & FISHER, J. W. — Effect of different modes of dialysis on serum erythropoietin levels in pediatric patients. *Pediatr. Nephrol.*, 2:436-441, 1988.
10. BÖCKER, A.; REIMERS, E.; NONNAST-DANIEL, B.; KUHN, K.; KOCH, K. M.; SCIGALLA, P.; BRAUMANN, K. M.; BRUNKHORST, R. & BONING, D. — Effect of erythropoietin treatment on O₂ affinity and performance in patients with renal anemia. *Contrib. Nephrol.*, 66:165-175, 1988.
11. BOMMER, J.; ALEXIOU, C.; MULLER-BUHL, U.; EIFERT, J. & RITZ, E. — Recombinant human erythropoietin therapy in haemodialysis patients—dose, determination and clinical experience. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2:238-242, 1987.
12. BOMMER, J.; HUBER, W.; TEWES, G.; RITZ, E.; Von WEDEL, S.; KÜPPERS, S.; WEINREICH, T. & BOMMER, G. — Treatment of polytransfused hemodialysis patients with recombinant human erythropoietin. *Contrib. Nephrol.*, 66:131-138, 1988.
13. BOMMER, J.; KUGEL, M.; SCHOEPPE, W.; BRUNKHORST, R.; SAMTLEBEN, W.; BRAMSIEPE, P. & SCIGALLA, P. — Dose-related effects of recombinant human erythropoietin on erythropoiesis. Results of a multicenter trial in patients with end-stage renal disease. *Contrib. Nephrol.*, 66:85-93, 1988.
14. BURGHARD, R.; LEITITIS, J.; PALLACKS, R.; SCIGALLA, P. & BRANDIS, M. — Treatment of a seven-year-old child with end-stage renal disease and hemosiderosis by recombinant human erythropoietin. *Contrib. Nephrol.*, 66:139-148, 1988.
15. CANAUD, B.; POLITO-BOULOUX, C.; GARRED, L. J.; RIVORY, J. P.; DONNADIEU, P.; TAIB, J.; FLORENCE, P. & MION, C. — Recombinant human erythropoietin 18 months experience in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.*, 15:169-175, 1990.
16. CARO, J. & ERSLEV, A. J. — Uremic inhibitors of erythropoiesis. *Semin. Nephrol.*, 5:128-132, 1985.
17. CARO, J. & ERSLEV, A. J. — Erythropoietin assays and their use in the study of anemias. *Contrib. Nephrol.*, 66:54-62, 1988.
18. CHANDRA, M.; McVICAR, M.; CLEMONS, G.; MOSSEY, R. T. & WILKES, B. M. — Role of erythropoietin in the reversal of anemia of renal failure with CAPD. *Nephron*, 46:312-315, 1987.
19. CROWLEY, J. P.; NEALEY, T. A.; METZGER, J.; PONO, L. & CHAZAN, J. A. — Transfusion and long term hemodialysis. *Arch. Intern. Med.*, 147:1925-1928, 1987.
20. DAY, R. S.; EALES, L. & DISLER, P. B. — Porphyrins and the kidney. *Nephron*, 28:261-267, 1981.
21. DRÜEKE, T. — Aluminum toxicity in chronic renal failure. *J. Nephrol.*, 1:49-57, 1989.
22. DRÜEKE, T.; ZINS, B.; NARET, C.; CASADEVALL, N.; GOUREAU, Y.; BERERHI, L.; ZINGRAFF, J. & cols. — Utilization of erythropoietin in the treatment of the anemia due to chronic renal failure. *Adv. Nephrol.*, 18:187-206, 1989.
23. DUFF, D. R. — Recombinant human erythropoietin. *Semin. Dial.*, 2:238-240, 1989.
24. EATON, J. W. & LEIDA, M. N. — Hemolysis in chronic renal failure. *Semin. Nephrol.*, 5:133-139, 1985.
25. ERSLEV, A. — Erythropoietin coming of age (editorial). *N. Engl. J. Med.*, 316:101-103, 1987.
26. ESCHBACH, J. W. — The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int.*, 35:134-148, 1989.
27. ESCHBACH, J. W.; ABDULHADI, M. H.; BROWNE, J. K.; DELANO, B. G.; DOWNING, M. R. & ADAMSON, J. W. — Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. Results of a phase III multicenter clinical trial. *Ann. Intern. Med.*, 111:992-1000, 1989.
28. ESCHBACH, J. W. & ADAMSON, J. W. — Anemia of end stage renal disease. *Kidney Int.*, 28:1-5, 1985.
29. ESCHBACH, J. W. & ADAMSON, J. W. — Recombinant human erythropoietin: implications for nephrology. *Am. J. Kidney Dis.*, 11:203-209, 1988.
30. ESCHBACH, J. W.; EGRIE, J. C.; DOWNING, M. R.; BROWNE, J. K. & ADAMSON, J. W. — Correction of the anemia of ESRD with rHu Epo. Results of combined phase I and II clinical trial. *N. Engl. J. Med.*, 316:73-78, 1987.
31. ESCHBACH, J. W.; KELLY, M. R.; HALEY, R.; ABELS, R. I. & ADAMSON, J. W. — Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *N. Engl. J. Med.*, 321:158-163, 1989.
32. ESCHBACH, J. W. & ADAMSON, J. W. — Modern aspects of the pathophysiology of renal anemia. *Contrib. Nephrol.*, 66:63-65, 1980.
33. ESCHBACH, J. W.; MLADENOVIC, J.; GARCIA, J. F.; WAHL, P. W. & ADAMSON, J. W. — The anemia of chronic renal failure in sheep. Response to erythropoietin rich plasma in vivo. *J. Clin. Invest.*, 74:434-441, 1984.
34. ESCHBACH, J. W. — Hematologic problems of dialysis patients. In Maher, J. F. (ed.). *Replacement of Renal Function by Dialysis*. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 1989, p. 630-645.
35. FYHRQUIST, F.; ROSENLOF, K.; ANTERO, M. & KÄRKKÄINEN, T. — Erythropoietin: origin, bone marrow receptors and relation to renin substrate (angiotensinogen). *Adv. Nephrol.*, 16:379-389, 1987.

36. GANSER, A.; BERGMANN, M.; VÖLKERS, B.; GRÜTZMACHER, P. & HOELZER, D. — In vitro and in vivo effects of recombinant human erythropoietin of human hemopoietic progenitor cells. *Contrib. Nephrol.*, 66:123-130, 1988.
37. GOODNOUGH, L. T.; RUDNICK, S.; PRICE, T. H.; BALLAS, K. S.; COLLINS, M. L.; CROWLEY, J. P.; KOSMIN, M.; KRUSKALL, M. S.; LENES, B. A.; MENITOVE, J. E.; TRESS, M. V. & cols. — Increased preoperative collection of autologous blood with recombinant human erythropoietin therapy. *N. Engl. J. Med.*, 321:1163-1168, 1989.
38. GROOPMAN, J. E.; MOLINA, J. M. & SCADDEN, D. T. — Hematopoietic growth factors: biology and clinical applications. *N. Engl. J. Med.*, 321:1449-1459, 1989.
39. GRUTZMACHER, P.; BERGMANN, M.; WEINREICH, T.; NATTERMANN, U.; REIMERS, E. & POLLOK, M. — Beneficial and adverse effects of correction of anaemia by recombinant human erythropoietin in patients on maintenance haemodialysis. *Contrib. Nephrol.*, 66:104-113, 1988.
40. GRUTZMACHER, P.; SCHEUERMANN, E.; LÖW, I.; BERGMANN, M.; RAUBER, K.; BAUM, R.; HEUSER, J. & SCHOEPE, W. — Correction of renal anemia by recombinant human erythropoietin: effects on myocardial function. *Contrib. Nephrol.*, 66:176-184, 1988.
41. HIRTH, P.; WIECZOREK, L. & SCIGALLA, P. — Molecular biology of erythropoietin. *Contrib. Nephrol.*, 66:38-53, 1988.
42. HUGGINS, C. — Risk and immunosuppressive effects of transfusion. *Dial. Transplant.*, 17:622-624, 1988.
43. HUTCHINS, L. & LIPSCHITZ, D. — Iron and folate metabolism in renal failure. *Semin. Nephrol.*, 5:142-146, 1985.
44. JACOBSON, L. O.; GOLDWASSER, E.; FRIED, W. & PLZAK, L. — Role of the kidney in erythropoiesis. *Nature*, 179:633-634, 1957.
45. KAEHNY, W. D.; MILLER, G. E. & WHITE, W. L. — Relationship between dialyser reuse and the presence of anti N like antibodies in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.*, 12:59-65, 1977.
46. KEOW, P. A. — Recombinant human erythropoietin: from concept to clinic. *Transplant. Proc.*, 21(Suppl. 2):49-53, 1989.
47. KLEINMAN, K. S.; SCHWEITZER, S. V.; PERDUE, S. T.; BLEIFER, K. H. & ABELS, R. L. — The use of recombinant human erythropoietin in the correction of anemia in predialysis patients and its effects on renal function: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am. J. Kidney Dis.*, 14:486-495, 1989.
48. KOENE, R. A. P. — Recombinant human erythropoietin in predialysis patients: results from Belgium and the Netherlands. *Dial. Transplant.*, 17:639-640, 1988.
49. KRANTZ, S. B.; SAWYER, S. T. & SAWADA, K. I. — The role of Erythropoietin in erythroid cell differentiation. *Contrib. Nephrol.*, 66:25-37, 1988.
50. KREIS, H.; ZINS, B.; NARET, C.; CASADEVALL, N.; GOUREAU, Y.; PETERLONGO, F.; VARET, B.; NAJEAN, Y.; JACQUOT, C. & DRUEKE, T. — Recombinant erythropoietin: personal experience with a new treatment for the anemia of chronic renal failure. *Transplant. Proc.*, 21(Suppl. 2):55-61, 1989.
51. KURTZ, A. — Erythropoietin — structure, function, origin. *Adv. Nephrol.*, 16:371-378, 1987.
52. KURTZ, A.; ECKARDT, K.; TANNAHILL, L. & BAUER, C. — Regulation of erythropoietin production. *Contrib. Nephrol.* 66:1-16, 1988.
53. LACOMBE, C.; DA SILVA, J. L.; BRUNEVAL, P.; CAMILLERI, J. P.; BARIETY, J.; TAMBOURIM, P. & VARET, B. — Identification of tissues and cells producing erythropoietin in the anemic mouse. *Contrib. Nephrol.*, 66:17-24, 1988.
54. LEVIN, N. — Management of blood pressure changes during recombinant human erythropoietin therapy. *Semin. Nephrol.*, 9(Suppl. 2):16-20, 1989.
55. LIM, V. S.; KIRCHNER, P. T.; FANGMAN, J.; RICHMOND, D. J. & DEGOWIN, R. L. — The safety and efficacy of maintenance therapy of recombinant human erythropoietin in patients with renal insufficiency. *Am. J. Kidney Dis.*, 14:496-506, 1989.
56. LIMA, E. M. — *Alumínio na Insuficiência Renal Crônica*. Tese (Mestrado em Medicina) Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 1988.
57. LIVIO, M.; BENIGNI, A. & REMUZZI, G. — Coagulation abnormalities in uremia. *Semin. Nephrol.*, 5:82-90, 1985.
58. LUNDIN, A. P. — Quality of life: subjective and objective improvement with recombinant human erythropoietin therapy. *Semin. Nephrol.*, 9(Suppl. 1):22-29, 1989.
59. MAYER, G.; THUM, J.; CADA, E. M.; STUMMVOLL, H. K. & GRAF, H. — Working capacity is increased following recombinant human erythropoietin treatment. *Kidney Int.*, 34:525-528, 1988.
60. MIYAKE, T.; KUNG, C. K.-H. & GOLDWASSER, E. — Purification of human erythropoietin. *J. Biol. Chem.*, 252:5558-5564, 1977.
61. MULLER-WIEFEL, D. E. & SCIGALLA, P. — Specific problems of renal anemia in childhood. *Contrib. Nephrol.*, 66:71-84, 1988.
62. NISSENSON, A. R. — Recombinant human erythropoietin: impact on brain and cognitive function, exercise tolerance, sexual potency and quality of life. *Semin. Nephrol.*, 9(Suppl. 2):25-31, 1989.
63. OPELZ, G. — HLA antigen sensitization: a problem for graft survival. *Dial. Transplant.*, 17:621-622, 1988.
64. PAGANINI, E. P. — Overview of anemia associated with chronic renal disease: primary and secondary mechanisms. *Semin. Nephrol.*, 9(Suppl. 1):3-8, 1989.
65. PAUL, P.; ROTHMANN, S. A.; McMAHAN, J. T. & GORDON, A. J. — Erythropoietin secretion by isolated rat Kupffer cells. *Exp. Hematol.*, 12:825-830, 1984.
66. QUINN-CEFARO, R.; LUNDIN, A. P.; DELANO, B. G. & FRIEDMAN, E. A. — Subjective benefits of recombinant human erythropoietin in hemodialysis patients. *Dial. Transplant.*, 18:444-470, 1989.
67. SAMTLEBEN, W.; BALDAMUS, C. A.; BOMMER, J.; FASSBINDER, W.; NONNAST-DANIEL, B. & GÜRLAND, H. J. — Blood pressure changes during treatment with recombinant human erythropoietin. *Contrib. Nephrol.*, 66:114-122, 1988.
68. SCHAEFER, R. M.; LESCHKE, M.; STRAUER, B. E. & HEIDLAND, A. — Blood rheology and hypertension in hemodialysis patients treated with erythropoietin. *Am. J. Nephrol.*, 8:449-453, 1988.

69. SCHAEFER, R. M.; HORL, W. H. & MASSRY, S. G. — Treatment of renal anemia with recombinant human erythropoietin. *Am. J. Nephrol.*, 9:353-362, 1989.
70. SCHAEFER, R. M.; LESCHKE, M.; KUERNER, B.; ZECH, M. & HEIDLAND, A. — Hemorheology and hypertension in end — stage renal failure patients treated with erythropoietin. In Andreucci, V. E. & Canton, A. D. (eds.). *Current Therapy in Nephrology*. Boston, Kluwer Academic Publish., 1989, p. 167-169.
71. SCHARER, K. & MULLER-WIEFEL, D. — Hematological complications. In Holliday, M. A.; Barrat, T. M. & Vernier, R. L. (eds.). *Pediatric Nephrology*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1987, p. 880-887.
72. SEGAL, G. M.; STUEVE, T. & ADAMSON, J. W. — Spermine and spermidine are non-specific inhibitors of in vitro hematopoiesis. *Kidney Int.*, 31:72-76, 1987.
73. SINAI-TRIEMAN, L.; SALUSKY, I. B. & FINE, R. N. — Use of subcutaneous recombinant human erythropoietin in children undergoing continuous cycling peritoneal dialysis. *J. Pediatr.*, 114:550-551, 1989.
74. TEEHAN, B. P.; SIGLER, M. H. L., BROWN, J. M.; BENZ, R. L.; GILGORE, G. S.; SCHLEIFER, C. R.; MORGAN, C. M.; GABUZZO, T. G.; KELLY, J. J.; FIGUEROA, W. G. & PETERSON, D. D. — Hematologic and physiologic studies during correction of anemia with recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Transplant. Proc.*, 21(Suppl. 2):63-66, 1989.
75. Van WYCK, D. B. — Iron deficiency in patients with dialysis-associated anemia during erythropoietin replacement therapy: strategies for assessment and management. *Semin. Nephrol.*, 9(1 Suppl. 2):21-24, 1989.
76. Van WYCK, D. B.; STIVELMAN, J. C.; RUIZ, J.; KIRLIN, L. F.; KATZ, M. A. & OGDEN, D. A. — Iron status in patients receiving erythropoietin for dialysis — associated anemia. *Kidney Int.*, 35:712-716, 1989.
77. WATSON, A. J. — Adverse effects of therapy for the correction of anemia in hemodialysis patients. *Semin. Nephrol.*, 9(Suppl. 1):30-34, 1989.
78. WINEARLS, C. G. — Erythropoietin in the treatment of the anaemia of chronic renal failure. In Andreucci, V. E. (ed.). *International Yearbook of Nephrology*. Boston, Kluwer Academic Publish. 1989, vol. 12, p. 263-277.
79. WINEARLS, C. G. — Treatment of anaemia in hemodialysis patients with recombinant erythropoietin. *Nephron*, 51(Suppl. 1):26-28, 1989.
80. WINEARLS, C. G.; OLIVER, D. O.; PIPPARD, M. J.; REID, C.; DOWNING, M. R. & COTES, M. P. — Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet*, 2:1175-1178, 1986.
81. WOLCOTT, D. L.; MARSH, J. T.; LARVE, A.; CARR, C. & NISSENSON, A. R. — Recombinant human erythropoietin treatment may improve quality of life and cognitive function in chronic hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.*, 14:478-485, 1989.
82. WYBRAN, J. — Preventing transfusion risks: benefits of and outlook for autologous transfusion. *Dial. Transplant.*, 17:624-629, 1988.
83. ZEHNTER, E.; POLLOK, M.; ZIEGENHAGEN, D.; BRAMSIEPE, P.; LONGERE, F.; BALDAMUS, C. A.; WELLNER, U. & WATERS, W. — Urea kinetics in patients on regular dialysis treatment before and after treatment with recombinant human erythropoietin. *Contrib. Nephrol.*, 66:149-155, 1988.



ASPECTOS TÉCNICOS DO TRATAMENTO DIALÍTICO DA INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA NO PRIMEIRO ANO DE VIDA

Hugo Abensur
Emmanuel de Almeida Burdmann
Patrício Stavale Malheiro



INTRODUÇÃO

A diálise peritoneal é o tratamento de escolha na insuficiência renal aguda (IRA) pediátrica. A sua simplicidade técnica opõe-se à complexidade da hemodiálise em crianças, que requer pessoal altamente especializado e material específico. A criança tem superfície peritoneal proporcionalmente maior do que a do adulto³ (a superfície peritoneal da criança por unidade de peso é duas vezes ou mais superior à do adulto), o que faz com que na criança a diálise peritoneal tenha a metade da eficiência quando comparada à hemodiálise, enquanto no adulto a sua eficiência comparada à hemodiálise é da ordem de 20%¹. Do ponto de vista técnico há a dificuldade em se obter via de acesso adequada para execução de hemodiálise, uma vez que o calibre dos vasos é bastante diminuto. Além disso, a criança tem grande suscetibilidade à variação rápida de volemia, eletrólitos e osmolalidade induzidas pela hemodiálise.

A hemodiálise tem sido reservada, nesta faixa etária, para ocasiões em que a diálise peritoneal não pode ser efetuada.

DIÁLISE PERITONEAL

O método de implantação do cateter rígido de diálise peritoneal é bastante semelhante ao utilizado no adulto. Inicialmente, é conveniente certificarmos-nos de que a bexiga esteja vazia para evitar a sua perfuração na introdução do cateter. Para tanto devemos implantar o cateter lo-

go após micção ou sondagem vesical. O passo seguinte é a lavagem cuidadosa da parede abdominal, com solução antisséptica. A anestesia local deve ser feita na linha média da parede abdominal, cerca de 1 cm abaixo da cicatriz umbilical. Uma incisão de dimensão não superior à largura do cateter a ser introduzido é efetuada com bisturi até a linha alba sem ultrapassar a membrana peritoneal. A seguir, inserimos na cavidade peritoneal uma agulha 19G e infundimos cerca de 40mL/kg de dialisato, criando uma "ascite" que facilitará a introdução do cateter. O cateter de diálise, que contém no seu interior uma haste metálica com ponta cortante, é introduzido. Assim que ele penetra na cavidade peritoneal, removemos a haste central e o colocamos no fundo de saco de Douglas. Geralmente não há necessidade de suturar o orifício de entrada do cateter na parede abdominal, fixando-se o mesmo com fita adesiva. Cuidados para a contenção da criança devem ser tomados para que ela não remova o cateter. Ao introduzirmos o tubo rígido na cavidade abdominal, podemos aproveitar do choro da criança, que faz com que a parede abdominal fique mais tensa, diminuindo o risco de perfuração das estruturas intra-abdominais. Se a criança estiver em aparelho de respiração, deve-se aumentar o tempo inspiratório, provocando protrusão da parede abdominal e facilitando a introdução do cateter, diminuindo o risco de perfurações.

Recentemente, alguns autores têm relatado o uso de cateter permanente (Tenckhoff) com sucesso na diálise peritoneal de criança com IRA^{4, 11}. O custo do cateter de Tenckhoff é ele-

vado e sua instalação requer cirurgia e anestesia geral, protelando, assim, o início da terapia dialítica.

Uma vez implantado o cateter, iniciamos a diálise com infusão de 40 a 50mL/kg de dialisato por ciclo. Geralmente utilizamos tempo de permanência em torno de 20 a 30 minutos. O dialisato deve ser infundido na temperatura de 37°C para se evitar hipotermia. Costumamos fazer sessões com duração total de 24 horas intercaladas com períodos de 12 a 48 horas sem diálise.

A alta concentração de glicose no banho de diálise gera gradiente osmótico, provocando a ultrafiltração. Uma desvantagem da elevada eficiência difusional da diálise peritoneal em crianças é a rápida saída da glicose da cavidade peritoneal, com conseqüente queda do gradiente osmolal e do ritmo de ultrafiltração. Outro fator que prejudica a eficiência da ultrafiltração da diálise peritoneal na faixa etária pediátrica é o fato de o fluxo linfático peritoneal, que tem sentido contrário ao da ultrafiltração, ser proporcionalmente maior em criança do que no adulto⁶. Portanto, o tempo de permanência do dialisato na criança não deve ser muito prolongado e, às vezes, faz-se necessária a utilização de solução de diálise com maior concentração de glicose. Para aumentarmos a concentração de glicose de 1 litro de solução de diálise em 1%, basta acrescentarmos 20mL de glicose a 50%, no banho.

Com relação às complicações, a inserção do cateter de diálise peritoneal pode causar hemorragia, por sangramento de vasos da parede abdominal ou com perfuração do intestino, aorta ou veia cava inferior. Incisão de pele muito extensa, na inserção do cateter, pode provocar vazamento de dialisato com risco de infecção. A obstrução do cateter, que geralmente obriga a sua troca, pode ser evitada com o uso de 500U de heparina por litro de solução de diálise. Deve-se tomar especial cuidado para evitar peritonite que pode comprometer ainda mais o quadro clínico já deteriorado destas crianças.

Devem ser efetuadas periodicamente monitorizações bioquímicas pelo risco de hipocalcemia, hiperglicemia e hipernatremia que o procedimento dialítico pode acarretar.

Piora de hipocalcemia pode ocorrer durante o procedimento dialítico devido à rápida correção da acidose metabólica com conseqüente diminuição do cálcio ionizável.

Em nosso serviço, realizamos diálise peritoneal em nove crianças portadoras de cardiopatia congênita e IRA, com idade entre 5 dias e 9 meses (média de 110 dias). Em cada sessão de diálise (cerca de 24 horas) obteve-se balanço negativo de volume entre 60 e 905mL (média

de 273mL). Os níveis de uréia e creatinina sofreram redução superior a 50% dos valores iniciais. Em quatro crianças com hiponatremia houve normalização após a diálise, 124 ± 5 para 140 ± 4 mEq/L. O bicarbonato sérico elevou-se após a diálise, 18 ± 6 para 23 ± 4 mEq/L. Apesar destes resultados, sete crianças morreram em decorrência da extrema gravidade da doença de base. A diálise foi um procedimento seguro e eficaz, promovendo ajustes cruciais na homeostase, permitindo a realização de tentativas terapêuticas para correção da doença de base⁷.

HEMODIÁLISE

Para a execução da hemodiálise é necessária inicialmente a obtenção de uma via de acesso vascular adequada. Hoje em dia dispomos de cateteres com um único lume ou duplo lume, especificamente projetados para crianças pequenas ou mesmo recém-nascidos. Podemos utilizar a veia subclávia, jugular interna ou femoral. Ultimamente estamos tendo bom resultado com a canulação da veia femoral, sob visão direta, com o auxílio de um cirurgião infantil. Em recém-nascidos, o cateter pode ser inserido na veia umbilical, se ela estiver patente. A ponta do cateter deve ser posicionada no átrio direito. Quando utilizamos cateter com um único lume, faz-se necessário o uso de ciclador. Outra opção de acesso vascular é o "shunt", que para crianças menores deve ser implantado proximalmente, tanto nos membros superiores como nos inferiores.

A técnica de realização de hemodiálise em criança, guardando a devida proporção, não difere muito daquela que empregamos no adulto. Devemos utilizar dialisadores, linhas arteriais e venosas e fluxo de sangue adequados ao pequeno tamanho da criança. O volume de sangue necessário para preencher o dialisador e as linhas não deve ser superior a 10% da volemia da criança ou 0,8% do seu peso corpóreo total⁸. Para tanto, estão disponíveis dialisadores e linhas próprios para crianças, mesmo para aquelas com peso inferior a 5kg. O "clearance" de uréia não deve ser superior a 3mL/kg/h para evitarmos a ocorrência da síndrome do desequilíbrio (edema cerebral gerado pela rápida diminuição da osmolaridade sangüínea).

Aplicamos a seguinte equação para o cálculo do fluxo sangüíneo no sentido de obtermos um dado "clearance" de uréia:

$$FS = \frac{K_d}{(1 - Ht)}$$

onde FS é o fluxo sanguíneo (mL/min)

K_d é o "clearance" de uréia do dialisato (mL/min)

Ht é o hematócrito do paciente

Com a utilização de pequenos dialisadores, a curva de "clearance" de uréia em função do fluxo sanguíneo atinge o platô com níveis de fluxo sanguíneo bastante baixos, não obedecendo, portanto, a equação mencionada. Por outro lado, quando utilizamos dialisadores maiores com fluxo de sangue maior que 150mL/min, o "clearance" de uréia pode atingir valores da ordem de 90% do fluxo sanguíneo², também não obedecendo à equação mencionada. Para fins práticos, é melhor utilizarmos tabelas oferecidas pelos próprios fabricantes dos dialisadores, a partir das quais podemos calcular o fluxo de sangue que devemos aplicar para obtermos um determinado "clearance".

Para evitarmos a síndrome do desequilíbrio podemos infundir ao longo da sessão de hemodiálise 1g/kg de peso corpóreo de manitol para compensarmos e queda de osmolalidade. Outra conduta seria o aumento da concentração de glicose da solução de diálise, porém, com o risco de indução de hiperglicemia. Oferecemos rotineiramente clofazepan para evitar as convulsões que fazem parte do quadro de desequilíbrio.

O maior risco de desequilíbrio verifica-se durante a execução da primeira hemodiálise numa criança com IRA. Não devemos ter como objetivo normalizar os níveis de uréia nesta primeira sessão. É preferível realizarmos várias sessões curtas de baixa eficiência ao invés de uma única sessão longa de alta eficiência. O emprego de métodos contínuos de diálise (hemodiálise arteriovenosa contínua ou venovenosa contínua), ou seja, hemodiálise longa de baixa eficiência pode ser uma boa alternativa para tratamento de crianças com IRA.

A anticoagulação é feita rotineiramente com a utilização de heparina, 50 a 100U/kg de peso corpóreo, como dose de ataque e mais duas doses de 20U/kg de peso corpóreo 2 horas após o início da sessão e 1 hora antes do final da sessão (sessões de 4 horas de duração). Em caso de pacientes com risco de sangramento podemos utilizar técnica de heparinização regional (sulfato de protamina ou citrato de sódio) ou não usar heparina. Em criança de baixo peso, na qual o fluxo sanguíneo aplicado é baixo, o risco de coagulação quando não se usa heparina é bastante elevado.

Além das complicações observadas na hemodiálise de adulto, a criança é mais suscetível à hipotensão arterial, devido principalmente à sua pequena volemia, à hipotermia, quando realiza-

mos ultrafiltração isolada, e à síndrome do desequilíbrio, com manifestações clínicas de edema cerebral (cefaléia, convulsões e coma), complicação esta já comentada anteriormente^{2, 8, 9}.

Por fim, gostaríamos de comentar algo sobre o emprego de hemofiltração arteriovenosa contínua (CAVH). Nos últimos anos, alguns autores estão relatando bons resultados com emprego desta modalidade dialítica no tratamento de IRA em criança^{5, 12}. O método, assim como na hemodiálise, esbarra na dificuldade de obtenção de via de acesso vascular adequada para a sua realização. Tem algumas vantagens sobre a hemodiálise, por induzir menor instabilidade hemodinâmica e desequilíbrio, permitir melhor controle do balanço hídrico e, portanto, proporcionar maior liberdade para oferta de nutrição parenteral. Como desvantagens temos o alto custo do material, menor eficiência na depuração de moléculas pequenas (uréia e creatinina) e a necessidade de heparinização prolongada. Já existem disponíveis no mercado hemofiltros próprios para recém-nascidos (Amicon minifilter com 0,0045m² e 0,015m²). Há autores que referem melhores resultados nestes casos, utilizando hemofiltros maiores (Amicon Diafilter D-20 com 0,25m² e Amicon Diafilter D-10 com 0,20m²)^{5, 12}. A heparinização deve ser feita com doses de 10 a 15U/kg de peso corpóreo por hora.

Zobel¹², com uso de CAVH em 10 crianças com peso médio de 7,2 ± 4,7kg, obteve fluxo sanguíneo que variou de 3,16 a 30,8mL/min, fração de filtração de 10 a 26% e duração média do hemofiltro de 22,9 ± 6,6 horas. Segundo o autor, este ritmo de ultrafiltração proporcionou satisfatória compensação da azotemia, do balanço hídrico e eletrolítico e possibilitou nutrição adequada das crianças.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ESPERANÇA, M. J. & COLLINA, D. L. — Peritoneal dialysis efficiency in relation to body weight. *J. Pediatr. Surg.*, 1:162-169, 1966.
2. FINE, R. N. & TYANI, A. — Dialysis in infants and children. In Daugirdas, J. T. & Ing, T. S. (eds.). *Handbook of Dialysis*. Boston, Little, Brown, 1988, p. 423-436.
3. KOHAUT, E. — Peritoneal dialysis in pediatric patients. In Nissenson, A. R.; Fine, R. N. & Gentile, D. E. (eds.). *Clinical Dialysis*. Connecticut, Appleton-Century-Crofts, 1984, p. 647-660.
4. LATTOUF, D. M. & RICKETTS, R. R. — Peritoneal dialysis in infants and children. *Am. Surg.*, 52:66-69, 1986.
5. LEONE, M. R.; JENKINS, R. D.; GOLPER, T. A. & ALEXANDER, S. R. — Early experience with continuous arteriovenous hemofiltration in critically ill pediatric patients. *Crit. Care Med.*, 14:1058-1063, 1986.

6. MACTIER, R. A.; KHANNA, R.; MOORE, H.; RUSS, J.; NOLPH, K. D. & GROSHONG, T. — Kinetics of peritoneal dialysis in children: role of lymphatics. *Kidney Int.*, 34:82-88, 1988.
7. MALHEIRO, P.; BURDMAN, E.; ABDULKADER, R.; DAHER, E.; ABENSUR, H.; SABBAGA, E. & MARCONDES, M. — Peritoneal dialysis in low-weight children with congenital heart disease. *Renal Failure*, 11(1):67, 1989.
8. MEECKES, A. C. G. & SIMS, D. G. — Treatment of renal failure in neonats. *Arch. Dis. Child.*, 63: 1372-1376, 1988.
9. ROBÏTAILLE, P. — Pediatric hemodialysis. In Nis-senson, A. R.; Fine, R. N. & Gentile, D. E. (eds.). *Clinical Dialysis*. Connecticut, Appleton-Century-Crofts, 1984, p. 625-645.
10. STEELE, B. T.; VIGNEX, A.; BLATZ, S.; FLANIN, M. & PAES, B. — Acute peritoneal dialysis in infants weighing < 1500g. *J. Pediatr.*, 110:126-129, 1987.
11. WONG, S. N. & GEAR, D. F. — Comparison of temporary and permanent catheters for acute peritoneal dialysis. *Arch. Dis. Child.*, 63:827-832, 1988.
12. ZOBEL, G. — Continuous arteriovenous hemofiltration. *Crit. Care Med.*, 15:893-894, 1987.

QUALIDADE DA ÁGUA POTÁVEL PARA HEMODIÁLISE

Ana Maria Misael Silva
Vanda Jorgetti



INTRODUÇÃO

Na década de 60, quando a prática de hemodiálise crônica foi iniciada, a água potável ou potabilizada, segundo os padrões da Organização Mundial de Saúde^{3, 4}, era considerada, de início, satisfatória para a utilização em hemodiálise. Em consequência ao aparecimento de diversas complicações, constatou-se que a água boa para beber pode eventualmente ser prejudicial quando usada em hemodiálise.

Desde o princípio do século suspeitou-se que o alumínio podia exercer efeitos tóxicos, mas somente há 20 anos se teve pela primeira vez a certeza de que o acúmulo do mesmo teria sérias consequências².

A descoberta do papel do alumínio como tóxico foi graças ao progresso da diálise como tratamento substitutivo na insuficiência renal e a maior sobrevivência dos pacientes submetidos a tal tratamento quando houve o aparecimento de doenças induzidas ou desencadeadas pelo tratamento dialítico. O exemplo mais claro desse tipo de doença tem sido a gerada pelo alumínio, que a princípio não foi reconhecida como tal, sendo interpretada como resultado de uma soma de outros fatores tais como: agravamento do hiperparatireoidismo secundário, progressão da polineuropatia urêmica, etc.

No entanto, a distribuição geográfica do mesmo, a falta de correlação com o tempo de diálise e o aparecimento dos sintomas em distintas unidades de diálise pousaram sobre a pista de causas de incidência local, diferente das já mencionadas como provável agente etiológico. As primeiras suspeitas recaíram sobre a água e já em 1971 obtiveram dados importantes acer-

ca do papel do alumínio na mesma; já que em New Castle⁸, em um intento desesperado em melhorar a sintomatologia que os pacientes apresentavam, utilizou-se pela primeira vez água destilada para preparar a solução de diálise, observando-se, *a posteriori*, uma melhora nos pacientes mais afetados.

Assim estava bem estabelecido que na água estava o tóxico, mas passaram-se cinco anos antes de implicar definitivamente o alumínio¹⁰.

As dificuldades técnicas para medir o alumínio levaram, sem dúvidas, a um atraso no reconhecimento do verdadeiro papel deste elemento.

Em 1976, o Grupo de Alfrej¹ resolveu os principais problemas técnicos, determinando de forma definitiva o alumínio como agente etiológico da encefalopatia da diálise, que havia mostrado com distribuição geográfica semelhante à da osteodistrofia fraturante.

Posteriormente, e de modo progressivo, foram descritas outras alterações secundárias à exposição ao alumínio: como a disfunção paratireoidiana e a anemia microcítica.

Um paciente em hemodiálise está geralmente exposto a cerca de 100 a 240L/água por sessão de diálise ou 20.000L/ano, portanto, qualquer impureza que contenha na água se traduz em uma considerável contaminação.

A fim de minimizar este risco, é absolutamente necessário que a água esteja isenta de substâncias pirogênicas, vírus, metais pesados, bactérias e microrganismos em geral, com baixo e controlado conteúdo de substâncias orgânicas e inorgânicas.

Os contaminantes para os quais os efeitos tóxicos são relacionados à diálise têm sido bem estabelecidos (ou circunstancialmente implica-

Tabela 18.1 — Contaminantes e suas concentrações para os quais os efeitos tóxicos têm sido reportados em pacientes em diálise.

Contaminantes	Concentrações mais baixas associadas com sintomas	Efeitos tóxicos ou sintomas
Alumínio	$6,0 \times 10^{-2}$ mg/L	Encefalopatia, doença óssea, anemia
Cálcio Magnésio	88mg/L	“Síndrome de água dura”, hipercalcemia, hipermagnesemia, náuseas, vômitos, fraqueza muscular, hiper ou hipotensão pode resultar dependendo se predomina o excesso de Ca ou de Mg
Cloramina	$2,5 \times 10^{-1}$ mg/L	Hemólise, anemia, meta-hemoglobinemia
Cobre	$4,9 \times 10^{-1}$ mg/L	Náuseas, frio, cefaléia, dano hepático, hemólise
Flúor	1mg/L	Osteomalácia, osteoporose e outras doenças ósseas têm sido atribuídas ao flúor, porém sem confirmação
Sódio	300mg/L	A hipernatremia é marcada por hipertensão, edema pulmonar, confusão mental, vômitos, cefaléia, taquicardia, encurtamento da respiração. Podem ocorrer convulsão, coma e morte
Sulfato	200mg/L	Náuseas, vômitos, acidose metabólica
Zinco	$2,0 \times 10^{-1}$ mg/L	Anemia, náuseas, vômitos, febre
pH	6,7	pH baixo na água tratada resulta em coagulação excessiva no dialisador com conseqüente redução na dialisância, aumento da perda sangüínea, prurido, náuseas, vômitos, pH baixo + contaminação com cobre: dano hepático + hemólise fatal
Microrganismo	—	Reação pirogênica
Nitrato	21mg/L	Meta-hemoglobinemia com cianose, hipotensão e náuseas

Tabela 18.2 — Outros contaminantes potencialmente tóxicos (NIPDWS*).

Contaminantes	Nível máximo mg/L	Efeitos tóxicos
Arsênico	0,05	Fadiga, perda de energia, distúrbio gastrointestinal, dano renal, edema, polineurites, dano hepático, alteração em medula óssea
Bário	1	Paralisia de nervos, aumento de pressão sangüínea devido a vasoconstrição, granuloma pulmonar
Cádmio	0,01	Síndrome “Itai Itai” caracterizada por descalcificação óssea, proteinúria, glicosúria, elevação da fosfatase alcalina. Possível necrose testicular e ovariana
Cromo	0,05	Necrose tubular renal
Chumbo	0,05	Paralisia de nervo motor, encefalopatia, anemia
Mercurio	0,002	Tóxico para o sistema nervoso central, faringite, gastroenterite, vômitos, diarreia sanguinolenta, anúria, estomatites, colite ulcerativa, hemorragia e colapso circulatório
Nitrato	10	Meta-hemoglobinemia
Selênio	0,01	Depressão, nervosismo, dermatite, distúrbio gastrointestinal, irritação de mucosas, dispnéia, edema pulmonar, náuseas e morte
Prata	0,05	Deposição de prata em tecidos — argirose
Hidrocarbonetos clorados	—	Neurotoxicidade, cefaléia, irritabilidade, miocardite, necrose renal e hepática

* NIPDWS = National Interim Primary Drinking Water Standard.

dos) e suas conseqüências clínicas resultantes estão listadas na tabela 18.1. Há outros contaminantes na água, os quais são potencialmente tóxicos mas não sem implicações dialíticas. Esses últimos têm-se mostrado ser perigosos para o consumo doméstico e talvez tenham perigo se presentes no fluido dialítico; eles e seus efeitos tóxicos são listados na tabela 18.2.

Esses contaminantes e seus níveis máximos são especificados no Interim Primary Drinking Regulation⁶.

Essas regulamentações foram planejadas sob os auspícios do Environmental Protection Agency (EPA), tornando-se efetivas em 1977, substituindo a Public Health Service Drinking Water Standard de 1962. Os níveis máximos de contaminantes eram baseados em uma ingestão diária de 2 litros de água potabilizada.

Várias organizações regulamentadoras, entre elas a Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI), têm proposto normas para sistemas de hemodiálise. As normas da AAMI para água usada na hemodiálise são as mais compreensíveis e são listadas na tabela 18.3.

A partir de diversos processos combinados adequadamente (filtração, taxa iônica, filtros submicrônicos, carvão ativado, etc.), pode-se obter água isenta de contaminantes; sendo apropriada para a preparação do dialisato.

LIMITE "SEGURO" PARA ALUMÍNIO NA ÁGUA DE DIÁLISE E DIALISATO

Se aceitarmos que o alumínio é na verdade um agente causal na doença renal, a questão que surge é como constituir um limite "seguro" para o alumínio na água de diálise.

A prescrição americana admite como nível máximo admissível para o alumínio a quantidade de 10mg/L.

Têm sido sugerido⁷ que a concentração no dialisato, no qual o alumínio é geralmente dialisado para fora do sangue, é de 14mg/L; acima desse nível ele pode difundir-se através da membrana de diálise para o sangue do paciente. Mas, devido ao concentrado de diálise por si só conter alumínio, a concentração na água deveria ser abaixo de 4mg/L para que o nível total permanecesse dentro do limite de 14mg/L.

Embora a osmose reversa possa reduzir o nível de alumínio da água para menos que 4mg/L no laboratório experimental, é difícil garantir água de tal qualidade.

Com base em estudo de 284 pacientes em programa de hemodiálise crônica, em casa, durante um período de 13 anos, Platts e cols.⁹ concluíram que 27mg/L representa um limite seguro para a concentração de alumínio na água de diálise.

Tabela 18.3 — Normas propostas pela AAMI.

Contaminantes	Nível máximo admitido mg/L
Cálcio	10 (0,5)
Magnésio	4 (0,3)
Sódio	70 (3)
Potássio	8 (0,2)
Fluoreto	0,2
Cloro	0,5
Cloraminas	0,1
Nitrato (N)	2
Sulfato	100
Cobre, bário, zinco	Cada 0,1
Arsênico, cromo, chumbo, prata	Cada 0,05
Cádmio, selênio, alumínio	Cada 0,01
Mercúrio	0,002
Bactéria	100col/mL

AAMI — Association for the Advancement of Medical Instrumentation.

A European Economic Communities Directive, em 1984, para proteger o paciente em diálise da exposição do alumínio recomendou que a concentração desse elemento no dialisato (isto é, concentrado de diálise mais água para diluir) não deveria exceder 30mg/L (janeiro 1986) e esse limite foi reduzido para 10mg/L em janeiro de 1988⁵.

TÉCNICAS PARA TRATAMENTO DE ÁGUA

A água para hemodiálise deve possuir características físico-químicas particulares, isenta de impurezas. Prescrever combinação apropriada de componentes para purificação de água depende não apenas da realidade da água desejada mas também da limitação física e química do equipamento de purificação. Muitos dos processos podem remover certas impurezas eficientemente, mas podem, por si só, adicionar quantidades de outras impurezas.

A tarefa de retirar alumínio da água é dificultada pela complexidade química do alumínio. Sob condições ácidas, o metal pode existir como cátion trivalente, enquanto em condições alcalinas ele é encontrado como um complexo ânion; pode ainda ocorrer em forma coloidal como um quelato.

Assim, a técnica de tratamento que remove uma forma química do alumínio pode não ser efetiva quando o metal ocorre numa forma diferente.

ABRANDADOR

Nos primeiros dias do tratamento de água, o abrandador foi o método "standard" para condicionar água para hemodiálise. Ele remove *cátions*, cálcio e magnésio, substituindo-os por *íons* sódio, eliminando dessa forma a síndrome de água dura.

Embora o abrandador remova cátions de alumínio, ele não retira outras variantes químicas do alumínio. Baseando-se no trabalho de Platts e cols.⁹ é recomendável que centros de diálise localizados em área onde a água tem alto conteúdo de alumínio e magnésio utilizem o deionizador como tratamento de escolha.

DEIONIZADOR

No deionizador, impurezas catiônicas presentes na água são trocadas por íons hidrogênio liberados pela resina troca-cátion, enquanto impurezas aniônicas são trocadas por íons hidroxil liberados pela resina troca-ânion.

O hidrogênio e os íons hidroxil se combinam para formar moléculas de água e as impurezas iônicas são captadas pelas resinas.

Eventualmente, as resinas tornam-se exaustas quando todos os sítios de troca de íons são ocupados por impurezas iônicas. A resina deverá então ser regenerada pela lavagem com ácido (resina troca-cátion) e com alcalinos (resina troca-ânion). Quando a água bruta passa através do deionizador, ambas as formas, aniônicas e catiônicas, do alumínio são removidas. Em adição, outras impurezas aniônicas tais como fluoretos são captadas pela resina troca-ânions.

Deionizadores são amplamente usados para tratar água para hemodiálise, mas apresenta uma limitação: alumínio coloidal não é removido pelas resinas trocadoras de íons.

OSMOSE REVERSA

Osmose reversa representa uma atrativa alternativa à deionização já que as suas membranas são hábeis para rejeitar uma ampla variedade de partículas contaminantes encontradas na água bruta: impurezas iônicas, colóides, macromoléculas e microrganismos.

Osmose reversa consiste no bombeamento de água sob pressão para um módulo permeador contendo uma membrana semipermeável. Pela aplicação de pressão que excede a pressão osmótica da impureza da água, é possível reverter a direção do fluxo normal, a água é forçada através da membrana enquanto as impurezas são rejeitadas.

CONCLUSÃO

A água para hemodiálise deve ser um produto de qualidade bem definida. Os métodos de tratamento de água são disponíveis para produzir água de qualidade tal, conforme a regulamentação dos órgãos internacionais competentes (AMI, EEC, etc.). No Brasil não temos órgão normativo que regulamenta a qualidade de água para hemodiálise, portanto seguimos as normas internacionais.

Um bom funcionamento de diferentes elementos da cadeia de tratamento de água é necessário para se obter água com características apropriadas para ser utilizada na hemodiálise.

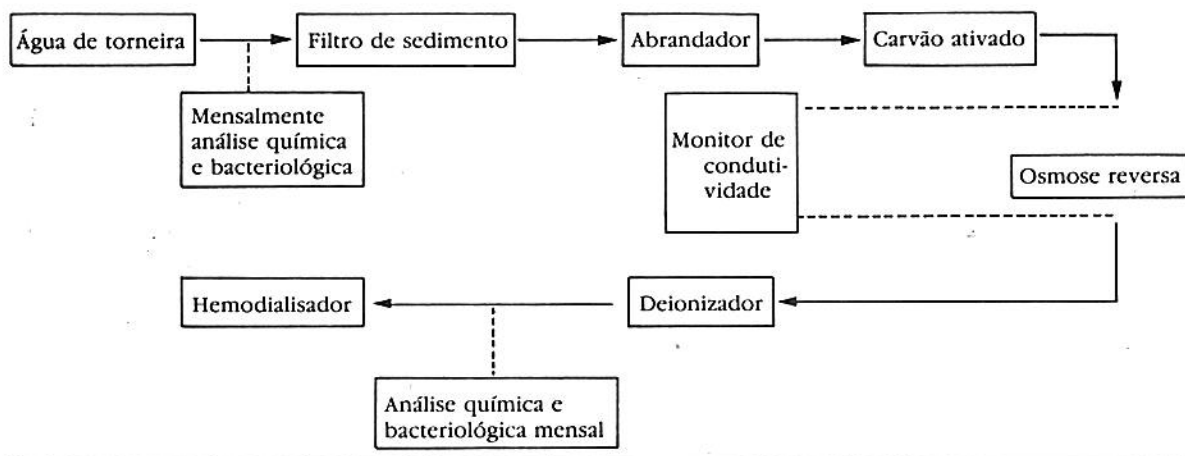


Figura 18.1 — Sistema de tratamento de água para hemodiálise.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALFREY, A. C.; LeGENDRÉ, G. R. & KAEHNY, W. D. — The dialysis encephalopathy syndrome: possible aluminum intoxication. *N. Engl. J. Med.*, 294:184-188, 1976.
2. ALFREY, A. C.; MISHÉLL, J. M.; BURKS, J.; CONTIGUGLIA, S. R.; RUDOLPH, H.; LEWIN, E. & HOLMES, J. H. — Syndrome of dyspraxia and multifocal seizures associated with chronic hemodialysis. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.*, 18:257-261, 1972.
3. Brasil, Ministério da Saúde, Consultoria Jurídica, Decreto nº 74.367, de 9 de março de 1977. In *Normas e Padrões de Potabilidade da Água*. Rio de Janeiro, 1977, p. 2-10.
4. Brasil, Ministério da Saúde, Portaria nº 56/B.S.B., de 14 de março de 1977. In *Normas e Padrões de Potabilidade da Água*. Rio de Janeiro, 1977, p. 11-20.
5. CROSS, J. R. — Removing aluminium from water for haemodialysis. In Taylor, A. (ed.). *Aluminium and Other Trace Elements in Renal Disease*. London, Baillière Tindall, 1986b, p. 147-155.
6. FDA Medical Device Standards Publication, Investigation of the risks and hazards associated with hemodialysis devices, U.S. Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service: Food and Drug Administration, Silver Spring, Maryland, 1986.
7. HODGE, K. C.; DAY, J. P.; O'HARA, M.; ACKRILL, P. & RALSTON, A. J. — Critical concentrations of aluminium in water used for dialysis. *Lancet*, 2:802-803, 1981.
8. PARSONS, V.; DAVIES, C.; OGG, C. & SIDDIQUI, J. — Aluminium in bone from patients with renal failure. *Br. Med. J.*, 4:273-275, 1971.
9. PLATTS, M. M.; GOODE, G. C. & HISLOP, J. S. — Composition of the domestic water supply and the incidence of fractures and encephalopathy in patients on home hemodialysis. *Br. Med. J.*, 2:657-660, 1977.
10. WARD, M. K.; FEEST, T. G.; ELLIS, H. A.; PARKINSON, I. S. & KERR, D. N. S. — Osteomalacic dialysis osteodystrophy: evidence for a water-borne aetiological agent, probably aluminium. *Lancet*, 1:841-845, 1978.

HEMODIÁLISE RÁPIDA E DE ALTA EFICIÊNCIA

Vicente Cesar Massola



INTRODUÇÃO

As hemodiálises rápidas e de alta eficiência (HRAE) são de curta duração (150 a 180 minutos). O encurtamento do tempo de duração das sessões de diálise (T_d) exige que se proceda à remoção acelerada de pequenos solutos, como a uréia (difusão), além de uma grande eficácia na remoção de fluidos (ultrafiltração e convecção)^{8, 9}.

As hemodiálises rápidas e de alta eficiência se confundem, com frequência, com as hemodiálises de alto fluxo (HAF — "high flux hemodialysis"). Estas últimas são realizadas por meio de hemodialisadores especiais^{8, 9}, assim como as primeiras, porém, não necessitam ser realizadas em menor tempo, nem removem indispensavelmente grandes massas de pequenos solutos (difusão), mas se destacam por produzir altas taxas de ultrafiltração, portanto com alto nível de convecção e por poderem penetrar no domínio das hemofiltrações, quando realizadas com hemofiltros, membranas não-celulósicas, como a poliacrilonitrila, os derivados da polisulfona e a polimetilmetacrilato.

As hemodiálises de alto fluxo também podem ser realizadas com dialisadores de cuprofane, de acetato de celulose e, mais recentemente, com "Hemophan", que é um cuprofane especial, altamente biocompatível, de 5 milimicra de espessura, capaz de realizar hemodiálises adequadas com apenas 1m^2 de área.

A ultrafiltração vigorosa, de 50 a 200mL por minuto, exige reposição balanceada do volume ultrafiltrado por infusão contínua no "set" arterial (pré), ou no "set" venoso (pós), de uma solução de reposição ou diluição, como Ringerlactato ou bicarbonato modificado.

Quando se realiza uma hemodiálise de alto fluxo, modalidade: hemofiltração, hemodiafiltração ou mesmo biofiltração, de curta duração ($T_d = 150$ a 180 minutos), capaz de remover aceleradamente pequenos solutos (difusão), além de líquidos (ultrafiltração), com completo con-

trole da uremia, das moléculas médias, do peso corporal e da pressão arterial dos pacientes, ela pode ser chamada de hemodiálise rápida e de alta eficiência.

Resumindo:

A) Nas hemodiálises rápidas e de alta eficiência temos:

1. Hemodiálises, hemodiafiltrações e biofiltrações de curta duração ($T_d = 150$ a 180 minutos).
2. "Clearances" (K_d) difusionais e convectivos (retirada de moléculas médias) elevados.
3. Índice de diálise ($\frac{K_d T_d}{V_d}$) para uréia de 1,2 a 1,4 e, numericamente, igual para a vitamina B_{12} (uma molécula média), valor mínimo de 30 litros por semana.
4. Hemodiálises realizadas obrigatoriamente com "banho" de bicarbonato (em geral sob fluxo de "banho" de 700mL por minuto).
5. Os itens 2 e 3 exigem que os pacientes sejam dialisados sob um fluxo de sangue (QB) elevado, de 400mL por minuto ou mais.

B) Nas hemodiálises de alto fluxo temos:

1. Hemodiálises, hemofiltrações, hemodiafiltrações e biofiltrações, não necessariamente de curta duração.
2. "Clearances" convectivos elevados.
3. Índices de diálise para uréia e vitamina B_{12} iguais às hemodiálises convencionais.
4. Hemodiálises podem ser realizadas também sob "banho" de acetato, desde que não sejam de curta duração e que não sejam realizadas com dialisadores de alta superfície.
5. Tanto o fluxo de sangue (QB) como o fluxo do "banho" (QD) podem ser mais baixos, como nas hemodiálises convencionais.

EFICIÊNCIA DAS DIÁLISES

A eficiência das diálises ("adequacy") se refere à remoção eficiente ou adequada dos pequenos solutos como a uréia. Esta eficiência difusional vai anular os programas de hemodiálise crônica, mas, o ponto central do problema é assegurar o melhor estado nutricional aos pacientes, pela liberação dietética, com alta ingestão protéica e calórica.

Este aspecto essencial^{5, 7, 10, 11} tem sido extensamente analisado pelos autores, baseando-se no estudo multicêntrico do National Cooperative Dialysis Study (NCDS), do Instituto Nacional de Saúde (NIH) norte-americano^{5, 10, 11}. Por esta análise, a eficiência das hemodiálises é avaliada pelo nível de transporte difusional dos pequenos solutos, medido pela uréia ("80 bun kinetic modeling") e definido pelo índice:

$$\frac{K_d T_d}{V_d} \quad 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 12, \text{ onde:}$$

K_d = "clearance" do dializador.

T_d = tempo de duração da diálise.

V_d = volume de distribuição da uréia (correspondente ao volume de água corpórea total).

Sendo C_0 , a concentração da uréia pré-diálise e C_t , a concentração final, no tempo t , da uréia pós-diálise, obtém-se:

$$C_t = C_0 \times \exp \times \frac{K_d T_d}{V_d}, \text{ onde:}$$

exp = exponencial = 2,718;

$\frac{K_d T_d}{V_d}$ é o expoente que determina o decaimento da concentração do soluto C_0 para C_t .

O estudo multicêntrico do "National Cooperative Dialysis Study" mostrou que a probabilidade do desenvolvimento de sinais e sintomas de uremia era elevada, cerca de 57% e constante entre:

$$0,4 < \frac{K_d T_d}{V_d} < 0,8$$

e ocorria um rápido declínio da morbidade, de 13%, entre:

$$0,9 < \frac{K_d T_d}{V_d} < 1,5$$

A morbidade era virtualmente anulada quando:

$$\frac{K_d T_d}{V_d} \text{ ficava entre } 1,1 \text{ e } 1,4^{3, 5, 10, 11}.$$

Esta expressão é um índice de diálise (DI), onde estão matematicamente inter-relacionadas:

1. C_0 = uréia pré-diálise.
2. PCR = taxa catabólica protéica.
3. $TAC_{uréia}$ = "target average concentration of urea", ou concentração média da uréia desejada.
4. V_d = água total.

A PCR ou a PCR_n (PCR normalizada) mede o catabolismo protéico, e a sua maior variável é a ingestão protéica. Conhecendo-se a C_t do fim de uma diálise e a C_0 , ou concentração de uréia no início da diálise seguinte, depois de um tempo 0, obtém-se:

$$PCR = \frac{(C_0 - C_t)}{0} \times V_d, \text{ onde:}$$

$$\frac{C_0 - C_t}{0} = G, \text{ ou geração de uréia.}$$

Desta fórmula, em gráfico, Borah determinou que:

$$PCR = 9,35 G + 0,294 V_d \text{ e a}$$

$$PCR_n = \frac{PCR}{V_d} \times 0,58 \text{ (0,58 = 58\% ou água corpórea teórica).}$$

O parâmetro maior, que traduz a eficácia da diálise, portanto, o reflexo do $\frac{K_d T_d}{V_d}$, chama-se $TAC_{uréia}$.

$TAC_{uréia}$ é o vetor gráfico da oscilação de C_0 para C_t em várias sessões de diálise, segundo o gráfico 19.1.

Note-se que, pela análise do gráfico 19.1, os pacientes com alto catabolismo têm taxas de uréia pré-diálise maiores que os com baixo catabolismo, porém ambos podem ter o mesmo $TAC_{uréia}$ (50mg/dL), em função da manipulação do $\frac{K_d T_d}{V_d}$.

Assim:

$$TAC_{uréia} = \frac{1}{7T} \int_{T_0}^{7T} C_{dt}$$

cujo desenvolvimento forneceria:

$$TAC = \frac{1}{2T} \int_0^{2T} C_{dt} + \frac{1}{2T} \int_{2T}^{4T} C_{dt} + \frac{1}{3T} \int_{4T}^{7T} C_{dt}$$

onde T = um dia e $7T$ = uma semana.

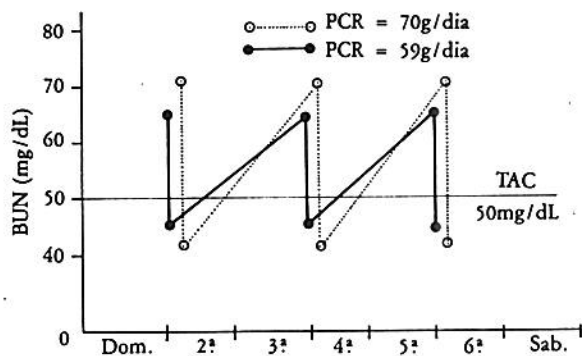


Gráfico 19.1 — TAC_{urêia} e o vetor gráfico da oscilação de C_o para C_t em várias sessões de diálise.

Note-se que o V_d pode ser determinado pelo peso corpóreo:

V_d = 0,58 peso corpóreo, ou, matematicamente, em função do decaimento de C_o para C_t, na diálise:

$$V_d = - \frac{K_d T_d}{\ln \frac{C_o}{C_t}}$$

O sinal (-) indica apenas um decaimento, no caso perda de massa. Objetivamente, poderá ser desconsiderado, pois a massa resultante é menor e sempre positiva, assim:

$$\frac{K_d T_d}{V_d} = \ln \frac{C_o}{C_t} \quad \text{ou}$$

$$\frac{K_d T_d}{V_d} = \ln C_o - \ln C_t, \text{ ou, retirando-se o } \ln:$$

$$\frac{K_d T_d}{V_d} = \frac{2(C_o - C_t)}{C_o + C_t}$$

Note-se que o T_d é fixado em, por exemplo, 120, 150, 180, 240min, o V_d é determinado por 0,58 × peso seco + Δ peso (ganho de peso entre duas sessões), e o K_d é praticamente igual a:

$$K_d \cong \frac{V_d}{T_d} \ln \frac{C_o}{C_t} \quad \text{ou mesmo:}$$

K_d ≅ QB(1 - Ht), onde QB = fluxo de sangue perfusor e Ht = o hematócrito.

Em resumo, a relação $\frac{K_d T_d}{V_d}$ pode ser obtida de várias equações:

$$A) K_d = \frac{V_d}{T_d} \ln \frac{C_o}{C_t}$$

$$B) \frac{K_d T_d}{V_d} = \ln C_o - \ln C_t$$

$$C) \frac{K_d T_d}{V_d} = \ln \frac{C_o}{C_t}$$

$$D) \frac{K_d T_d}{V_d} = \frac{C_o - C_t}{C_m}$$

onde C_m = concentração no meio da sessão.

Lowrie e Teehan^{10, 11} examinaram, no levantamento do National Cooperative Dialysis Study, as possibilidades de ocorrência de morbidade nos pacientes sob diálise, contra a razão:

$$\frac{PCR}{TAC_{urêia}}$$

Se a razão fosse maior que 1 (um), a probabilidade do tratamento falhar era menor que 15%, porém, se a razão fosse 0,5, a possibilidade de ocorrerem falhas, com a existência de eventos mórbidos, era de 60%.

Apesar de Lowrie e Teehan^{10, 11} mostrarem que o sangramento urêmico, as anomalias no eletroencefalograma, as disfunções plaquetárias e outros fatos, anteriormente atribuídos à toxicidade das moléculas médias, pudessem, na realidade, ser controlados pela adequação da razão $\frac{K_d T_d}{V_d}$, de pequenos solutos, é aconselhável

fornecer aos pacientes um bom "clearance" para as moléculas médias. Para tanto, há necessidade de se conhecer o "clearance" de vitamina B₁₂ (de peso molecular 1.355 daltons) dos hemodialisadores que estão sendo utilizados e de prestar atenção à função plaquetária, através do estudo da agregação, da adesividade e outros, além de anomalias eletroencefalográficas ("EEG discriminant score").

ADEQUAÇÃO DAS HEMODIÁLISES RÁPIDAS

Para as hemodiálises rápidas e de alta eficiência darem bom resultado exige-se:

1. K_d, da uréia, alto.
2. K_d, da vitamina B₁₂, alto, no mínimo 30 litros por semana.
3. QB, alto, no mínimo 400mL por minuto.
4. QD, alto, no mínimo 700mL por minuto.
5. "Banho" de bicarbonato.
6. Sódio do banho, 3 a 4mEq/L acima do sódio plasmático do paciente.
7. Ultrafiltração elevada, para controle do peso corpóreo.

Deste modo, a técnica de instalação e de prescrição das hemodiálises rápidas e de alta eficiência deve seguir os seguintes tópicos:

I — Anotar o peso (P) dos pacientes, bem como o ganho de peso (ΔP) entre as diálises.

Exemplo: P = 70kg; ΔP = 4kg.

$$V_d = 0,58 \times 70 + 4 = 50 \text{ litros.}$$

II — A ingestão protéica deve ser a melhor possível, de 0,8 a 1,5/kg/dia de proteína, bem como a quantidade de calorias por dia (35kcal). Determina-se a PCR e a PCR_n, com base na teoria exposta antes.

III — Fixar o T_d, para diálise de curta duração. Exemplo: 180 minutos.

IV — Fixar a razão de eficiência ideal para pequenos solutos = $\frac{K_d T_d}{V_d}$ entre 1,1 e 1,4.

Exemplo: $\frac{K_d T_d}{V_d} = 1,2.$

V — Com os dados 3 e 4 pode-se ter uma idéia do nível de K_d ideal da uréia, a ser obtido no dialisador. Por este nível de K_d, selecionam-se a superfície e o tipo de membrana que fornecerão o nível escolhido, fazendo-se o mesmo para o K_d da vitamina B₁₂^{3, 12}.

Exemplo: $\frac{K_d T_d}{V_d} = 1,2;$

$$\frac{K_d \times 180}{50.000} = 1,2;$$

$$K_d = 334 \text{ mL/minuto.}$$

VI — O K_d também é função do fluxo (QB = mL/minuto) do sangue perfusor. Para se determinar a sua grandeza, precisa-se do hematócrito (Ht) do paciente e do fluxo (UF) de ultrafiltração fornecido pelo dialisador.

Exemplo: $QB \cong \frac{K_d}{(1 - Ht)} ;$

$$QB = \frac{334}{(1 - 0,25)} = 450 \text{ mL/minuto,}$$

onde 0,25 é o hematócrito de 25%.

Por outro lado, caso se obtenha uma grande hemofiltração, pode-se calcular o QB por:

$$QB = \frac{UF \times Ht \text{ venoso}}{Ht \text{ venoso} - Ht \text{ arterial}}$$

Exemplo:

Ht venoso = 30%

Ht arterial = 28%

UF = 30mL/minuto

$$QB = \frac{30 \times 30}{30 - 28} = \frac{900}{2} = 450 \text{ mL/minuto.}$$

Note-se que a fístula do paciente para realizar uma hemodiálise rápida e de alta eficiência precisa fornecer, sem muita recirculação (R), aquele fluxo acelerado, através de punção por agulhas G15 ou G14, com 2,2mm de diâmetro interno.

VII — Determinação da recirculação (R). Caso R for maior ou igual a 15%, a hemodiálise rápida de alta eficiência não poderá ser eficaz e logo aparecerão os sintomas de desequilíbrio.

$$R = \frac{C_s - C_i}{C_i - C_o}, \text{ onde}$$

C_s = concentração sistêmica da creatinina ou da uréia.

C_i = concentração, na linha arterial, da creatinina ou da uréia.

C_o = concentração, na linha venosa, da creatinina ou da uréia.

K_{de} = K_d (1 - R).

K_{de} = "clearance" efetivo, descontada a recirculação (R).

VIII — Determinação da taxa de remoção de líquidos ou de ultrafiltração (UF):

a) verifique o valor do K_{UF} = coeficiente de ultrafiltração do dialisador;

b) determine a quantidade de PTM (pressão positiva transmembranosa e/ou negativa) necessária, em mmHg:

Exemplo: K_{UF} = 5mL/h/mmHg.

UF = 4.000mL.

T_d = 180 minutos (3 horas).

$$PTM = \frac{UF}{K_{UF} \times T_d}$$

$$PTM = \frac{4.000}{5 \times 3} = 266 \text{ mmHg.}$$

Portanto, para o paciente perder 4.000mL, seria necessário submeter o dialisador a uma pressão positiva e/ou negativa, de 266mmHg, por 180 minutos.

IX — "Banho". Para a hemodiálise rápida e de alta eficiência o banho é de bicarbonato, pois se for usado o acetato em vez do bicarbonato, em sessões com menos de 4 horas de duração e, principalmente, com dialisadores de alta superfície ou de alta permeabilidade, o influxo de acetato para o sangue do paciente será muito grande, tornando impossível para as enzimas da musculatura esquelética, que têm um K_M = 3,3, metabolizá-lo adequadamente. O acúmulo de acetato na circulação deverá provocar um alto grau de sintomatologia na maioria dos pacientes^{3, 8}.

Por outro lado, nas hemodiálises rápidas e de alta eficiência o fluxo do "banho" (QD) também deve ser elevado, de 700mL/minuto, de modo a elevar o próprio valor do K_d em 8 a 9%, através da uréia.

X — O sódio do "banho" deve ser de 138 a 145mEq/L, ou 3 a 4mEq/L acima do sódio plasmático do paciente¹.

Quanto maior for a intensidade da ultrafiltração maior deverá ser a concentração do sódio no "banho". De qualquer modo, os pacientes não devem exceder os 4 litros de ultrafiltração nas hemodiálises rápidas e de alta eficiência. Os pacientes que requerem perdas maiores que 4kg por sessão estão mal orientados e não podem ser colocados nesta programação^{1, 3}.

XI — Análise cuidadosa e periódica dos sinais e sintomas de subdiálise, como: hipertensão não controlada, anorexia, insônia, prurido, cefaléia, fraqueza, perda de peso, anemia, pericardite e ascite. Incluem também, aqui, a tendência a infecções e as alterações cardíacas: arritmias, aumento de câmaras, etc.⁹

XII — Métodos usados para anticoagulação:

a) *Método contínuo*, através de infusão contínua de solução de heparina:

Unidades de heparina por hora = $6 \text{ QB} \frac{30}{\text{PTT}}$,
onde PTT = tempo parcial de tromboplastina.

b) *Método intermitente*, através de:

- "bolus" inicial e
- "bolus" no meio da sessão de diálise.

A dose total de heparina, nas hemodiálises rápidas e de alta eficiência, dado o alto fluxo de sangue perfusor, é de 50UI/kg, sendo metade no "bolus" inicial e metade no meio da sessão de diálise.

O TTPA ou WBPA (tempo de tromboplastina parcial ativado) deve ficar em 150 segundos (máximo de 180 segundos).

XIII — Dialisadores e rins artificiais.

Com dedicação, as hemodiálises rápidas e de alta eficiência podem ser realizadas com os mesmos rins artificiais das hemodiálises convencionais. Porém, há vários tipos de rins artificiais que são ideais para a realização destas hemodiálises, pois eles são dotados de monitores que controlam todo o processo:

- a) Modelo 2.008 (Fresenius),
- b) SPS 450 SD (Travenol) e
- c) Centry Systems (Cobe).

Hemodialisadores:

- a) Cuprofan (1,5m²), marcas: Macchi, Sorin, Travenol, Terumo (TAF), etc.
- b) Hemophan, marcas: Travenol e Cobe.
- c) Acetato de celulose, marca: Travenol, modelos CA-170 e CA-210.
- d) Derivados da polissulfona, marca: Fresenius, modelos F-60 (1,25m²) e F-80 (1,9m²).

XIV — Conduta na hipotensão arterial desenvolvida durante uma hemodiálise rápida e de alta eficiência:

- a) Manter o fluxo (QB).
- b) Zerar, provisoriamente, a pressão transmembranosa positiva e/ou negativa.
- c) Infundir NaCl a 10%, 40mL, ou NaCl a 20%, 20mL, pela linha venosa, a cada 30 minutos, todas as vezes que a pressão arterial sistólica do paciente tenha caído 20mmHg do normal.
- d) As grandes hipotensões sintomáticas devem ser tratadas com infusões rápidas de soro fisiológico.

XV — Contra-indicações para as hemodiálises rápidas e de alta eficiência:

- a) Crianças, idosos, anginosos e hepatopatas.
- b) Pacientes com fistulas arteriovenosas, pouco desenvolvidas, que não conseguem o fluxo mínimo de 400mL/minuto e/ou com muita recirculação.
- c) Pacientes que tenham grande incidência de hipotensões sintomáticas, de 30 a 50% das sessões de diálise convencional, mesmo com "banho" de bicarbonato.
- d) Pacientes que precisam perder mais de 4kg por sessão. Estes pacientes quando são submetidos a hemodiálises rápidas e de alta eficiência deverão sofrer o impacto do "stress" cardiovascular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BOSCH, J.; PONTI, R.; GLABMAN, S. & LAUER, A. — Sodium fluxes during hemodialysis. *Nephron*, 45:86-92, 1987.
2. CAMBI, V.; HAMPL, H.; SAVAZZI, G.; ARISI, L.; BIGNARDI, L.; GARINI, G.; ROSSI, E.; PAEPRE, P.; KESSEL, M. & MIGONE, L. — Principles and clinical application of ultrashort dialysis. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, 24:443-447, 1978.
3. GOTCH, F. A. — Dialysis of the future. *Kidney Int.*, 33(Suppl. 24):S-100-S-104, 1988.
4. GOTCH, F. A.; EVANS, M. C. & KEEN, M. C. — Measurement of the effective dialyzer Na diffusion gradient in vitro and in vivo. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, 31:354-358, 1985.

5. GOTCH, F. A. & SARGENT, J. A. — A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int.*, 28:526-534, 1985.
6. GOTCH, F.; HEINEKEN, F.; KEEN, M. & EVANS, M. — Measurement of whole body ultrafiltration (Kf) and urea mass transfer (KU) coefficients: implications for Na & U modeling in dialysis. *Kidney Int.*, 27:162, 1985 (abstract).
7. HENDERSON, L. W. — Of time, TAC_{urea} and treatment schedules. *Kidney Int.*, 33(Suppl. 24):S-105-S-106, 1988.
8. KESHAVIAH, P.; COLLINS, A.; HANSEN, G. & ILSTRUP, K. — Rapid high efficiency bicarbonate hemodialysis. *Kidney Int.*, 31:235, 1987 (abstract).
9. KESHAVIAH, P.; LUEHMANN, D.; ILSTRUP, K. & COLLINS, A. — Technical requirements for rapid high-efficiency therapies. *Artif. Organs*, 10:189-194, 1986.
10. LOWRIE, E. G. & TEEHAN, B. P. — Principles of prescribing dialysis therapy: implementing recommendations from the National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int.*, 23(Suppl. 13):S-113-S-122, 1983.
11. LOWRIE, E. G. — History and organization of the National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int.*, 23(Suppl. 13):S-1-S-7, 1983.
12. VANHERWEGHEM, J. L.; GEVENOIS, J. L.; DHAENE, M.; STOLEAR, J. C.; GOLDMAN, M.; THAYSE, C. & TOUSSAINT, C. — Blood urea nitrogen, middle molecules, and uremic morbidity in hemodialyzed patients. *Dial. & Transplant.*, 15:86-91, 1986.

NUTRIÇÃO NO PACIENTE URÊMICO

Fernando Antonio Modesto de Medeiros

Lilian Cuppari

Sérgio Antônio Draibe



INTRODUÇÃO

Desde o início deste século observou-se que doentes portadores de insuficiência renal crônica (IRC) apresentavam piora da sintomatologia clínica após ingestão de proteínas. Ambard^{apud 77} notou que pacientes urêmicos pioravam após se alimentarem com carne e vários estudos confirmaram esta observação, tornando-se rotineiro o uso de dietas hipoprotéicas. A finalidade básica deste procedimento era diminuir o acúmulo plasmático de uréia e com isto minimizar a sintomatologia. Trabalhos posteriores evidenciaram que outras escórias provenientes do catabolismo de proteínas da dieta estavam aumentadas no soro urêmico e também eram responsáveis por parte dos sintomas⁷³.

Coube a Giordano⁵⁴ e Giovannetti⁵⁵ a elaboração de dietas hipoprotéicas bem fundamentadas, com o cuidado de assegurar o estado nutricional do paciente em IRC. Esta proposição terapêutica do início dos anos 60, apesar de largamente utilizada, era monótona e impunha grande restrição aos pacientes, resultando em baixa aderência ao tratamento. Paralelamente, surgiram algumas pesquisas evidenciando o potencial de dietas hipoprotéicas em reduzir a velocidade de progressão das doenças renais e vários estudos foram realizados com o objetivo de confirmar esta hipótese.

Com o desenvolvimento das técnicas dialíticas e de transplante, o tratamento nutricional foi transitoriamente delegado a segundo plano. Mais recentemente, o interesse por esta abordagem terapêutica sofreu grande impulso, seja pelo ressurgimento das antigas idéias seja pelo aparecimento de novas formas de tratamento, co-

mo a suplementação oral com aminoácidos essenciais e seus cetoanálogos. Nos dias atuais, o acompanhamento nutricional do paciente urêmico não visa somente à minimização da sintomatologia ou ao retardo da velocidade de progressão da lesão renal, mas adquiriu uma conotação mais ampla: de assegurar o equilíbrio nutricional adequado durante todo o período pré-dialítico, de interferir na evolução de doenças correlatas como o hiperparatireoidismo secundário e de tentar corrigir algumas das alterações metabólicas existentes. Com o desenvolvimento de outras formas de tratamento, criou-se também a necessidade de orientações específicas para pacientes hemodialisados, transplantados ou sob regime de CAPD. O conjunto destas propostas fez surgir a necessidade de uma orientação mais dirigida do ponto de vista nutricional, de preferência assegurada por uma equipe multiprofissional habituada a este tipo de doença.

TRATAMENTO NUTRICIONAL E EVOLUÇÃO DA DOENÇA RENAL

O curso evolutivo das doenças renais parenquimatosas é inexoravelmente a fase terminal com necessidade de suporte dialítico, mesmo que o fator causal tenha sido extinto⁷⁶. Inúmeros estudos tentam elucidar os fatores determinantes deste comportamento. Em recente revisão sobre a redução da velocidade de deterioração da função renal, Fine⁴⁷ refere que três teorias tentam explicar o potencial evolutivo da doença: a) persistência da lesão básica; b) lesão secundária do glomérulo decorrente ou de uma adaptação compensatória ou de fenômenos de

coagulação intraglomerular e c) lesão secundária decorrente de alterações adaptativas ou funcionais, envolvendo túbulos e interstício.

Das várias teorias propostas para o dano glomerular progressivo, merece ser especialmente lembrada a da hipertensão glomerular com conseqüente hiperfiltração, descrita inicialmente por Shimamura e Morrison^{apud} 47 e posteriormente definida por Brenner e cols.²⁷. O aumento de fluxo e pressões intraglomerulares seriam os responsáveis pelo regime de "hipertensão", que predispõe à esclerose glomerular progressiva, com conseqüente declínio de função renal. Vários trabalhos experimentais e clínicos têm demonstrado que a sobrecarga protéica eleva a pressão glomerular e desencadeia este processo. Por outro lado, a restrição protéica protege os néfrons remanescentes dos eventos mencionados antes. Nesse sentido Bregman²⁶, em nosso meio, estudou a hemodinâmica glomerular em ratos com redução da massa renal e encontrou hipofiltração glomerular nos animais mantidos sob dietas hipoprotéicas. Zatz e cols.¹²¹ demonstraram que ratos tornados diabéticos apresentavam uma evolução mais rápida da insuficiência renal, quando submetidos a regime de dietas hiperprotéicas. Vários trabalhos clínicos têm demonstrado a importância da ingestão protéica na progressão da doença renal. Há mais de 30 anos, Addis² já havia sugerido que a restrição protéica deveria ser prescrita também com finalidade de retardar a velocidade de perda de função renal. Johnson^{apud} 96 tratou 27 pacientes com IRC, usando dietas hipoprotéicas e restritas em fósforo, com finalidade de observar a severidade do hiperparatireoidismo secundário, e indiretamente notou redução da velocidade de progressão da doença renal. Maschio e cols.⁸⁷ estudaram 75 pacientes com diferentes graus de função renal e concluíram que restrição moderada de proteínas e fósforo pode reduzir a velocidade de deterioração da função renal. El Nahas e cols.⁴³ usaram dietas hipoprotéicas em pacientes com doenças renais de várias etiologias e demonstraram que a doença de base exerce influência na resposta a esta terapêutica, com maior efeito benéfico em doenças não glomerulares. Oldrizzi e cols.⁹⁸ também estudaram pacientes com vários diagnósticos etiológicos e encontraram melhor resposta naqueles com pielonefrite crônica. Rosman e cols.¹⁰⁵ estudaram 228 pacientes renais crônicos em várias fases de evolução de doença renal e notaram uma redução de três a cinco vezes na velocidade de progressão para os pacientes tratados com dietas hipoprotéicas.

Uma crítica consistente a estes trabalhos é que dietas muito restritas poderiam ser respon-

sáveis, a longo prazo, por desnutrição protéica⁹⁶. Esta observação fez surgir uma nova proposta de tratamento utilizando-se aminoácidos essenciais ou seus ceto ou hidroxianálogos¹¹⁶. Desta forma, poder-se-ia permitir uma maior restrição protéica e assegurar ao mesmo tempo, um balanço nitrogenado positivo¹⁶. Alvestrand e cols.⁶ estudaram 15 pacientes em fase avançada de doença renal, usando dietas hipoprotéicas bastante restritas e suplementação oral com aminoácidos essenciais, encontrando redução da velocidade de progressão em quatro deles. Ando e cols.¹¹ estudaram 86 pacientes, sendo que em 30 usaram suplementação de aminoácidos essenciais, observando um aumento do tempo de permanência sem diálise na população tratada.

Gretz e cols.⁶¹, num estudo prospectivo, avaliaram 31 pacientes com dietas hipoprotéicas e suplementação oral de cetoanálogos. O grupo suplementado apresentou menor velocidade de progressão, com resposta variável dependendo da etiologia da doença (mais efetivo em pacientes com rins policísticos e pielonefrite). Devido às dificuldades técnicas na utilização de preparados puros de cetoanálogos, Mitch e cols.⁹⁴ propuseram seu uso associado e alguns aminoácidos essenciais e estudaram o efeito desta mistura em 24 pacientes com IRC. Encontraram uma redução da velocidade de progressão para a maioria dos indivíduos, principalmente para aqueles que começaram o tratamento em fases iniciais da doença, quando ainda dispunham de alguma reserva renal. Mais recentemente, Walser e cols.¹⁷ publicaram um estudo de 12 pacientes tratados inicialmente com dietas hipoprotéicas suplementadas com aminoácidos essenciais, os quais, apesar disto, mantinham perda progressiva de função renal. Após a mudança para suplementação com cetoanálogos, houve retardo na progressão, mas apenas para aqueles indivíduos em fases mais precoces da doença.

Uma crítica importante a estes estudos se relaciona à metodologia utilizada. A maioria das revisões utiliza como determinante da velocidade de progressão os níveis séricos de creatinina (valor isolado, depuração plasmática ou seu inverso). A creatinina plasmática bem como sua excreção urinária sofrem grandes variações dependendo de seu estoque e da massa muscular do indivíduo. Além disto, a creatinina contida na carne da dieta, durante o processo de cocção, é convertida em creatinina, o que pode ser responsável por até 15% dos níveis plasmáticos detectados⁹⁶ em pessoas que se alimentam com dietas sem restrição protéica. Em relação à depuração de creatinina endógena, o maior limitante é o erro inerente à coleta de urina. Outra causa também referida é a secreção tubular ativa

de creatinina que tende a superestimar os resultados. Esta alteração é mais significativa em pacientes com insuficiência renal em fase avançada ou naqueles com proteinúria. O cálculo da média aritmética entre depuração de uréia e de creatinina tende a minimizar tal erro⁹⁶. Em relação às medidas radioisotópicas da função renal, além de tecnicamente mais caras e complexas, apresentam um coeficiente de variação de cerca de 10% para pessoas normais, sendo maior em indivíduos com IRC em fase avançada. A depuração plasmática de inulina é de execução difícil, porém apresenta menos erro.

A representação gráfica do inverso da creatinina, acompanhada longitudinalmente, é outro método bastante utilizado, pois torna linear os valores obtidos, podendo assim ser utilizada em equações de regressão linear⁹³. Entretanto, esta técnica mostra diferentes resultados do traçado, dependendo da etiologia da doença, variando também para cada paciente, criando a necessidade de análise individual dos dados. Além disso, todas as restrições feitas à utilização de creatinina como marcador de função renal são ainda pertinentes. Estes métodos apresentam grandes falhas e dificultam a comparação entre os vários estudos, principalmente por assumirem caráter específico em relação à doença, à fase da doença e ao indivíduo acometido.

Finalmente, gostaríamos de lembrar que outros fatores etiológicos como a ingestão de fósforo¹⁴, a proteinúria, a hiperlipidemia⁷⁶ e as alterações reológicas⁵⁶ também são imputados como responsáveis pela deterioração da função renal. Recentemente, grande ênfase tem sido dada ao controle da pressão arterial na redução da velocidade de progressão²⁵, accito por alguns autores como o principal fator no qual a terapêutica pode ser efetiva.

Em resumo, o real benefício de dietas hipoprotéicas, se por um lado está bem documentado em trabalhos experimentais, por outro não está bem definido em seres humanos. Parece-nos lógico que, como a restrição protéica minimiza os sintomas urêmicos e pode reduzir a perda de função renal, esta terapêutica deve ser enfatizada. Deve-se, entretanto, ter cuidado de evitar o uso de dietas muito restritas que possam levar a balanço nitrogenado negativo e, conseqüentemente, a indução de um estado de desnutrição protéico-calórico.

ALTERAÇÕES DO METABOLISMO DE NUTRIENTES EM PACIENTES COM IRC

O aproveitamento total dos nutrientes contidos na dieta exige a integridade anatômica e funcional de vários órgãos e sistema, responsáveis pe-

Quadro 20.1 — Alterações do metabolismo de nutrientes em IRC.

Carboidratos	Curva de tolerância à glicose alterada Normo ou hiperglicemia pós-prandial Hipoglicemia espontânea Resistência insulínica pós-receptor Hiperinsulinismo Aumento da meia-vida da insulina Diminuição da resposta insulínica ao estímulo hiperglicêmico (ação do PTH) Elevação de glucagon e hormônio do crescimento
Lipídeos	Aumento da aterogênese Aumento de triglicérides Aumento do colesterol da fração VLDL Redução do colesterol da fração HDL Deficiência de carnitina
Proteínas	Acúmulo plasmático de toxinas urêmicas Redução precoce das proteínas plasmáticas Metabolização anômala de aminoácidos Atividade proteolítica do soro urêmico
Hidromineral	Retenção hidrossalina Tendência a hipocalcemia e hiperfosfatemia Carência de ferro em fases precoces e aumento dos depósitos corporais em fase avançada Deficiência de zinco Intoxicação por alumínio
Vitaminas	Deficiência de vitaminas hidrossolúveis Deficiência precoce de vitamina D ₃ Sobrecarga de vitamina A

la sua digestão, absorção, transporte e metabolização final. Os rins, além da função de eliminar as escórias provenientes do metabolismo de vários nutrientes, também são responsáveis pela síntese de alguns hormônios, pela degradação de outros e pelo papel fundamental de manutenção da homeostase hidrossalina, participando de forma direta ou indireta do aproveitamento de vários nutrientes. O profundo impacto que a perda de função renal exerce sobre o metabolismo é responsável por muitos dos sintomas urêmicos. Enfocaremos as alterações presentes no metabolismo de alguns nutrientes em pacientes com IRC e como isto pode alterar seu estado nutricional. Estas anormalidades estão resumidas no quadro 20.1.

METABOLISMO DOS CARBOIDRATOS

A metabolização alterada da glicose em pacientes urêmicos foi determinada há vários anos³⁴. A intolerância a carboidratos está presente em mais da metade dos pacientes com IRC e é caracterizada por padrão alterado na curva de tolerân-

cia a glicose, hiperglicemia pós-prandial, hiperinsulinemia, hiperglucagonemia, além de resposta alterada a estes dois hormônios. Estes pacientes podem desenvolver hiper ou hipoglicemia muito mais comumente que indivíduos normais⁹⁵.

A intolerância aos carboidratos, associada à hiperinsulinemia e à diminuição da resposta a administração de insulina exógena, indica uma resistência periférica à sua ação, principalmente a nível de tecido adiposo, fígado e músculo⁴¹. Esta resistência pode ser devida a múltiplas causas como a presença de um peptídeo ácido, termoestável, de peso molecular entre 1.000 e 2.000 daltons presente no soro urêmico e parcialmente dialisável⁸⁸. O defeito primário está localizado na captação de glicose pelos tecidos insulino-sensíveis (pós-receptor), não estando ainda afastados erros em outras partes da cadeia metabólica⁶⁴. É interessante ressaltar que o metabolismo de aminoácidos essenciais e potássio, mediado pela insulina, se mantém normal³⁴. Além disso, existe uma tendência destes pacientes apresentarem aumento dos níveis circulantes de insulina, seja no estado basal seja em resposta ao estímulo hiperglicêmico, na tentativa de compensar a resistência periférica à sua ação. Alguns indivíduos apresentam uma resposta anômala da curva de tolerância à glicose, com pequeno aumento de insulina, desproporcional ao estímulo hiperglicêmico. Este defeito parece ser mediado pela ação do PTH sobre as células β do pâncreas inibindo a liberação de insulina em resposta à hiperglicemia³.

A metabolização da insulina também se encontra alterada nestes pacientes. Metade da secreção endógena é metabolizada no fígado, passando o restante para a circulação sistêmica, onde 30 a 40% é degradado pelo tecido renal. O "clearance" renal de insulina é cerca de 200mL/min, superior portanto à taxa de filtração glomerular, o que sugere um importante papel para o metabolismo peritubular. A perda de função renal, principalmente quando a filtração glomerular se encontra abaixo de 20mL/min, resulta em um prolongamento da meia-vida da insulina nestes pacientes⁴¹, clinicamente traduzido por uma redução da necessidade deste hormônio em diabéticos urêmicos.

Outras alterações bem estabelecidas se relacionam ao glucagon, cujos níveis estão elevados por diminuição do metabolismo renal, e ao aumento da sensibilidade hepática a este hormônio. Isto, contudo, parece ter pouca importância sobre o aumento da resistência periférica à insulina⁴¹. Finalmente, anormalidades também foram evidenciadas em relação ao hormônio do crescimento, com elevação anormal de seus níveis em resposta a um estímulo hiperglicêmico. En-

tretanto, o real efeito desta alteração sobre o metabolismo dos carboidratos não foi definido⁹.

METABOLISMO DOS LIPÍDEOS

Alterações do metabolismo lipídico, resultando em aumento da aterogênese, foram bem documentadas em pacientes urêmicos. Elas costumam ser diagnosticadas precocemente no curso evolutivo da IRC, persistem durante toda a vida, não apresentam correlação com a intensidade da doença e são pouco influenciadas pelo início da diálise³⁰. Três alterações são freqüentes nestes pacientes: 1. aumento de triglicérides; 2. aumento do colesterol da fração VLDL e 3. redução do colesterol da fração HDL. Estas anormalidades são sempre multifatoriais: o aumento de triglicérides pode ser induzido tanto por redução na captação periférica, devido à diminuição da atividade de lipase lipoprotéica, quanto por um aumento de sua produção hepática mediado pela presença de hiperinsulinemia. Outros fatores secundários também contribuem para estas alterações, como dietas muito ricas em carboidratos e gorduras, além de dialisato com alta concentração de glicose, principalmente em CAPD³⁰. Naqueles pacientes mantidos em diálise, outro fator etiológico que se associa é a deficiência de carnitina, responsável pelo transporte de ácidos graxos pela mitocôndria, cujos níveis são reduzidos²⁴. Nos pacientes transplantados, o uso de esteróides como imunossupressores leva a um aumento secundário de insulina, o que tende a agravar ainda mais a elevação dos triglicérides³⁰. Recentemente, o uso de ciclosporina e esteróides esteve associado ao aparecimento tardio de hipertrigliceridemia, principalmente nos pacientes com tendência à obesidade¹¹⁵.

Em relação ao colesterol parece haver um defeito na qualidade da subfração HDL, o que contribuiria para o aumento da aterogênese⁴¹, mas outros defeitos nos mecanismos de transporte também foram detectados.

METABOLISMO PROTÉICO

O metabolismo protéico está bastante alterado na uremia. Numerosos fatores têm sido relacionados ao aumento do catabolismo, como diminuição da ingestão de proteínas decorrente do estado anorético, doenças intercorrentes ou distúrbios do metabolismo energético. Estas anormalidades são semelhantes àquelas vistas em indivíduos desnutridos por outras etiologias. Recentemente, tem sido dado ênfase ao aumento da atividade proteolítica do soro urêmico, que seria o principal responsável pelo balanço nitrogenado negativo destes pacientes⁶⁵.

A albumina plasmática, um índice grosseiro da reserva protéica somática, está geralmente diminuída na IRC, mesmo na ausência de proteinúria exuberante. A transferrina, proteína de vida média mais curta, também se encontra precocemente diminuída. Estas anormalidades são ainda mais acentuadas nos pacientes em hemodiálise e principalmente naqueles em CAPD, onde a baixa ingestão alimentar e a presença de fatores proteolíticos estão associadas à grande perda protéica e de aminoácidos que ocorre durante estes procedimentos⁴¹.

Outra anormalidade, sempre encontrada em pacientes urêmicos, se refere à concentração plasmática e intracelular de aminoácidos. Esta alteração aparece precocemente e se torna mais evidente com o progredir da doença renal. Os resultados encontrados em vários trabalhos são discordantes em relação à intensidade da variação, mas, de maneira geral, existe uma tendência à diminuição dos níveis plasmáticos de aminoácidos essenciais, com elevação dos não essenciais. Classicamente é aceito que histidina, triptofano, valina e tirosina estão reduzidos, e que cistina, citrulina, hidroxiprolina e metil-histidina estão aumentadas⁴¹. Recentemente determinamos o aminograma plasmático de 20 pacientes, mantidos em tratamento conservador usando dietas hipoprotéicas e os comparamos com 12 familiares saudáveis. Apenas a tirosina apresentou níveis plasmáticos reduzidos. Por outro lado, foram observados níveis elevados para histidina, prolina, glicina, alanina, cistina, arginina e glutamina. A concentração intracelular de muitos aminoácidos também é alterada e, muitas vezes, sem correlação com as anormalidades plasmáticas, sugerindo um defeito no transporte ou na sua utilização pela célula⁹⁵.

METABOLISMO MINERAL

Muitos minerais apresentam seu metabolismo alterado na vigência de IRC. Alguns, como cálcio e fósforo, foram exaustivamente estudados devido às suas implicações na fisiopatologia da doença óssea renal. Outros só agora começam a despertar interesse por serem também causa de alterações patológicas bem definidas.

Cálcio

O controle da homeostase do cálcio tem por finalidade básica manter os níveis plasmáticos dentro da normalidade e é mediado por vários hormônios como 1-25(OH)₂ D₃, paratormônio e calcitonina⁹⁵.

Nos pacientes com IRC, o aparecimento de hipocalcemia pode ser precoce no curso evolu-

tivo da doença. Várias etiologias são imputadas: 1. retenção de fósforo decorrente da perda de função renal, levando a um aumento secundário do PTH; 2. deficiente hidroxilação de vitamina D pelo tecido renal, resultando em má absorção intestinal de cálcio e 3. resistência do tecido ósseo à ação hipercalcemiante do PTH⁶⁸. Alguns autores referem também que o conteúdo de cálcio da dieta é inferior ao recomendado, induzindo hipocalcemia^{apud} 68. Recentemente, estudamos a ingestão de cálcio de uma população mantida em tratamento conservador⁴⁵ e encontramos valores bem abaixo do recomendado na maioria dos pacientes. A presença de doença óssea, inclusive com lesões estruturais já estabelecidas, também foi encontrada precocemente nestes indivíduos⁴³. Todos estes fatores apontam para a necessidade de suplementação de cálcio, que deve ser precoce e em quantidade suficiente para manter a calcemia em níveis normais, tentando impedir assim o aparecimento de hiperparatireoidismo secundário. A justificativa para esta terapêutica é que a sobrecarga oral de cálcio pode aumentar a absorção intestinal deste mineral de forma passiva, não mediada por vitamina D⁶⁸. Nos pacientes mantidos em hemodiálise, o fluxo de cálcio proveniente da solução do dialisato tende a induzir balanço neutro ou discretamente positivo porém, mesmo assim, é necessária a suplementação oral.

Fósforo

Em relação ao fósforo, a principal consequência da perda de função renal é a diminuição de sua excreção urinária, com conseqüente acúmulo plasmático. O efeito disto é que, associado às anormalidades do metabolismo do cálcio, ocorre o aparecimento precoce de hiperparatireoidismo secundário, com todas as implicações decorrentes. Os níveis plasmáticos nem sempre estão elevados, mas a manutenção desta normalidade se dá à custa de uma secreção cada vez mais elevada de PTH, o que promove o aumento da fosfatúria e a normalização da concentração sérica.

Outra alteração importante é que alguns pacientes podem apresentar hipofosfatemia que é o mais potente estímulo para a hidroxilação da vitamina D pelo tecido renal. Portanto, o acúmulo plasmático de fósforo resulta em diminuição da atividade enzimática, com conseqüente redução da síntese de calcitriol, resultando em menor absorção intestinal de cálcio⁶⁸.

Ferro

O metabolismo alterado do ferro se relaciona principalmente à anemia, que na IRC é sem dú-

vida multifatorial. Ainda em fase inicial de doença, a restrição protéica, muito grave, pode induzir um estado ferropênico. Após o início de hemodiálise, várias outras causas se somam: sangramentos gastrintestinais, perdas no local de punção, hemólise mecânica, seqüestro de hemácias pela membrana de diálise e coleta freqüente de amostras sanguíneas para exames laboratoriais⁴¹.

Naqueles pacientes mantidos por longo tempo em tratamento dialítico, o maior problema passa a ser a sobrecarga de ferro decorrente de transfusões múltiplas, na tentativa de correção da anemia. Em estudo recentemente realizado em nosso centro, Figueiredo⁴⁶ encontrou estado ferropênico apenas nos pacientes mantidos em tratamento conservador. A ferritina foi o exame que melhor se correlacionou com as reservas de ferro corporal e estava aumentada na maioria dos pacientes em hemodiálise, em CAPD e naqueles submetidos a transplante renal.

Uma terapêutica que parece promissora para a correção destes problemas é o uso de eritropoetina recombinante humana. Entretanto, vários trabalhos já ressaltam a importância da suplementação de ferro nestes pacientes¹¹⁴. Em estudo recente em nossa unidade, oito pacientes em hemodiálise receberam eritropoetina, e após um mês de tratamento todos necessitaram de suplementação oral ou parenteral de ferro, independente da reserva deste mineral no pré-tratamento (dados não publicados). Saliêntamos que a suplementação de ferro deve ser individualizada para cada paciente, baseado em suas reservas corporais e não apenas no nível plasmático.

Zinco

Os níveis de zinco plasmático encontram-se diminuídos em pacientes com IRC e guardam relação com a intensidade da doença⁵³, mas as reservas estão aumentadas em alguns órgãos e diminuídas em outros⁴¹. A deficiência parece ser consequência do uso de dietas hipoprotéicas. Sua carência leva ao aparecimento de vários sintomas: lesões de pele, redução de função sexual, disfunção de olfato e paladar, incapacidade de adaptação ao escuro e alterações da função dos linfócitos T. Entre nós, Ribeiro¹⁰³ estudou o efeito da suplementação oral de zinco sobre a imunidade celular de pacientes em hemodiálise e encontrou uma melhora da resposta aos testes cutâneos durante o período de tratamento, o que desaparecia após a suspensão da terapêutica. Não existe ainda um consenso se a suplementação de zinco pode corrigir todas as alterações encontradas.

Alumínio

A intoxicação por alumínio tem sido responsável pela patogênese de várias doenças associadas à uremia: encefalopatia da diálise, osteomalácia por alumínio, anemia microcítica e porfiria cutânea tarda⁴¹. O rim representa o principal local de excreção de alumínio e, na vigência de IRC, caso haja sobrecarga, haverá acúmulo. Duas causas são responsabilizadas como fontes: o uso de quelantes de fósforo à base de alumínio e a alta concentração deste mineral existente na água de diálise de alguns centros. Entre nós, Lima⁸³ encontrou que os níveis séricos de alumínio não se correlacionam com os parâmetros clínicos, mas que estavam elevados nos pacientes submetidos a hemodiálise em centros desprovidos de tratamento de água ou naqueles pacientes que usavam hidróxido de alumínio como quelante de fósforo.

METABOLISMO DE VITAMINAS

Todas as vitaminas hidrossolúveis encontram-se geralmente diminuídas na IRC, provavelmente por reduzida ingestão de alimentos que supram suas necessidades, ou por metabolismo alterado pela própria uremia. A hemodiálise e a diálise peritoneal tornam ainda mais acentuadas estas deficiências⁸⁰. Tais alterações são mais marcantes para ácido fólico e vitamina B₆, que necessitam obrigatoriamente ser suplementadas, principalmente nos pacientes dialisados⁴. Deficiência de vitamina B₁₂ raramente ocorre, pois esta se encontra ligada a proteínas plasmáticas, não sendo dialisada.

Vitamina D, cuja deficiência é em grande parte responsável pelo aparecimento da osteodistrofia renal, deve ser sempre e precocemente suplementada já em sua forma ativa (1-25 (OH)₂ D₃), para contornar o déficit renal em sua produção. Vitamina E e K provavelmente não necessitam de suplementação, exceção feita para pacientes sob terapêutica antibiótica que compromete a flora intestinal e consequentemente a absorção dessas vitaminas⁸⁰.

Finalmente, em relação à vitamina A, lembramos que tanto ela como sua proteína carreadora são metabolizadas no tecido renal e que, portanto, seus níveis séricos estão elevados na IRC, não necessitando suplementação⁴¹.

AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DO PACIENTE URÊMICO

A ocorrência de desnutrição protéico-calórica é bastante comum em pacientes com insuficiência renal crônica, tanto em tratamento conserva-

dor como dialítico^{1, 108}. Assim, a caracterização do estado nutricional e a detecção precoce de desnutrição protéico-calórica permitem intervenção imediata, possibilitando a correção de tais desvios. Na avaliação nutricional de pacientes renais crônicos são utilizados métodos clínicos, antropométricos, bioquímicos, de composição corporal e de ingestão alimentar. Deve-se ressaltar porém que tais métodos, assim como os padrões de referência utilizados, não são específicos para essa população e nem para a população normal brasileira. Portanto, os dados obtidos devem ser analisados criteriosamente.

AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

PESO E ALTURA

As medidas de peso e altura são indicadores importantes do estado nutricional, além de serem facilmente obtidas. O peso pode ser expresso como:

Peso ideal — deriva de tabelas de curvas atuariais da Metropolitan Life Insurance Company⁹⁰ e é indicado para uma dada altura, idade, sexo e compleição física (ver adiante) associados com maior longevidade. A adequação em relação ao peso ideal pode ser expressa da seguinte forma:

$$\% \text{ Peso ideal} = \frac{\text{Peso atual}}{\text{Peso ideal}} \times 100$$

Para a obtenção do peso ideal calcula-se inicialmente a compleição física do indivíduo dividindo-se a sua estatura pela circunferência do punho conforme a relação:

$$\text{Compleição física} = \frac{\text{Estatura (cm)}}{\text{Circunferência do punho (cm)}}$$

A circunferência do punho é medida distalmente ao processo estilóide na dobra do punho⁵⁷.

A compleição física é em seguida classificada em pequena, média ou grande, conforme a tabela 20.1.

Peso relativo — esse peso é obtido em tabelas que contêm dados de grandes populações saudáveis com idade, altura e sexo similares (Tabela 20.2). Não há entretanto correção para compleição física nem está associado à longevidade. A adequação do peso relativo pode ser expressa da seguinte forma:

$$\% \text{ Peso relativo} = \frac{\text{Peso atual}}{\text{Peso relativo}} \times 100$$

Tabela 20.1 — Classificação da compleição física.

Compleição física	Grande	Média	Pequena
Homens	< 9,6	9,6 a 10,4	> 10,4
Mulheres	< 10,1	10,1 a 11,0	> 11,0

A dificuldade no uso do peso relativo está na escolha das populações de referência, pois essas diferem uma das outras e mudam ao longo do tempo. Além disso, não levam em consideração a compleição física e a constituição corporal⁷⁴. O peso ideal tem sido recomendado como um parâmetro mais adequado que o peso relativo, porém sabe-se que o primeiro é frequentemente 8 a 10% abaixo do último⁸². Assim, quando se analisa o peso pós-hemodiálise, Koppé e Swendseid⁸² nos Estados Unidos e Cuppari e cols.³² em nosso meio demonstraram que esses pacientes apresentavam o peso atual muito próximo do ideal, apesar dos outros parâmetros se encontrarem bem abaixo do normal. Portanto, a análise do peso ideal não foi sensível para detectar desnutrição protéico-calórica.

Peso usual — pode-se comparar ainda o peso atual do paciente com seu peso usual antes do aparecimento da doença. A adequação pode ser calculada da seguinte forma:

$$\% \text{ Peso usual} = \frac{\text{Peso atual}}{\text{Peso usual}} \times 100$$

Varição do peso — a variação do peso pode ser um indicador importante do estado nutricional. É calculada da seguinte forma:

$$\% \text{ Variação do peso} = \frac{\text{Peso usual} - \text{peso atual}}{\text{Peso usual}} \times 100$$

Estes dados são interpretados da seguinte forma: um peso corporal menor que 90% do peso ideal ou usual ou uma perda não intencional de 10% do peso nos últimos seis meses indica a necessidade de uma investigação nutricional mais aprofundada para que se caracterize um estado real de desnutrição protéico-calórica¹⁸.

Peso "seco" — é utilizado para pacientes sob tratamento dialítico. É conceituado como o menor peso, no período pós-diálise no qual ocorre normalização da pressão arterial, da frequência cardíaca e do volume do pulso. Paralelamente, deverão ocorrer discreta taquicardia e queda da pressão arterial na posição ortostática¹⁰². Este peso é de grande utilidade no manuseio diário de pacientes submetidos a hemodiálise

Tabela 20.2 — Peso esperado para a estatura (Grant⁵⁷).

Estatura (cm)	Peso (kg) — Homens			Estatura (cm)	Peso (kg) — Mulheres		
	Compleição				Compleição		
	Pequena	Média	Grande		Pequena	Média	Grande
155	50,6	53,6	58,2	142	41,8	45,0	49,5
156	50,7	54,3	58,8	143	42,3	45,0	49,8
157	51,4	55,0	59,5	144	42,8	45,6	50,1
158	51,8	55,5	60,0	145	43,2	45,9	50,5
159	52,2	56,0	60,5	146	43,7	46,6	51,2
160	52,7	56,4	60,9	147	44,1	47,3	51,8
161	53,2	56,8	61,5	148	44,6	47,7	52,3
162	53,7	57,2	62,1	149	45,1	48,1	52,8
163	54,1	57,7	62,7	150	45,5	48,6	53,2
164	55,0	58,5	63,4	151	46,2	49,3	54,0
165	55,9	59,5	64,1	152	46,8	50,0	54,5
166	56,5	60,1	64,8	153	47,3	50,5	55,0
167	57,1	60,7	65,6	154	47,8	51,0	55,5
168	57,7	61,4	66,4	155	48,2	51,4	55,9
169	58,6	62,3	67,5	156	48,9	52,3	56,8
170	59,5	63,2	68,6	157	49,5	53,2	57,7
171	60,1	63,8	69,2	158	50,0	53,6	58,3
172	60,7	64,4	69,8	159	50,5	54,0	58,9
173	61,4	65,0	70,5	160	50,9	54,5	59,5
174	62,3	65,9	71,4	161	51,5	55,3	60,1
175	63,2	66,8	72,3	162	52,1	56,1	60,7
176	63,8	67,5	72,9	163	52,7	56,8	61,4
177	64,4	68,2	73,5	164	53,6	57,7	62,3
178	65,0	69,0	74,1	165	54,5	58,6	63,2
179	65,9	69,9	75,3	166	55,1	59,2	63,8
180	66,8	70,9	76,4	167	55,7	59,8	64,4
181	67,4	71,7	77,1	168	56,4	60,5	65,0
182	68,0	72,5	77,8	169	57,3	61,4	65,9
183	68,6	73,2	78,6	170	58,2	62,2	66,8
184	69,8	74,1	79,8	171	58,8	62,8	67,4
185	70,9	75,0	80,9	172	59,4	63,4	68,0
186	71,5	75,8	81,7	173	60,0	64,1	68,6
187	72,1	76,6	82,5	174	60,9	65,0	69,8
188	72,7	77,3	83,2	175	61,8	65,9	70,9
189	73,3	78,0	83,8	176	62,4	66,5	71,7
190	73,9	78,7	84,4	177	63,0	67,1	72,5
191	74,5	79,5	85,0	178	63,6	67,7	73,2

para o cálculo do ganho interdialítico. Cuidados devem ser tomados quando o peso seco foi obtido há muito tempo, posto que pacientes dialisados sofrem grandes variações da massa corporal na vigência de inúmeros e freqüentes estados hipercatabólicos.

Outra relação freqüentemente utilizada é o Índice de Massa Corporal (IMC) ou índice de Quetelet². Este é definido como o peso em quilogramas dividido pela altura em metros ao quadrado [(IMC = peso/(altura)²]. O IMC correlaciona-se bem com a gordura corporal estimada através de densitometria por imersão na água^{52, 92}. Assim, na ausência de uma medida direta, este índice tem sido aceito como mais satisfatório na avaliação de gordura corporal. O limite de normalidade foi determinado por estudos epidemiológicos de morbidade e mortalidade, sendo que o valor adequado^{52, 92} para homens e mulheres está entre 20 e 25kg/m². O IMC acima de 25kg/m² pode indicar obesidade com aumento do risco de desenvolvimento de doenças associadas e quando abaixo de 20kg/m² significa uma diminuição dos depósitos de gordura e pode estar associado, ou não, com desnutrição⁹². Esses valores devem ser analisados criteriosamente uma vez que nem sempre o IMC acima de 25kg/m² significa excesso de gordura (exemplo: aumento de massa muscular em atletas).

Num estudo de sobrevivência de 1.453 pacientes em programa crônico de hemodiálise, Degoulet e cols.³⁵ observaram que pacientes com IMC abaixo de 20,4kg/m² apresentaram mortalidade acima do esperado. O registro do "European Dialysis and Transplant Association" (EDTA), de 1984, mostrou que pacientes com IMC abaixo de 19kg/m² necessitavam de terapia dialítica 10 anos mais precocemente que aqueles pacientes com IMC¹¹³ acima de 25kg/m². Essa necessidade se encontrava presente para quase todos os diagnósticos etiológicos de IRC, excetuando-se hipertensão renovascular e nefropatia por drogas.

MEDIDAS DO BRAÇO

Devem ser realizadas de preferência no braço não dominante ou no caso de pacientes renais crônicos onde não exista o acesso vascular.

Circunferência do braço (CB) — reflete as reservas calóricas e protéicas. É realizada utilizando-se uma fita métrica e medindo-se no ponto médio entre o acrômio e o olécrano⁴⁸.

Prega cutânea do tríceps (PCT) — reflete as reservas calóricas estocadas na forma de gordura⁴⁹. O paciente deve permanecer em pé com o braço estendido ao lado do corpo. Marca-se

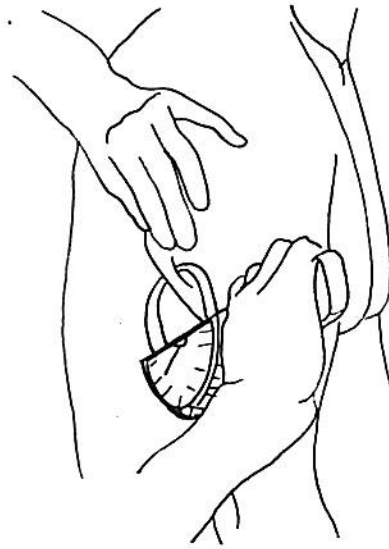


Figura 20.1 — Técnica para medida da prega cutânea do tríceps¹⁹.

o ponto médio entre o acrômio e o olécrano. Pinçam-se, com dois dedos, a pele e o tecido subcutâneo logo abaixo do ponto médio e, sem soltar, ajusta-se o paquímetro (Fig. 20.1 e Tabela 20.3). Devem ser feitas três medidas consecutivas utilizando-se a média¹⁹.

Circunferência muscular do braço (CMB) — reflete as reservas de proteínas musculares (Tabela 20.4). É obtida através da seguinte equação:

$$CMB \text{ (cm)} = CB \text{ (cm)} - 0,314 \text{ PCT (mm)}$$

Área muscular do braço (AMB) — alguns autores recomendam a utilização também da área muscular do braço⁴⁹ que pode ser calculada da seguinte forma:

$$AMB \text{ (mm}^2\text{)} = \frac{(CB - \pi \text{PCT})^2}{4\pi}$$

O padrão de referência deriva de medidas realizadas durante o "United State Health and Nutritional Examination Survey" (Tabelas 20.3, 20.4, 20.5 e 20.6), de 1971 a 1974. Alguns autores^{58, 59} consideram que medidas entre o 5º e 25º percentis podem indicar desnutrição protéico-calórica moderada, enquanto abaixo do 5º percentil indicam desnutrição protéico-calórica grave. Outra forma de análise pode ser feita em relação à adequação, ou seja, ser expressa como porcentagem do padrão 50º percentil. Quando esta se encontra entre 60 e 80% reflete desnutrição protéico-calórica moderada e abaixo de 60% desnutrição protéico-calórica grave¹⁷. Com relação à prega cutânea tricípital, alguns autores consideram que os limites de normalidade são mais amplos, variando de 60 a 110%⁹⁹.

Tabela 20.3 — Padrões para a prega cutânea do tríceps.

Idade	Prega cutânea do tríceps (mm)													
	Sexo masculino							Sexo feminino						
	5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
1-1,9	6	7	8	10	12	14	16	6	7	8	10	12	14	16
2-2,9	6	7	8	10	12	14	15	6	8	9	10	12	15	16
3-3,9	6	7	8	10	11	14	15	7	8	9	11	12	14	15
4-4,9	6	6	8	9	11	12	14	7	8	8	10	12	14	16
5-5,9	6	6	8	9	11	14	15	6	7	8	10	12	15	18
6-6,9	5	6	7	8	10	13	16	6	6	8	10	12	14	16
7-7,9	5	6	7	9	12	15	17	6	7	9	11	13	16	18
8-8,9	5	6	7	8	10	13	16	6	8	9	12	15	18	24
9-9,9	6	6	7	10	13	17	18	8	8	10	13	16	20	22
10-10,9	6	6	8	10	14	18	21	7	8	10	12	17	23	27
11-11,9	6	6	8	11	16	20	24	7	8	10	13	18	24	28
12-12,9	6	6	8	11	14	22	28	8	9	11	14	18	23	27
13-13,9	5	5	7	10	14	22	26	8	8	12	15	21	26	30
14-14,9	4	5	7	9	14	21	24	9	10	13	16	21	26	28
15-15,9	4	5	6	8	11	18	24	8	10	12	17	21	25	32
16-16,9	4	5	6	8	12	16	22	10	12	15	18	22	26	31
17-17,9	5	5	6	8	12	16	19	10	12	13	19	24	30	37
18-18,9	4	5	6	9	13	20	24	10	12	15	18	22	26	30
19-24,9	4	5	7	10	15	20	22	10	11	14	18	24	30	34
25-34,9	5	6	8	12	16	20	24	10	12	16	21	27	34	37
35-44,9	5	6	8	12	16	20	23	12	14	18	23	29	35	38
45-54,9	6	6	8	12	15	20	25	12	16	20	25	30	36	40
55-64,9	5	6	8	11	14	19	22	12	16	20	25	31	36	38
65-74,9	4	6	8	11	15	19	22	12	14	18	24	29	34	36

Esses dados derivam do United States Health and Nutrition Examination Survey I 1971-1974. Adaptado de Frisancho⁴⁹.

Tabela 20.4 — Padrões para a circunferência do braço.

Idade	Circunferência do braço (mm)													
	Sexo masculino							Sexo feminino						
	5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
1-1,9	14,2	14,6	15,0	15,9	17,0	17,6	18,3	13,8	14,2	14,8	15,6	16,4	17,2	17,7
2-2,9	14,1	14,5	15,3	16,2	17,0	17,8	18,5	14,2	14,5	15,2	16,0	16,7	17,6	18,4
3-3,9	15,0	15,3	16,0	16,7	17,5	18,4	19,0	14,3	15,0	15,8	16,7	17,5	18,3	18,9
4-4,9	14,9	15,4	16,2	17,1	18,0	18,6	19,2	14,9	15,4	16,0	16,9	17,7	18,4	19,1
5-5,9	15,3	16,0	16,7	17,5	18,5	19,5	20,4	15,3	15,7	16,5	17,5	18,5	20,3	21,1
6-6,9	15,5	15,9	17,7	17,9	18,8	20,9	22,8	15,6	16,2	17,0	17,6	18,7	20,4	21,1
7-7,9	16,2	16,7	16,6	18,7	20,1	22,3	23,0	16,4	16,7	17,4	18,3	19,9	21,6	23,1
8-8,9	16,2	17,0	17,7	19,0	20,2	22,0	24,5	16,8	17,2	18,3	19,5	21,4	24,7	26,1
9-9,9	17,5	17,8	18,7	20,0	21,7	24,9	25,7	17,8	18,2	19,4	21,1	22,4	25,1	26,0
10-10,9	18,1	18,4	19,6	21,0	23,1	26,2	27,4	17,4	18,2	19,3	21,0	22,8	25,1	26,5
11-11,9	18,6	19,0	20,2	22,3	24,4	26,1	28,0	18,5	19,4	20,8	22,4	24,8	27,6	30,3
12-12,9	19,3	20,0	21,4	23,2	25,4	28,2	30,3	19,4	20,3	21,6	23,7	25,6	28,2	29,4
13-13,9	19,4	21,1	22,8	24,7	26,3	28,6	30,1	20,2	21,1	22,3	24,3	27,1	30,1	33,8
14-14,9	22,0	22,6	23,7	25,3	28,3	30,3	32,2	21,4	22,3	23,7	25,2	27,2	30,4	32,2
15-15,9	22,2	22,9	24,4	26,4	28,4	31,1	32,0	20,8	22,1	23,9	25,4	27,9	30,0	32,2
16-16,9	24,4	24,8	26,2	27,8	30,3	32,4	34,3	21,8	22,4	24,1	25,8	28,3	31,8	33,4
17-17,9	24,6	25,3	26,7	28,5	30,8	33,6	34,7	22,0	22,7	24,1	26,4	29,5	32,4	35,0
18-18,9	24,5	26,0	27,6	29,7	32,1	35,3	37,9	22,2	22,7	24,1	25,8	28,1	31,2	32,5
19-24,9	26,2	27,2	28,8	30,8	33,1	35,5	37,2	22,1	23,0	24,7	26,5	29,0	31,9	34,5
25-34,9	27,1	28,2	30,0	31,9	34,2	36,2	37,5	23,3	24,0	25,6	27,7	30,4	34,2	36,8
35-44,9	27,8	28,7	30,5	32,6	34,5	36,3	37,4	24,1	25,1	26,7	29,0	31,7	35,6	37,8
45-54,9	26,7	28,1	30,1	32,2	34,2	36,2	37,6	24,2	25,6	27,4	29,9	32,8	36,2	38,4
55-64,9	25,8	27,3	29,6	31,7	33,6	35,5	36,9	24,3	25,7	28,0	30,3	33,5	36,7	38,5
65-74,9	24,8	26,3	28,5	30,7	32,5	34,4	35,5	24,0	25,2	27,4	29,9	32,6	35,6	37,3

Esses dados derivam do United States Health and Nutrition Examination Survey I 1971-1974. Adaptado de Frisancho⁴⁹.

Tabela 20.5 — Padrões para a área muscular do braço.

Idade	Área muscular do braço (cm ²)													
	Sexo masculino							Sexo feminino						
	5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
1-1,9	09,56	10,14	11,33	12,78	14,47	16,44	17,20	08,85	09,73	10,84	12,21	13,78	15,35	16,21
2-2,9	09,73	10,40	11,90	13,45	15,57	16,90	17,87	09,73	10,29	11,19	12,69	14,05	15,95	17,27
3-3,9	10,95	12,01	13,57	14,84	16,18	17,50	18,53	10,14	11,33	12,27	13,96	15,63	16,90	18,46
4-4,9	12,07	12,64	14,08	15,79	17,47	19,26	20,08	10,58	11,71	13,13	14,75	16,44	18,32	19,58
5-5,9	12,98	14,11	15,50	17,20	18,84	20,89	22,85	12,38	13,01	14,23	15,98	18,25	20,12	21,59
6-6,9	13,60	14,47	16,05	18,15	20,56	22,97	24,93	13,54	14,14	15,13	16,83	18,77	21,82	23,23
7-7,9	14,97	15,48	18,08	20,27	22,46	24,94	28,86	13,30	14,41	16,02	18,15	20,45	23,32	24,69
8-8,9	15,50	16,64	18,95	20,89	22,96	26,28	27,88	15,13	15,66	18,08	20,34	23,27	26,57	29,96
9-9,9	18,11	18,84	20,67	22,88	26,57	30,53	32,57	17,23	17,88	19,76	22,27	25,71	29,87	31,12
10-10,9	19,30	20,27	21,82	25,75	29,03	34,86	38,82	17,40	17,84	20,19	22,96	25,83	28,73	30,93
11-11,9	20,16	21,57	23,82	26,70	30,22	33,59	42,26	17,84	19,87	23,16	26,12	30,71	37,39	39,53
12-12,9	22,16	23,39	26,49	30,22	34,96	39,68	46,40	20,92	21,82	25,79	29,04	32,25	36,55	38,47
13-13,9	23,63	25,46	30,44	35,53	40,81	45,02	47,94	22,69	24,26	26,57	31,30	35,29	40,81	45,68
14-14,9	28,30	31,47	35,86	39,63	45,75	53,68	55,30	24,18	25,62	28,74	32,20	37,04	42,94	48,50
15-15,9	31,38	33,17	37,88	44,81	51,34	56,31	59,00	24,26	25,18	28,47	32,48	36,89	41,23	47,56
16-16,9	36,25	40,44	43,52	49,51	57,53	65,76	69,80	23,08	25,67	28,65	32,48	37,18	43,53	49,46
17-17,9	39,98	42,52	47,77	52,86	59,50	68,86	77,26	24,42	26,74	29,96	33,36	38,83	45,52	52,51
18-18,9	40,70	44,81	50,66	55,52	63,74	70,67	83,55	23,98	25,38	29,17	32,43	36,94	44,61	47,67
19-24,9	45,08	47,77	52,74	59,13	66,60	76,06	82,00	25,38	27,28	30,26	34,06	38,77	44,39	49,40
25-34,9	46,94	49,63	55,41	62,14	70,67	78,47	84,36	26,61	28,26	31,48	35,73	41,38	48,06	55,41
35-44,9	48,44	51,81	57,40	64,90	72,65	80,34	84,88	27,50	29,48	33,59	37,83	44,28	52,40	58,77
45-54,9	45,46	49,46	55,89	62,97	71,42	79,18	84,58	27,84	29,56	33,78	38,58	45,20	53,75	59,64
55-64,9	44,22	47,83	53,81	61,44	69,19	76,70	81,49	27,84	30,63	34,77	40,45	47,50	56,32	62,47
65-74,9	39,73	44,11	50,31	57,16	64,32	70,74	74,53	27,37	30,18	34,44	40,19	47,39	55,66	62,14

Esses dados derivam do United States Health and Nutrition Examination Survey I 1971-1974. Adaptado de Frisancho⁴⁹.

Tabela 20.6 — Padrões para a circunferência muscular do braço.

Idade	Circunferência muscular do braço (cm)													
	Sexo masculino							Sexo feminino						
	5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
1-1,9	11,0	11,3	11,9	12,7	13,5	14,4	14,7	10,5	11,1	11,7	12,4	13,2	13,9	14,3
2-2,9	11,1	11,4	12,2	13,0	14,0	14,6	15,0	11,1	11,4	11,9	12,6	13,3	14,2	14,7
3-3,9	11,7	12,3	13,1	13,7	14,3	14,8	15,3	11,3	11,9	12,4	13,2	14,0	14,6	15,2
4-4,9	12,3	12,6	13,3	14,1	14,8	15,6	15,9	11,5	12,1	12,8	13,6	14,4	15,2	15,7
5-5,9	12,8	13,3	14,0	14,7	15,4	16,2	16,9	12,5	12,8	13,4	14,2	15,1	15,9	16,5
6-6,9	13,1	13,5	14,2	15,1	16,1	17,0	17,7	13,0	13,3	13,8	14,5	15,4	16,6	17,1
7-7,9	13,7	13,9	15,1	16,0	16,8	17,7	19,0	12,9	13,5	14,2	15,1	16,0	17,1	17,6
8-8,9	14,0	14,5	15,4	16,2	17,0	18,2	18,7	13,8	14,0	15,1	16,0	17,1	18,3	19,4
9-9,9	15,1	15,4	16,1	17,0	18,3	19,6	20,2	14,7	15,0	15,8	16,7	18,0	19,4	19,8
10-10,9	15,6	16,0	16,6	18,0	19,1	20,9	22,1	14,8	15,0	15,9	17,0	18,0	19,0	19,7
11-11,9	15,9	16,5	17,3	18,3	19,5	20,5	23,0	15,0	15,8	17,1	18,1	19,6	21,7	22,3
12-12,9	16,7	17,1	18,2	19,5	21,0	22,3	24,1	16,2	16,6	18,0	19,1	20,1	21,4	22,0
13-13,9	17,2	17,9	19,6	21,1	22,6	23,8	24,5	16,9	17,5	18,3	19,8	21,1	22,6	24,0
14-14,9	18,9	19,9	21,2	22,3	24,0	26,0	26,4	17,4	17,9	19,0	20,1	21,6	23,2	24,7
15-15,9	19,9	20,4	21,8	23,7	25,4	26,6	27,2	17,5	17,8	18,9	20,2	21,5	22,8	24,4
16-16,9	21,3	22,5	23,4	24,9	26,9	28,7	29,6	17,0	18,0	19,0	20,2	21,6	23,4	24,9
17-17,9	22,4	23,1	24,5	25,8	27,3	29,4	31,2	17,5	18,3	19,4	20,5	22,1	23,9	25,7
18-18,9	22,6	23,7	25,2	26,4	28,3	29,8	32,4	17,4	17,9	19,1	20,2	21,5	23,7	24,5
19-24,9	23,8	24,5	25,7	27,3	28,9	30,9	32,1	17,9	18,5	19,5	20,7	22,1	23,6	24,9
25-34,9	24,3	25,0	26,4	27,9	29,8	31,4	32,6	18,3	18,8	19,9	21,2	22,8	24,6	26,4
35-44,9	24,7	25,5	26,9	28,6	30,2	31,8	32,7	18,6	19,2	20,5	21,8	23,6	25,7	27,2
45-54,9	23,9	24,9	26,5	28,1	30,0	31,5	32,6	18,7	19,3	20,6	22,0	23,8	26,0	27,4
55-64,9	23,6	24,5	26,0	27,8	29,5	31,0	32,0	18,7	19,6	20,9	22,5	24,4	26,6	28,0
65-74,9	22,3	23,5	25,1	26,8	28,4	29,8	30,6	18,5	19,5	20,8	22,5	24,4	26,4	27,9

Esses dados derivam do United States Health and Nutrition Examination Survey I 1971-1974. Adaptado de Frisancho⁴⁹.

Um dos fatores que pode interferir nessas medidas é o excesso hídrico¹⁸. Assim, pacientes em hemodiálise devem ser medidos sempre após o procedimento, momento em que se encontram mais próximo do peso seco.

Foram observadas tanto na população de hemodialisados americanos¹⁰⁸ como em nossa³² medidas reduzidas da prega cutânea tricípital e da circunferência muscular do braço.

COMPOSIÇÃO CORPORAL

A composição corporal pode ser determinada por vários métodos como densitometria (por deslocamento de água), pregas cutâneas, técnicas de imagem (raios X, medidas de absorção de fótons, tomografia computadorizada, etc.), bioimpedância elétrica e finalmente os chamados métodos por diferença^{51, 75}. A seguir veremos os mais utilizados.

Pregas cutâneas — apesar da distribuição topográfica da gordura subcutânea variar, diminuições da mesma através de alterações dietéticas parecem ocorrer proporcionalmente por todo o corpo⁵⁷. Vários locais e número de pregas cutâneas podem ser utilizados para o cálculo da porcentagem de gordura corporal porém Durnin e cols.^{39, 40} sugerem que com a medida de quatro pregas (tríceps, bíceps, subescapular e supracilíaca) a chance de erro pode ser diminuída, principalmente naqueles indivíduos que apresentam uma distribuição de gordura não usual.

Ela pode ser calculada através da seguinte equação:

$$\% \text{ gordura} = \left(\frac{4,95}{\text{densidade}} - 4,5 \right) \times 100$$

onde

Densidade = $(C - M) \times \log X$

C e M — coeficientes de densidade corporal de acordo com idade e sexo (Tabela 20.7).

X = soma das 4 pregas cutâneas (mm).

O "National Cooperative Dialysis Study Population"¹⁰⁸ mostrou que pacientes em hemodiálise apresentam reservas de gordura diminuídas quando a porcentagem de gordura corporal é calculada dessa forma.

Bioimpedância elétrica — a passagem de corrente elétrica por tecidos biológicos é influenciada pela sua composição de água (condutor) e gordura (isolante). Medindo-se a resistência oferecida pelo organismo à passagem desta corrente, pode-se estimar a composição corporal. É um

Tabela 20.7 — Coeficientes de densidade corporal C e M de acordo com idade e sexo.

Idade (anos)	Homens		Mulheres	
	C	M	C	M
17-19	1,1620	0,0630	1,1549	0,0678
20-29	1,1631	0,0632	1,1599	0,0717
30-39	1,1422	0,0544	1,1423	0,0632
40-49	1,1620	0,0700	1,1333	0,0612
50 +	1,1715	0,0779	1,1339	0,0645

Adaptado de Durnin e Womersley⁴⁰.

método simples, de rápida execução, mas que necessita de aparelhagem especial. Vários trabalhos foram realizados em nosso meio no sentido de avaliar a reprodutibilidade desse método em pacientes hemodialisados^{86, 97, 104}. Os resultados mostraram pouca sensibilidade em detectar as variações agudas de massa hídrica corporal. Não conhecemos ainda a sensibilidade desse método em avaliações a médio e longo prazo.

AValiação BIOQUÍMICA

Proteínas séricas — a albumina e a transferrina são freqüentemente utilizadas como parâmetros de avaliação nutricional. A transferrina é considerada um indicador mais sensível devido a sua menor vida média (8 a 10 dias), quando comparada com a da albumina (19 a 20 dias). Ambas podem estar alteradas na insuficiência renal, pois a uremia, *per se*, parece afetar o metabolismo da albumina, alterando assim sua concentração^{19, 120}. A transferrina é afetada por outros distúrbios encontrados na insuficiência renal como a deficiência de ferro, ou sua sobrecarga^{37, 70}. Ooi e cols.¹⁰¹ reportaram níveis séricos baixos de transferrina em pacientes renais crônicos, principalmente naqueles desnutridos. Em nosso meio Cuppari e cols.³² encontraram níveis plasmáticos normais de albumina em pacientes hemodialisados, apesar dos outros parâmetros caracterizarem um estado de desnutrição protéico-calórica e o mesmo fato foi observado por outros autores¹⁰⁸. Assim, essas duas proteínas não podem ser consideradas indicadores absolutos do estado nutricional, devendo ser sempre analisadas em conjunto com os outros parâmetros. Mais recentemente, a pré-albumina sérica tem sido considerada um indicador melhor do estado nutricional, pois é a única proteína que se correlacionou com o peso, circunferência do braço e prega cutânea do tríceps²⁹.

AVALIAÇÃO DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA

O comprometimento do estado nutricional resulta quase sempre em perda da competência imunológica. Vários testes usados para avaliar a resposta imune encontram-se alterados em indivíduos desnutridos. Devido à complexidade na realização de tais testes, têm-se utilizado mais frequentemente a contagem total de linfócitos e os testes de sensibilidade cutânea tardia como índices de avaliação do estado nutricional. Considera-se que um total de linfócitos entre 1.200 e 2.000/mm³ represente uma depleção leve, entre 800 e 1.199/mm³ depleção moderada, e uma contagem inferior a 800/mm³ depleção grave¹⁵.

Ainda não existe uma padronização na interpretação dos testes de imunidade cutânea em relação ao estado nutricional, e vários trabalhos têm sido realizados com este objetivo¹⁵. É importante lembrar que, em pacientes renais crônicos, estes testes devem ser analisados cuidadosamente, uma vez que o estado urêmico já é responsável por diversas alterações na resposta imunológica¹⁰³. Estes pacientes frequentemente apresentam uma resposta anérgica aos testes de sensibilidade cutânea, dificultando sua interpretação.

AVALIAÇÃO DA INGESTÃO ALIMENTAR

História dietética — essa técnica tem grande utilidade na avaliação da ingestão de nutrientes e pode identificar pacientes em risco de distúrbios nutricionais. A ingestão pode ser avaliada através de recordatório alimentar de 24 horas no qual o paciente relata os alimentos ingeridos no dia anterior. Outra técnica utilizada é o inquérito alimentar onde o indivíduo é orientado a anotar durante um período de tempo predeterminado (um a sete dias) todos os alimentos ingeridos. Considera-se que três dias sejam representativos e relativamente fáceis de se realizar. Alguns estudos, entretanto, descrevem a precisão limitada de tais técnicas, mas que se conduzidas corretamente por nutricionistas treinados tornam-se importantes fontes de informações^{15, 22, 32, 63, 108, 111}.

Para a estimativa dos nutrientes ingeridos são utilizadas tabelas de composição de alimentos. Já existem em nosso meio programas computadorizados que realizam esses cálculos, poupando tempo, possibilitando a padronização dos resultados e permitindo o estudo individual ou de populações específicas¹⁰.

Taxa de catabolismo protéico ("Protein Catabolic Rate — PCR") — estudos têm demonstrado que, em pacientes renais crônicos, existe

uma relação entre a ingestão de proteínas e a quantidade de uréia gerada pelo organismo^{31, 107}. Em pacientes estáveis, ou seja, em situação de balanço nitrogenado equilibrado, a quantidade de proteína catabolizada deve refletir a ingestão protéica (entrada = saída).

O principal produto do metabolismo das proteínas é a uréia, que é utilizada para o cálculo da taxa de catabolismo protéico (PCR).

O PCR pode ser calculado pela equação¹⁰⁷:

$$\text{PCR} = 9,35 \times G + 11,04 \text{ (g de proteínas/dia)}$$

onde

G = geração de uréia (mg de nitrogênio mL/min)

$$G = \frac{\text{NuU} \times \text{Vu}}{T}$$

NuU = nitrogênio uréico urinário em mg/mL

Vu = volume urinário em mL

T = tempo de coleta de urina em minutos (geralmente 1.440min).

Para o cálculo da geração da uréia, utiliza-se apenas o nitrogênio uréico urinário, por ser a principal forma de eliminação da uréia gerada pelo organismo.

Este método, devido à sua fácil execução, tem sido utilizado no acompanhamento de pacientes renais crônicos a nível ambulatorial. Resultados demonstrando PCR elevado sugerem ou o aumento da ingestão protéica ou a presença de estados hipercatabólicos subjacentes. Por outro lado, valores baixos sugerem ou baixa ingestão de proteínas ou estados de anabolismo. Este cálculo tem-se mostrado útil como forma de verificar a aderência dos pacientes à restrição protéica proposta em tratamento conservador.

Variações nos métodos de obtenção do PCR têm sido publicadas para pacientes em hemodiálise¹⁰⁶ e CAPD²¹. Aparecimento de nitrogênio uréico ou "urea nitrogen appearance" (UNA).

O cálculo da UNA é um outro método para se estimar a ingestão protéica. Utiliza a excreção urinária de nitrogênio uréico somada à variação de sua concentração plasmática no período estudado¹⁹. É determinado pela equação:

$$\text{UNA (g N/dia)} = \text{NuU} + (\text{SUN}_f - \text{SUN}_i) \times 0,6 P_i + (P_f - P_i) \times \text{SUN}_f$$

onde

i e f — valores iniciais e finais do período de medida

SUN — nitrogênio uréico sérico (g/L)

NuU — nitrogênio uréico urinário (g/dia)

P — peso (kg)

0,6 — fração do peso corporal correspondente à água do organismo onde se distribui a uréia.

Variações agudas do peso são decorrentes de mudanças na massa hídrica alterando consequentemente o volume de distribuição de uréia. Para pacientes renais crônicos, que acumulam uréia no organismo, o balanço nitrogenado (BN) pode ser calculado pela diferença entre ingestão de nitrogênio (IN) e UNA:

$$\text{BN} = \text{IN} - \text{UNA}$$

Naqueles pacientes em balanço nitrogenado neutro a UNA reflete a ingestão de proteínas, a qual é obtida multiplicando-se a UNA por 6,25. Além disso, UNA elevada pode refletir ingestão protéica aumentada, um estado hipercatabólico ou a combinação dos dois. Da mesma maneira, UNA baixa pode indicar reduzida ingestão de proteínas ou anabolismo¹⁹. Esta técnica também é utilizada na avaliação de pacientes em hemodiálise.

NUTRIÇÃO NO PACIENTE URÊMICO PRÉ-DIALÍTICO

Como visto anteriormente, os objetivos do tratamento nutricional no período pré-dialítico visam: a) manutenção do estado nutricional adequado, b) redução do acúmulo de toxinas urêmicas e c) retardo da velocidade de progressão da insuficiência renal.

Atualmente, três tipos de dietas são propostas: a) restrição protéica isolada com elevado teor de proteínas de alto valor biológico, b) restrição protéica grave suplementada com aminoácidos essenciais puros ou, c) em associação a análogos de alguns aminoácidos. Vários trabalhos demonstraram que estas dietas não induzem balanço nitrogenado negativo^{12, 28, 50}. A prescrição da quantidade de proteínas da dieta depende de vários fatores: do nível de filtração glomerular, da velocidade do declínio da função renal, da presença associada de proteinúria e da concomitância de doenças hipercatabólicas. O real benefício da restrição protéica não foi ainda comprovado para pacientes com taxa de filtração glomerular maior que 70mL/min/1,73m². Os sintomas urêmicos geralmente estão ausentes, e a restrição de proteínas só é indicada caso haja evidência de deterioração progressiva da função renal. Tem sido recomendada uma ingestão protéica ao redor de 0,8g/kg/dia⁶⁶. Nos pacientes com insuficiência renal moderada (taxa de filtração glomerular entre 25 e 70mL/min/1,73m²), recomenda-se que a ingestão protéica seja de 0,55 a 0,6g/kg/dia, sendo 70% de alto valor biológico. Existem evidências de que com isso possa haver retardo da velocidade de progressão. A elaboração de uma dieta com estas especifica-

ções é às vezes difícil, tornado-se monótona. Uma alternativa é o uso, já nesta fase, de suplementações com aminoácidos essenciais ou análogos, como veremos a seguir.

Na insuficiência renal em fase avançada (taxa de filtração glomerular entre 5 e 25mL/min/1,73m²), já começam a se manifestar os sintomas decorrentes do acúmulo plasmático de uréia e outros produtos do catabolismo. Recomenda-se a mesma quantidade de proteínas já citada (0,5 a 0,6g/kg/dia) ou uma redução do aporte protéico mais acentuada (0,3g/kg/dia), suplementada com aminoácidos essenciais ou cetanoálogos. Entre os benefícios desta terapia estão: diminuição da geração de uréia, redução drástica da ingestão de fósforo e um possível efeito de normalização da concentração plasmática e intramuscular de aminoácidos⁷. Existe ainda a possibilidade, não confirmada, de retardo da velocidade de progressão da doença renal⁶⁶. Há controvérsias em relação à melhor forma de tratamento e alguns trabalhos chegam a afirmar que não há vantagens no uso de dietas com suplementação⁷².

Quando a taxa de filtração glomerular cai para valores inferiores a 5mL/min/1,73m², dificilmente o tratamento dietético consegue manter o paciente livre de sintomas urêmicos e em bom estado nutricional. Nesta fase, geralmente se indica um método dialítico ou o transplante renal⁶⁶.

DIETAS SUPLEMENTADAS COM AMINOÁCIDOS ESSENCIAIS

O uso desta suplementação oral foi desenvolvido com finalidade de promover um aporte nitrogenado adequado, que consiga manter um balanço neutro. A concentração de cada aminoácido foi estipulada pelos estudos de Rose⁶ sobre as necessidades destes nutrientes em humanos, e posteriormente adaptado para o paciente urêmico^{5, 6, 7}.

Vários estudos foram realizados, usando diferentes prescrições. De maneira geral, tem sido aceito como ideal que a suplementação seja ao redor de 0,3g/kg/dia. Em nosso meio não existe o produto em forma comercial, sendo necessária a manipulação farmacêutica. Duas formulações são geralmente usadas: em forma de tabletes ou comprimidos, cujo grande inconveniente é o número de unidades que o paciente terá de ingerir para perfazer a quantidade prescrita; e em forma de pó anidro, cujo principal problema é o sabor desagradável, às vezes difícil de ser tolerado.

O restante da prescrição alimentar deve conter ao redor de 0,3g/kg/dia de proteínas gerais, o que permite uma maior variedade alimentar.

Paralelamente, deve-se assegurar uma ingestão calórica satisfatória, pois só assim poderá ser alcançado o aproveitamento integral dos aminoácidos.

Recentemente, fizemos o acompanhamento de pacientes com IRC em fase avançada, que usaram suplementação de aminoácidos, e comparamos com um grupo que usou dieta hipoprotéica convencional. Em ambos, não evidenciamos sinais de desnutrição e a aderência ao tratamento foi bastante satisfatória. O grupo tratado com aminoácidos essenciais pode ser seguido por um período mais prolongado, sem necessitar tratamento dialítico, sugerindo vantagens no uso desta terapêutica⁸⁹.

DIETAS SUPLEMENTADAS COM ANÁLOGOS DE AMINOÁCIDOS

Os chamados "análogos" (cetoácidos ou hidroxíácidos) são formulações similares aos aminoácidos essenciais, onde o radical amino foi substituído por um outro do grupo hidroxil ou cetônico. A justificativa para o seu emprego advém da possibilidade de reações de transaminação *in vivo*, com a formação do respectivo aminoácido correspondente. O grupo amino usado na nova síntese provém do catabolismo de outros aminoácidos e deveria ser utilizado na formação da uréia. O resultado final seria o menor acúmulo plasmático desta toxina, com conseqüente diminuição de seus efeitos metabólicos⁶⁶.

Normalmente, as preparações comerciais contêm uma mistura de cetoácidos (ou hidroxíácidos) e aminoácidos essenciais, em decorrência de dificuldades técnicas na manipulação.

Existe uma grande controvérsia sobre a real vantagem do uso dos análogos sobre as demais formas de tratamento dietético, não havendo uma conclusão definida. Os análogos parecem ser mais efetivos na redução da hiperfiltração glomerular¹¹⁸, e com isto teriam maior efeito sobre a redução da velocidade de progressão da IRC, mas esta opinião não é aceita por todos os autores. O produto também não é disponível comercialmente no Brasil.

OUTRAS RECOMENDAÇÕES DIETÉTICAS

Existem poucas publicações sobre as necessidades energéticas de pacientes estáveis, portadores de IRC. Uma ingestão calórica de 34kcal/kg/dia foi suficiente para não alterar os parâmetros antropométricos, além de manter o balanço nitrogenado neutro, mesmo com dietas hipoprotéicas⁸¹. O gasto energético destes pacientes parece não diferir muito daqueles de indivíduos nor-

mais, que levam vida sedentária. De um modo geral, recomenda-se uma ingestão calórica de 35kcal/kg de peso ideal/dia, para indivíduos estáveis e não obesos. O objetivo do tratamento é a manutenção do peso ideal, e a prescrição dietética deve ser revista periodicamente, para evitar o aparecimento de obesidade ou perda ponderal.

A presença de hipertrigliceridemia, associada à elevação de colesterol, é nítida em fases avançadas da doença. A prescrição de dietas hipercalóricas exige o aumento da quantidade de açúcares e de gordura para que o valor calórico seja alcançado, podendo resultar em maior acúmulo plasmático de triglicérides. O risco de aterosclerose e alterações cardiovasculares parece ser aumentado nesta população. Tem sido preconizado que cerca de 50% da ingestão calórica total deva ser provida por carboidratos, de preferência complexos. Açúcares simples devem ser restritos ao mínimo necessário. O restante das calorias não protéicas deve ser alcançado utilizando-se de fonte lipídica, mantendo uma relação de gorduras poliinsaturadas/saturadas ao redor de 1,0⁶⁶.

Geralmente não há necessidade de restrição da ingestão hídrica, pois a função renal existente ainda é capaz de adaptar o balanço corporal. A prescrição de sódio geralmente é restrita, devido à presença de hipertensão arterial associada, sendo recomendado habitualmente em torno de 1 a 3g/dia. Em relação ao potássio, a restrição dietética é indicada quando o nível plasmático deste íon está elevado. A suplementação de cálcio está sempre indicada devido à baixa ingestão deste mineral⁴⁵ associada ao aparecimento precoce de hiperparatireoidismo secundário¹³. Utiliza-se geralmente carbonato de cálcio nos intervalos das refeições (3g/dia). O fósforo plasmático encontra-se geralmente dentro do normal, não sendo portanto necessário o uso de quelantes. Além disto, as dietas hipoprotéicas, prescritas precocemente, resultam em redução da ingestão deste mineral. Em relação ao ferro e ao zinco, normalmente não há necessidade de suplementação, desde que as recomendações dietéticas sejam alcançadas. Lembremos que a principal fonte alimentar destes nutrientes é representada por alimentos de origem animal, tornando necessária a suplementação nas restrições mais graves.

Finalmente, temos utilizado precocemente a suplementação de vitaminas do complexo B, em particular a piridoxina, principalmente para os pacientes tratados com aminoácidos essenciais, pois esta vitamina participa como coenzima no processo de transaminação dos aminoácidos. Normalmente não há necessidade de suplementação da vitamina C, pois a quantidade

Quadro 20.2 — Recomendações dietéticas para pacientes não dialíticos.

<p>PROTEÍNAS TFG > 70mL/min/1,73m² 0,8g/kg/dia ou não restrito TFG 25 a 70mL/min/1,73m² 0,55 a 0,6g/kg/dia 70% de PAVB ou considerar: 0,3g/kg/dia de proteínas gerais 0,3g/kg/dia de AAE ou análogos TFG < 25mL/min/1,73m² 0,55 a 0,6g/kg/dia 70% de PAVB preferencialmente usar: 0,3g/kg/dia de proteínas gerais 0,3g/kg/dia de AAE ou análogos</p>
<p>CALORIAS 35kcal/kg de peso ideal/dia</p>
<p>CARBOIDRATOS 55% do VCT preferencialmente com carboidratos complexos</p>
<p>GORDURAS Completar a necessidade calórica poliinsaturada/saturada 1:1</p>
<p>ÁGUA Sem restrição</p>
<p>MINERAIS sódio individualizado (geralmente 1 a 3g/dia) potássio individualizado (geralmente 1 a 3g/dia) cálcio 1 a 2g/dia (suplementado) fósforo não mais que 900g/dia ferro e zinco alcançar as recomendações ferro — 12mg/dia, homens 18mg/dia, mulheres zinco — 15mg/dia</p>
<p>VITAMINAS complexo B alcançar as recomendações piridoxina 10mg/dia vitamina C não necessita suplementação vitamina D₃ individualizada</p>

TFG = taxa de filtração glomerular.

AAE = aminoácidos essenciais.

PAVB = proteínas de alto valor biológico.

VCT = valor calórico total da dieta.

recomendada pode ser facilmente alcançada com a alimentação. O uso de vitamina D₃ ainda é controverso, mas, como esta é a melhor terapêutica para a prevenção de doença óssea, nos parece claro que ela deva ser suplementada, principalmente quando a taxa de filtração glomerular cai para valores inferiores a 20mL/min/1,73m². As recomendações dietéticas para pacientes em tratamento conservador estão resumidas no quadro 20.2.

NUTRIÇÃO NO PACIENTE DIALISADO

HEMODIÁLISE

Tem sido documentada uma alta prevalência de desnutrição protéico-calórica nos pacientes mantidos em hemodiálise, resultando em aumento da morbidade e piora da qualidade de vida⁸. O aumento da necessidade de hospitalização, a presença de insuficiência cardíaca congestiva grave, além de pericardite construtiva foram documentados em pacientes com baixa ingestão protéico-calórica¹. Em um estudo multicêntrico, realizado pela "National Cooperative Dialysis Study", foi relatado que, apesar do rigoroso acompanhamento nutricional, muitos pacientes apresentavam baixas ingestões alimentares com conseqüente redução das reservas adiposas e de massa muscular¹⁰⁸. Em nosso meio, em um estudo que avaliou 100 pacientes em hemodiálise, evidenciou-se uma diminuição importante dos parâmetros antropométricos, sugerindo alta prevalência de desnutrição protéico-calórica nesta população³².

É reconhecido que pacientes em fases avançadas de doenças renais têm uma tendência a balanço nitrogenado negativo e perda progressiva de massa muscular. As anormalidades metabólicas que contribuem para isto estão resumidas no quadro 20.3. A anorexia constitui uma queixa freqüente, resultando em baixa ingestão alimentar. Esta particularidade é mais marcante nos indivíduos inadequadamente dialisados e a terapêutica, muitas vezes, é o aumento da duração do tratamento.

O requerimento protéico de pacientes mantidos em hemodiálise parece ser maior do que para indivíduos saudáveis ou para aqueles em tratamento conservador. Durante o procedimento dialítico, cerca de 5 a 8 gramas de aminoácidos são perdidos por sessão. Cerca de 4 a 5 gramas de pequenos peptídeos são também perdidos, resultando, portanto, em uma perda de 10 a 13 gramas de proteína em cada hemodiálise⁸. Além disto, existem evidências de que a interação entre as proteínas plasmáticas e a membrana de

Quadro 20.3 — Fatores que contribuem para a desnutrição protéico-calórica em hemodiálise.

Anorexia
Estado urêmico — acidose metabólica toxinas urêmicas
Anormalidades metabólicas
— resistência à insulina
— hiperglicagemia
— hiperparatireoidismo
Hipercatabolismo relacionado à diálise
— perda de aminoácidos durante o procedimento
— aumento da proteólise em contato com a membrana de diálise

diálise é um fator importante para o aumento do catabolismo protéico. A normalização do balanço nitrogenado e a restituição das reservas protéicas são alcançadas apenas com ingestões sempre superiores a 1g/kg/dia. Alguns estudos revelam que quando estes pacientes são tratados com dietas hiperprotéicas (1,4g/kg/dia), nos dias de diálise, o balanço continua discretamente negativo, sendo positivo apenas nos dias fora de tratamento, resultando em balanço semanal neutro²³. A recomendação usual é que a ingestão protéica seja ao redor de 1,2g/kg/dia, preferencialmente com proteínas de alto valor biológico⁷⁸.

A necessidade energética desses pacientes é semelhante à de indivíduos normais que levam vida sedentária¹¹². Recomenda-se uma ingestão calórica ao redor de 35kcal/kg/dia para manutenção de peso, podendo variar entre 25kcal/kg/dia para os obesos e 50kcal/kg/dia no caso de desnutrição protéico-calórica. Esse aporte energético é também necessário para a manutenção do balanço nitrogenado neutro¹¹⁰. Em relação à ingestão de líquidos, recomenda-se que deva ser em torno de 500mL/dia, somada ao volume de diurese residual. Esta orientação deve ser enfatizada logo no início do tratamento e lembrada com frequência, para evitar as complicações decorrentes da sobrecarga hídrica.

A restrição de sódio é frequentemente indicada e deve ser em torno de 23mg/kg/dia, levando-se em consideração a pressão arterial e o ganho ponderal interdialítico. Muitas vezes, o uso de dietas hipossódicas torna os alimentos insossos, e os pacientes reduzem voluntariamente a ingestão alimentar. Tem sido relatada a presença de hipogeusia em pacientes em hemodiálise³³, e a deficiência de zinco pode ser responsável pelo aparecimento deste sintoma, particularmente pela diminuição da sensibilidade gustatória ao sal⁵³. A suplementação deste mineral está muitas vezes indicada na tentativa de melhorar o paladar e a aceitação de uma dieta hipossódica.

Os níveis séricos de potássio dependem de vários fatores, como da função renal residual, da eficácia da diálise e do uso ou não deste eletrólito nas soluções dialíticas. Tem sido preconizada uma ingestão de 40mg/kg/dia, sendo a restrição indicada para aqueles pacientes com potássio plasmático superior a 4,5mEq/L. Em muitos casos, o controle só é conseguido através de mudanças na prescrição da diálise.

O hiperparatireoidismo secundário está presente em quase toda a população dialítica brasileira⁷¹. Apesar da doença ser multifatorial, é clara a participação das ingestões de cálcio e fósforo em sua fisiopatologia. Como medida preventiva, tem sido recomendado o uso precoce de dietas restritas em fósforo e a suplementação alimentar de cálcio. A necessidade de cálcio é em torno de 1 a 2g/dia, quantidade esta atingida geralmente através de suplementação com carbonato de cálcio. Uma medida que também pode ser aplicada é o uso de soluções dialíticas contendo concentrações mais elevadas de cálcio, na tentativa de manter um balanço positivo, pelo menos durante o procedimento dialítico. Em relação ao fósforo, tem sido indicada a restrição alimentar em torno de 1g/dia. Muitas vezes, o controle dos níveis plasmáticos só é conseguido com o uso concomitante de quelantes deste mineral, como carbonato de cálcio ou hidróxido de alumínio. Entretanto, este tratamento deve ser sempre coadjuvante à restrição dietética.

Alguns centros de diálise preconizam a suplementação oral de sulfato ferroso de forma rotineira para todos os pacientes. Como visto anteriormente, as reservas corporais deste elemento parecem estar aumentadas na maioria dos pacientes, provavelmente devido às múltiplas transfusões de sangue realizadas com o intuito de correção da anemia existente. A monitorização deve ser feita individualmente, e o exame que melhor reflete as reservas corporais é a ferritina⁴⁶. Recentemente, o uso de eritropoetina recombinante humana, como forma de tratamento em urêmicos terminais, tem exigido, com frequência, a suplementação de ferro oral, e às vezes até parenteral, para se conseguir a normalização do hematócrito¹¹⁴.

Finalmente, tem sido largamente difundida a suplementação de vitaminas hidrossolúveis. Em relação à vitamina C, existem estudos sugerindo que seu aporte diário não deva ser superior a 100mg. Esta vitamina participa do metabolismo de alguns aminoácidos, resultando na formação de ácido oxálico, cujos níveis são elevados em pacientes dialíticos¹⁰⁰ e pode acabar depositando em alguns tecidos corporais, justificando a sua suplementação mais parcimoniosa.

Quadro 20.4 — Recomendações dietéticas para pacientes em hemodiálise¹¹².

<p>PROTEÍNAS 1 a 1,2g/kg/dia 50% de proteínas de alto valor biológico</p>
<p>CALORIAS 25 a 50kcal/kg de peso ideal/dia média 35kcal/kg de peso ideal/dia 55% de hidratos de carbono 30% de lipídeos</p>
<p>GORDURAS Preferencialmente poliinsaturadas</p>
<p>MINERAIS sódio 23mg/kg/dia (individualizado) potássio 40mg/kg/dia (individualizado) cálcio 1 a 2g/dia (cálcio elementar)* fósforo 0,8 a 1,2g/dia** zinco desconhecido (recomendado 15mg/dia) ferro individualizado (baseado no nível sérico de ferritina)</p>
<p>ÁGUA 500mL/dia mais o volume de urina residual</p>
<p>FIBRAS 20 a 25g/dia</p>
<p>VITAMINAS tiamina 1,5 a 2mg biotina desconhecido riboflavina 1,8mg piridoxina 10mg cianocobalamina 3µg vitamina C 100mg ácido fólico 1mg vitamina D₃ individualizada (0,25 a 0,5µg) vitaminas A, E e K não necessitam suplementação</p>

* Necessita suplementação.

** Geralmente associado a quelantes de fósforo.

As vitaminas do complexo B devem ser sempre suplementadas, particularmente a piridoxina, cujos níveis estão deficientes em 70% dos pacientes com insuficiência renal crônica¹¹². Normalmente, é recomendada uma suplementação de 10mg/dia, o que é cinco vezes superior à necessidade de um adulto normal. Em relação ao ácido fólico, a suplementação de 1mg/dia é suficiente para corrigir os déficits alimentares e a perda dialítica. As vitaminas lipossolúveis A, E e K não necessitam suplementação e, às vezes, apresentam níveis plasmáticos elevados. O uso de vitamina D₃ está sempre indicado como importante forma de tratamento da doença óssea, devendo ser feito cautelosamente, pelo risco de promover elevação do cálcio e fósforo plasmáticos. As recomendações dietéticas para pacientes hemodialisados estão resumidas no quadro 20.4.

DIÁLISE PERITONEAL AMBULATORIAL CONTÍNUA (CAPD)

No final dos anos 70, com o desenvolvimento de técnicas de diálise peritoneal assépticas e seguras, foi possível a manutenção de pacientes urêmicos terminais em esquema de diálise peritoneal ambulatorial. Algumas vantagens logo se tornaram claras, como a manutenção do equilíbrio hídrico, a melhora do hematócrito, da acidose e dos controles bioquímicos⁸⁵. Entretanto, o uso de CAPD trouxe como consequência alguns fatores catabólicos importantes (Quadro 20.5), como a diminuição do apetite, a perda de proteínas e de aminoácidos pelo dialisato e o aparecimento de peritonites recidivantes. O aporte contínuo de glicose é responsável pelo

Quadro 20.5 — Vantagens e desvantagens do uso de CAPD⁸⁵.

Vantagens

Estabilidade metabólica pela diálise contínua
Prevenção de hiperpotassemia e outros distúrbios eletrolíticos
Melhor controle de acidose metabólica
Remoção mais efetiva de moléculas médias
Suprimento contínuo de energia
Menor catabolismo intradialítico

Desvantagens

Alta incidência de peritonite
Perda de proteínas (5 a 15g/dia)
Perda de aminoácidos (2 a 4g/dia)
Anorexia (secundária a absorção de glicose, repleção da cavidade peritoneal ou por insuficiência de diálise)
Hiperglicemia e hiperinsulinemia
Dislipidemias
Obesidade

agravamento de alguns distúrbios metabólicos preexistentes, como a hiperglicemia, o hiperinsulinismo e o aumento de triglicérides⁶⁶.

Uma perda substancial de proteínas pelo dialisato, que pode variar de 5 a 15g/dia, constitui o principal problema nutricional destes pacientes⁸⁵. A quantidade perdida diariamente é geralmente constante para cada indivíduo, mas é extremamente variável entre pacientes diferentes, podendo ser tão pequena quanto 3g/dia ou tão grande quanto 20g/dia. O espectro de proteínas contido no efluente é composto principalmente de proteínas plasmáticas³⁸. O tipo de proteína perdido depende do seu peso molecular, da concentração sérica, da permeabilidade do peritônio, da intensidade da reabsorção pelos linfáticos e, finalmente, da capacidade de ressíntese pelo organismo³⁸. O esquema de diálise empregado, o volume e o número de trocas parecem ter pouca influência sobre a quantidade de proteína perdida⁸⁵. A albumina representa cerca de 48 a 65% da perda protéica total, devido à sua alta concentração plasmática e ao pequeno tamanho da molécula (Quadro 20.6)²⁰. Durante um episódio de peritonite a quantidade perdida aumenta em 50 a 100%, permanecendo elevada durante semanas, apesar do uso de antibioticoterapia e da cura do processo⁸⁵. O impacto destas anormalidades sobre o estado nutricional, com conseqüente redução das proteínas plasmáticas, será proporcional à quantidade perdida, à velocidade de ressíntese e ao aporte alimentar que o paciente recebe³⁸. Paralelamente ocorre também perda de aminoácidos, em média de 1,2 a 3,4g/dia. Ao contrário da perda protéica, estes valores são muito próximos da quantidade perdida durante a hemodiálise (média semanal) e podem ser facilmente compensados pela ingestão alimentar⁸⁵. Em recente publicação, Lindholm e cols.⁸⁴ referem

que a concentração de aminoácidos essenciais dos pacientes em CAPD é menos alterada do que aquela de pacientes mantidos com outra técnica dialítica. Além disto, as anormalidades encontradas na concentração plasmática parecem não ser causadas por reduções dos níveis plasmáticos, mas sim por um aumento do transporte destes aminoácidos para o interior das células, devido ao aumento da insulina circulante (estímulo hiperglicêmico mantido).

Existem controvérsias sobre a quantidade de proteínas que deve ser prescrita a pacientes em CAPD. Tem sido preconizado ao redor de 1,2 a 1,5g/kg/dia, sendo 50% de proteínas de alto valor biológico. Caso este valor não consiga ser alcançado, deve-se considerar a possibilidade de suplementação protéica.

As alterações do metabolismo dos carboidratos são particularmente importantes nos pacientes em CAPD, devido ao impacto da absorção de glicose do líquido de diálise. Existe uma nítida correlação entre a quantidade absorvida e a sua concentração no dialisato, podendo ser calculado pela fórmula⁶²:

$$\text{Glicose absorvida} = 11,3 \times \frac{\text{Concentração/litro} - 10,9}{\text{gramas/litro}} \quad (\text{gramas/decilitro})$$

O resultado, multiplicado por 3,7, corresponde ao total calórico absorvido. Isto representa um aporte energético de 300 a 400kcal/dia, quando utilizado o esquema habitual de trocas das bolsas.

Tem sido recomendado um aporte calórico total de 35 a 42kcal/kg/dia, já incluídas as calorias provenientes da glicose absorvida. Os carboidratos devem representar 35% do aporte calórico oral, preferencialmente composto por polissacarídeos complexos³⁶. Mesmo assim, estima-se que 10 a 15% dos pacientes em CAPD desenvolvam obesidade. Este dado parece ser mais evidente naqueles com difícil controle do balanço hídrico e que por isto necessitam do uso freqüente de bolsas hipertônicas para a manutenção do peso seco. Por outro lado, o aporte contínuo de glicose no início do tratamento pode produzir um estado de saciedade, levando à anorexia e ao comprometimento do estado nutricional.

Outro defeito metabólico que aparece nos primeiros meses de CAPD é a hipertrigliceridemia. A sua prevalência em tratamentos prolongados pode ser de até 60 a 80% dos pacientes, mostrando níveis muito elevados em alguns indivíduos. Como esta anormalidade é decorrente do aporte de glicose, do hiperinsulinismo e da alta ingestão de carboidratos, alguns centros preconizam o uso apenas de soluções dialíticas isotônicas e a redução dos carboidratos da dieta, o que parece ser realmente efetivo⁸⁵. Além

Quadro 20.6 — Perda protéica média nos pacientes em CAPD¹¹².

Proteína	Perda diária média
Proteínas totais	8 a 13g
Albumina	5 a 6g
Transferrina	310 a 350mg
IgG	1,1 a 1,5g
IgA	150 a 190mg
IgM	50 a 90mg
C ₃	65 a 75mg
C ₄	19 a 23mg
Aminoácidos	3,0 a 3,7g
Essenciais/não essenciais	0,55 a 0,65

disto, estes pacientes apresentam uma tendência à redução do HDL colesterol com concomitante elevação de LDL e VLDL remanescentes. Entretanto, acúmulo de colesterol em tecidos periféricos parece não estar aumentado e a incidência de aterogênese nesta população não é diferente da dos pacientes em hemodiálise⁸⁵. O tratamento dietético parece ter influência sobre estas anormalidades, sendo recomendado, além de redução de carboidratos, um aumento

Quadro 20.7 — Recomendações dietéticas para pacientes em CAPD¹¹².

PROTEÍNAS 1,2 a 1,5g/kg/dia Mais de 50% de PAVB*
CALORIAS 35 a 40kcal/kg/dia Considerar o aporte de glicose do dialisato
CARBOIDRATOS 35% da ingestão calórica
GORDURAS Completar o restante de calorias não protéicas poliinsaturadas/saturadas 1,5:1,0
FIBRAS 20 a 25g
MINERAIS sódio individualizado (peso seco e pressão arterial) média de 2 a 3g potássio 2 a 3g cálcio 1,0 a 1,5g fósforo 0,8 a 1,1g
VITAMINAS tiamina 2mg biotina desconhecido piridoxina 10mg cianocobalamina 3µg vitamina C 100mg ácido fólico 1mg vitaminas A, E e K não necessitam suplementação vitamina D ₃ individualizada (níveis de cálcio e fósforo)

* Proteínas de alto valor biológico.

da proporção de gorduras, preferencialmente das poliinsaturadas (relação poliinsaturadas/saturadas 1,5:1,0)³⁶.

As recomendações dietéticas dos demais nutrientes assemelham-se em muito àquelas para pacientes em hemodiálise e estão resumidas no quadro 20.7.

NUTRIÇÃO NO PACIENTE TRANSPLANTADO

Durante vários anos, acreditou-se que o transplante renal bem-sucedido, com restituição da função renal a níveis próximos ao normal, corrigiria todas as anormalidades presentes nos pacientes urêmicos. Pouca atenção foi dada à prescrição dietética, aceitando que o bem-estar demonstrado por estes pacientes e a melhora marcante do apetite seriam suficientes para corrigir todas as carências nutricionais surgidas em decorrência dos tratamentos anteriores. O aumento do peso corporal e a melhora da capacidade física sugeriam que tais pacientes poderiam se alimentar livremente, sem qualquer das imposições dietéticas anteriormente estabelecidas.

Entretanto, esta população geralmente foi submetida a várias terapêuticas que produziram espoliação de nutrientes e defeitos metabólicos importantes. Associando-se a isto, o uso de imunossuppressores (principalmente corticosteróides e ciclosporina) resulta em uma série de anormalidades metabólicas, como aumento do catabolismo protéico, obesidade, intolerância à glicose, dislipidemias, hiperpotassemia e metabolismo alterado da vitamina D⁶⁹. Desde que todas estas alterações tendem a ocorrer precocemente no pós-transplante, e como a terapêutica nutricional apresenta um potencial de correção destas anormalidades, é razoável a proposição de um plano de ação que deva ser iniciado mesmo antes da cirurgia e com posterior acompanhamento periódico, principalmente no primeiro ano de seguimento. O resumo das recomendações dietéticas para pacientes transplantados está representado no quadro 20.8.

METABOLISMO DOS CARBOIDRATOS

Com o início da corticoterapia a incidência de pacientes que desenvolvem *Diabetes mellitus* após transplante renal é de 5 a 10%⁹⁵, sendo muito mais freqüente em indivíduos da raça negra⁶⁹. O curso parece ser benigno e apenas 28% permanecem diabéticos após o primeiro ano do transplante⁶⁹. Várias teorias tentam justificar esta resistência a glicose mediada por esteróides: a) decréscimo do número e da afinidade dos receptores periféricos de insulina; b) dimi-

Quadro 20.8 — Recomendações dietéticas para pacientes transplantados⁶⁹.

Primeiro mês e durante tratamento de rejeições agudas	
proteínas	1,3 a 1,5g/kg/dia
calorias	30 a 35kcal/kg/dia
Após o primeiro mês	
proteínas	1g/kg/dia
calorias	o suficiente para a manutenção do peso ideal
Durante todo o acompanhamento	
carboidratos	menos de 50% do VCT
gorduras	menos de 35% do VCT preferencialmente poliinsaturadas
colesterol	menos de 400mg/dia
sódio	geralmente não restrito
cálcio	1.200mg/dia
fósforo	1.200mg/dia
ferro	300mg/dia (dependendo dos estoques corporais)
calcitriol	1 a 2µg/dia (cuidado com hipercalcemia)

Obs.: estimular o aumento da atividade física para prevenir a atrofia muscular.

VCT = valor calórico total da dieta.

nuição da captação periférica de glicose (principalmente pelo músculo); c) bloqueio à supressão de produção endógena de glicose; d) metabolização anômala de ácidos graxos e e) catabolismo protéico induzido por corticóide, com conseqüente diminuição de massa muscular (menor captação de glicose)⁴². Em estudo recente, parece estar definido que a principal alteração metabólica se relaciona ao bloqueio da via não oxidativa da glicose (bloqueio na capacidade de sintetizar glicogênio a partir de glicose)⁴². Entretanto, o mecanismo fisiopatológico desta alteração permanece incompreendido. A recomendação dietética para estes pacientes se assemelha à dos diabéticos comuns. A redução progressiva da dose de esteróides é a principal terapêutica.

METABOLISMO LIPÍDICO

O ganho ponderal e o desenvolvimento de obesidade são freqüentes, ocorrendo com maior intensidade durante o primeiro ano após o transplante. Associa-se a isto a presença freqüente de dislipidemias e hipertensão arterial, dois dos fatores de risco mais importantes para o aparecimento de aterosclerose e mortalidade por doença cardiovascular¹¹⁵.

Aproximadamente 60% dos pacientes transplantados apresentam dislipidemias, seja a clássica hipertrigliceridemia dos indivíduos em diálise, sejam alterações do colesterol plasmático.

A fisiopatologia é complexa e multifatorial, mas o principal responsável parece ser a terapia com esteróides. Tais alterações aparecem precocemente (dois a três meses), são máximas durante o primeiro ano e tendem a diminuir com a redução da dose de corticosteróides⁶⁹. A hipertrigliceridemia ocorre mais freqüentemente que a hipercolesterolemia e correlaciona-se nitidamente com o aumento relativo do peso corporal e a elevação da creatinina plasmática¹¹⁵. Também contribuem para o aparecimento destas alterações a idade, o *Diabetes mellitus*, o uso de beta-bloqueadores e a presença de síndrome nefrótica. A manipulação dietética, com redução da ingestão de colesterol e calorias, além do uso de gorduras poliinsaturadas, mostrou-se efetiva em corrigir tais distúrbios¹⁰⁹.

METABOLISMO PROTÉICO

Um dos principais efeitos metabólicos dos corticosteróides é a indução de neoglicogênese hepática, associada a um aumento do catabolismo protéico. Portanto, o uso de altas doses de esteróides, seja no período inicial de pós-transplante, seja para tratamento de rejeições agudas, é sem dúvida um indutor de graves alterações no metabolismo das proteínas⁶⁹. A maioria dos trabalhos refere que, apesar do grande ganho ponderal e do aumento da força física, pouca massa muscular foi incorporada a estes pacientes, confirmando a importância dos fatores hipercatabólicos⁹¹.

Algumas investigações demonstraram uma taxa de catabolismo protéico bastante elevada no período pós-transplante, que não é influenciada pela quantidade de proteína presente na dieta⁶⁷, sugerindo a necessidade de uma ingestão protéica elevada para a neutralização do balanço nitrogenado. Whittier e cols.¹¹⁹ referem ainda que dietas hiperprotéicas e pobres em carboidratos, além de normalizar o balanço nitrogenado, podem prevenir o aparecimento de alguns efeitos cushingóides do uso de esteróides.

O uso de dietas com alto teor de proteínas parece estar estabelecido para a fase inicial do transplante e durante o tratamento das rejeições agudas. Alguns autores sugerem que mesmo o uso crônico de pequenas doses de esteróides também induz à perda progressiva de massa muscular⁶. Entretanto, a quantidade a ser prescrita no acompanhamento a longo prazo ainda não foi bem definida.

Tem sido documentado que dietas ricas em proteínas podem induzir hiperfiltração glomerular no rim transplantado⁶⁰. Associado a isto, foi evidenciado que a perda progressiva de função renal durante o processo de rejeição crô-

nica pode não ser mediada por mecanismo imunológico⁴⁴, e que o uso de dietas hipoprotéicas nestes pacientes promove a diminuição da velocidade de perda do enxerto^{44, 79}. Apesar de estudos mais detalhados serem ainda necessários, aceita-se que a prescrição protéica deva ser de cerca de 1g/kg/dia. Paralelamente, estes pacientes devem ser estimulados a aumentar a atividade física com programa regular de exercícios, para impedir o aparecimento de obesidade e recuperar a massa muscular.

CÁLCIO E FÓSFORO

A maioria dos pacientes submetidos a transplante renal apresentava anteriormente um hiperparatireoidismo secundário mais ou menos grave e, em muitos casos, com autonomia da glândula. No período pós-transplante, a restauração da massa de tecido renal induz a melhora no metabolismo da vitamina D₃, facilitando sua ação sobre o tecido ósseo com diminuição da resistência ao paratormônio, favorecendo assim a reabsorção óssea. Em decorrência disto, existe uma tendência precoce ao aparecimento de hipercalcemia. Paralelamente, a restauração da filtração glomerular, a níveis próximos do normal, associada a níveis ainda elevados de paratormônio, resulta em diminuição da reabsorção tubular de fósforo e conseqüentemente em hipofosfatemia. Os esteróides usados na imunossupressão parecem ter múltiplos efeitos sobre a ação metabólica da vitamina D e do PTH, favorecendo preferencialmente a reabsorção óssea. Apesar da restauração da função renal a níveis aceitáveis, a mineralização óssea não se eleva concomitantemente, resultando na presença de doenças ósseas graves em pacientes transplantados. Tem sido preconizado o uso de suplementação de fósforo e dietas ricas em cálcio. A vitamina D₃ parece melhorar muitas das anormalidades metabólicas; entretanto, nenhuma terapia completamente eficaz foi descrita, resultando às vezes em graves complicações esqueléticas nestes pacientes⁶⁹.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACCHIARDO, S. R.; MOORE, L. W. & LATOUR, P. A. — Malnutrition as the main factor in morbidity and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int.*, 24(Suppl. 16):S199-S-203, 1983.
2. ADDIS, T. — Glomerular nephritis: diagnosis and treatment. New York, Macmillan, 1948, p. 265.
3. AKMAAL, M.; MASSRY, S. G.; GOLDSTEIN, D. A.; FANTI, P.; WEISZ, A. & DEFRONZO, R. — Role of parathyroid hormone in the glucose intolerance of chronic renal failure. *J. Clin. Invest.*, 75:1037-1044, 1985.
4. ALLMAN, M. A.; TRUSWELL, A. S.; TILLER, D. J.; STEWART, P. M.; YAU, D. F.; HORVATH, J. S. & DUGGIN, G. G. — Vitamin supplementation of patients receiving haemodialysis. *Med. J. Aust.*, 150:130-133, 1989.
5. ALVESTRAND, A.; FÜRST, P. & BERGSTRÖM, J. — Plasma and muscle free amino acids in uremia: influence of nutrition with amino acid diet. *Clin. Nephrol.*, 18:297-305, 1982.
6. ALVESTRAND, A.; AHLBERG, M.; FÜRST, P. & BERGSTRÖM, J. — Clinical results of long-term treatment with a low protein diet and a new amino acid preparation in patients with chronic uremia. *Clin. Nephrol.*, 19:67-73, 1983.
7. ALVESTRAND, A.; FÜRST, P. & BERGSTRÖM, J. — Intracellular amino acids in uremia. *Kidney Int.*, 24(Suppl. 16):S9-S16, 1983.
8. ALVESTRAND, A. — Nutritional requirements of hemodialysis patients. In Mitch, W. E. & Klahr, S. (eds.). *Nutrition and the Kidney*. Boston, Little, Brown, 1988, p. 180-97.
9. ALVESTRAND, A.; MUJAGIC, A.; WAJNGOT, A. & EFENDIC, S. — Glucose intolerance in uremic patients: the relative contributions of impaired β cell function and insulin resistance. *Clin. Nephrol.*, 31:175-183, 1989.
10. ANÇÃO, M. S.; SUSTOVICH, D.; AJZEN, H.; SIGULEM, D.; CUPPARI, L. & DRAIBE, S. A. — Dietetic calculations and computerized nutritional assessment system. Tema livre submetido a Conferência Internacional sobre Informática. La Habana, Cuba, 1988.
11. ANDO, A.; ORITA, YOSHIMASA, O.; NAKATA, K.; FUKUHARA, Y.; MIKAMI, Y.; FUJII, M.; NAKAJIMA, Y.; UEDA, N. & ABE, H. — The effect of essential amino acid supplementation therapy on prognosis of patients with chronic renal failure estimated on the basis of the Markov process. *Med. J. Osaka*, 32:31-37, 1981.
12. ATTMAN, P. O.; BUCHT, H.; ISAKSSON, B. & UDEBOM, G. — Nitrogen balance studies in patients with uremia during treatment with protein-reduced diet and supplementation with essential amino acids or keto acids. *Ann. Nutr. Metab.*, 28:29-36, 1984.
13. BARBOSA, A. L.; BENINE, V.; MOURA, L. A. R.; JORGETTI, V.; VIEIRA, J. G. H.; AJZEN, H. & DRAIBE, S. A. — Avaliação da doença óssea em pacientes renais crônicos em tratamento conservador. Trabalho apresentado na sessão de posters no 1º Encontro Paulista de Nefrologia, Ribeirão Preto, São Paulo, 1988.
14. BARSOTTI, G.; GIANNONI, A.; MORELLI, E.; LAZ-ZERI, M.; VLAMIS, I.; BALDI, R. & GIOVANETTI, S. — The decline of renal function slowed by very low phosphorus intake in chronic renal following a low nitrogen diet. *Clin. Nephrol.*, 21:54-59, 1984.
15. BEATON, G. H.; MILNER, J.; COREY, P.; MCGUIRE, V.; COUSINS, M.; STEWART, E.; de RAMOS, M.; HEWITT, D.; GRAMBSCH, P. V.; KASSIM, N. & LITTLE, J. A. — Sources of variance in 24-hour dietary recall data: implications for nutrition study design and interpretation. *Am. J. Clin. Nutr.*, 32:2546-2559, 1979.
16. BERGSTRÖM, J.; FÜRST, P. & NOREÉ, L. O. — Treatment of chronic uremic patients with protein-poor diet and oral supply of essential amino acids. I. Nitrogen balance studies. *Clin. Nephrol.*, 3:187-194, 1975.

17. BLACKBURN, G. L. & THORNTON, P. A. — Nutritional assessment of the hospitalized patients. *Med. Clin. North Am.*, 63:1103-1115, 1970.
18. BLACKBURN, G. L. & HARVEY, K. — Nutritional assessment as a routine in clinical medicine. *Prostgrad. Med.*, 71(5):46-63, 1982.
19. BLUMENKRANTZ, M. J.; KOPPLE, J. D.; GUTMAN, R. A.; CHAN, Y. K.; BARBOUR, G. L.; ROBERTS, C.; SHEN, F. H.; GANDHI, V. C.; TUCKER, C. T.; CURTIS, F. K. & COBURN, J. W. — Methods for assessing nutritional status of patients with renal failure. *Am. J. Clin. Nutr.*, 33:1567-1585, 1980.
20. BLUMENKRANTZ, M. J.; GAHL, G. M.; KOPPLE, J. D.; KAMDAR, A. V.; JONES, M. R.; KESSEL, M. & COBURN, J. W. — Protein losses during peritoneal dialysis. *Kidney Int.*, 19:593-602, 1981.
21. BLUMENKRANTZ, M. J.; KOPPLE, J. D.; MORAN, J. K.; GRODSTEIN, G. P. & COBURN, J. W. — Nitrogen and urea metabolism during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int.*, 20:78-82, 1981.
22. BOLOGH, M.; KAHN, H. A. & MEDALIE, J. H. — Random repeat 24-hour dietary recalls. *Am. J. Clin. Nutr.*, 24:304-310, 1971.
23. BORAH, M. F.; SCHOENFELD, P. Y.; GOTCH, F. A.; SARGENT, J. A.; WOLFSON, M. & HUMPHREYS, M. H. — Nitrogen balance during intermittent dialysis therapy of uremia. *Kidney Int.*, 14:491-500, 1978.
24. BRAUTBAR, N. — Skeletal myopathy in uremia: abnormal energy metabolism. *Kidney Int.*, 24(Suppl. 16):S81-S86, 1983.
25. BRAZY, P. C.; STEAD, W. W. & FITZWILLIAM, J. F. — Progression of renal insufficiency: role of blood pressure. *Kidney Int.*, 35:670-74, 1989.
26. BREGMAN, R. — Redução da massa renal e ingestão protéica: estudo dos sistemas das prostaglandinas, renina-angiotensina e calcineínas na função renal de ratos. Tese de Mestrado, Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 1987.
27. BRENNER, B. M.; MEYER, T. W. & HOSTETTER, T. H. — Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. *N. Engl. J. Med.*, 11:652-659, 1982.
28. BURNS, J.; CRESSWELL, E.; ELL, S.; FYNN, M.; JACKSON, M. A.; LEE, H. A.; RICHARDS, P.; ROWLANDS, A. & TALBOT, S. — Comparison of the effects of keto acid analogues and essential amino acids on nitrogen homeostasis in uremic patients on moderately protein-restricted diets. *Am. J. Clin. Nutr.*, 31:1767-1775, 1978.
29. CANO, N.; FERNANDEZ, J. P.; LACOMBE, P.; LANKESTER, M.; PASCAL, S.; DEFAYOLLE, M.; LABASTIE, J. & SAINGRA, S. — Statistical selection of nutritional parameters in hemodialyzed patients. *Kidney Int.*, 32(Suppl. 22):S178-S180, 1987.
30. CHAN, M. K.; VARGHESE, Z. & MOORHEAD, J. F. — Lipid abnormalities in uremia, dialysis, and transplantation. *Kidney Int.*, 19:625-637, 1981.
31. COTTINI, E. P.; GALLINA, D. L. & DOMINGUEZ, J. M. — Urea excretion in adult humans with varying degrees of kidney malfunction fed milk, egg or an amino acid mixture: assessment of nitrogen balance. *J. Nutr.*, 103:11-19, 1973.
32. CU'PPARI, L.; DRAIBE, S. A.; ANÇÃO, M. S.; SIGULEM, D.; SUSTOVICH, D. R.; AJZEN, H. & RAMOS, L. O. — Avaliação nutricional em pacientes renais crônicos em programa de hemodiálise. Estudo multicêntrico. *AMB*, 31(1):9-14, 1989.
33. DALTRO, A. E.; ABREU, E.; MISAEL, A. M.; RIBEIRO, R. C. J. & STABILE, C. — Hipogecusia em pacientes hemodialisados. Trabalho apresentado na sessão de posters do XIV Congresso Brasileiro de Nefrologia, Florianópolis, SC, 1988.
34. DEFRAZO, R. A.; SMITH, D. & ALVESTRAND, A. — Insulin action in uremia. *Kidney Int.*, 24(Suppl. 16):S102-S114, 1983.
35. DEGOULET, P.; REACH, I.; AIMÉ, F.; RIOUX, P.; JACOBS, C. & LEGRAIN, M. — Risk factors in chronic haemodialysis. *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.*, 17:149-154, 1980.
36. DIAMOND, S. M. & HENRICH, W. L. — Nutrition and peritoneal dialysis. In Mitch, W. E. & Klahr, S. (eds.). *Nutrition and the Kidney*. Boston, Little, Brown, 1988, p. 198-223.
37. DOI, B. S.; DORACY, A. F. & POLLAK, V. E. — Serum transferrin levels in chronic renal failure. *Nephron*, 9:200-207, 1972.
38. DULANEY, J. T. & HATCH, F. E. — Peritoneal dialysis and loss of protein: a review. *Kidney Int.*, 26:107-114, 1984.
39. DURIN, J. V. G. A. & RAHAMAN, M. M. — The assessment of the amount of fat in the human body from measurements of skinfold thickness. *Br. J. Nutr.*, 21:681-689, 1967.
40. DURNIN, J. V. G. A. & WOMERSLEY, J. — Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and woman ages from 16 to 72 years. *Br. J. Nutr.*, 32:77-97, 1974.
41. EKNOYAN, G. — Effects of renal insufficiency on nutrient metabolism and endocrine function. In Mitch, W. E. & Klahr, S., (eds.). *Nutrition and the Kidney*. Boston, Little, Brown, 1988, p. 29-58.
42. EKSTRAND, A.; AHONEN, J.; GRÖNHAGEN-RISKA, C. & GROOP, L. — Mechanisms of insulin resistance after kidney transplantation. *Transplantation*, 48:563-568, 1989.
43. EL NAHAS, A. M.; THOMAS, A. M.; BRANDY, S. A.; FARINGTON, K.; WILKSON, V.; HILSON, A. J. W.; VARGHEJE, Z. & MOORHEAD, J. F. — Selective effect of low protein diets in chronic renal disease. *Br. Med. J.*, 289:1337-1341, 1984.
44. FEEHALLY, J.; HARRIS, K. P.; BENNETT, S. E. & WALLS, J. — Is chronic renal transplant rejection a non-immunological phenomenon? *Lancet*, 2: 486-488, 1986.
45. FERREIRA, B. E. B.; CUPPARI, L.; CARVALHO, A. B.; MEDEIROS, F. A. M.; MACHADO, C. E.; DRAIBE, S. A. & AJZEN, H. — Reduzidas ingestões de cálcio e fósforo em pacientes renais crônicos mantidos em tratamento conservador. Trabalho apresentado na sessão de temas livres do VIII Congresso Brasileiro de Nutrição Parenteral e Enteral, São Paulo, 1989.
46. FIGUEIREDO, M. S. — Estudo comparativo do estado do ferro em pacientes com insuficiência renal crônica submetidos a tratamento conservador, diálise peritoneal ambulatorial contínua, hemodiálise e transplante renal. Tese de Mestrado, Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 1989.
47. FINE, L. G. — Preventing the progression of human renal disease: have rational therapeutic principles emerged? *Kidney Int.*, 33:116-128, 1988.

48. FRISANCHO, A. R. — Triceps skinfold and upper arm muscle size norms for assessment of nutritional status. *Am. J. Clin. Nutr.*, 27:1052-1058, 1970.
49. FRISANCHO, A. R. — New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am. J. Clin. Nutr.*, 34:2540-2545, 1981.
50. FROHLING, P. T.; SCHMICKER, R.; VETTER, K.; KASCHUBE, I.; GOTZ, K. H.; JACOPIAN, M. & HLINKMAN, H. — Conservative treatment with ketoacid and amino acid supplemented low-protein diets in chronic renal failure. *Am. J. Clin. Nutr.*, 33:1667-1672, 1980.
51. GARROW, J. S. — New approaches to body composition. *Am. J. Clin. Nutr.*, 35:1152-1158, 1982.
52. GARROW, J. S. & WEBSTER, J. — Quetelet's index (W/H^2) as a measure of fatness. *Int. J. Obes.*, 9:147-153, 1985.
53. GILLI, P.; FAGIOLI, F.; DE PAOLI VITALI, E. & FARINELLI, A. — Is zinc status a problem in the dietary treatment of chronic renal failure? *Nephron*, 40:382, 1985 (letter).
54. GIORDANO, C. — Use of exogenous and endogenous urea for protein synthesis in normal and uremic subjects. *J. Lab. Clin. Med.*, 62:231-246, 1963.
55. GIOVANNETTI, S. & MAGGIORE, Q. — A low nitrogen diet with protein of high biological value for severe chronic uremia. *Lancet*, 9:1000-1003, 1964.
56. GORDGE, M. P.; FAINT, R. W.; RYLANCE, P. B. & NEILD, G. H. — Abnormal blood rheology in progressive renal failure: a factor in non-immune glomerular injury? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 3:257-262, 1988.
57. GRANT, J. P.; CUSTER, P. B. & THURLOW, J. — Current techniques of nutritional assessment. In *Handbook of Total Parenteral Nutrition*. Philadelphia, Saunders, 1980, p. 437-462.
58. GRAY, G. E. & GRAY, L. K. — Validity of anthropometric norms used in the assessment of hospitalized patients. *JPEN*, 3:366-368, 1979.
59. GRAY, G. E. & GRAY, L. K. — Anthropometric measurements and their interpretation: principles, practices, problems. *J. Am. Diet. Assoc.*, 77:534-539, 1980.
60. GREENE, E. R. & AVASTHI, P. S. — Effect of a high-protein meal on blood flow to transplanted human kidneys. *Transplantation*, 48:584-587, 1989.
61. GRETZ, N.; KORB, E. & STRAUCH, M. — Low protein diet supplemented by ketoacids in chronic renal failure. *Kidney Int.*, 24(Suppl. 16):S263-S267, 1983.
62. GRODSTEIN, G. P.; BLUMENKRANTZ, M. J.; KOPPLE, J. D.; MORAN, J. K. & COBURN, J. W. — Glucose absorption during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int.*, 19:564-567, 1981.
63. GUTHRIE, H. A. — Interpretation of data on dietary intake. *Nutr. Rev.*, 47(2):33-36, 1989.
64. HAGER, S. R. — Insulin resistance of uremia. *Am. J. Kidney Dis.*, 4:272-276, 1989.
65. HEIDLAND, A.; SCHAEFER, R. M.; HEIDBRER, E. & HORL, W. H. — Catabolic factors in renal failure: therapeutic approaches. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 3:8-16, 1988.
66. HIRSCHBERG, R. R. & KOPPLE, J. D. — Requirements for protein, calories, and fat in the predialysis patient. In Mitch, W. E. & Klahf, S. (eds.). *Nutrition and the Kidney*. Boston, Little, Brown, 1988, p. 131-153.
67. HOY, W. E.; SARGENT, J. A.; HALL, D.; MCKENNA, B. A.; PABICO, R. C.; FREEMAN, R. B.; YARGER, J. M. & BYER, B. M. — Protein catabolism during the postoperative course after renal transplantation. *Am. J. Kidney Dis.*, 3:186-190, 1985.
68. HRUSKA, K. A. — Requirements for calcium, phosphorus and vitamin D. In Mitch, W. E. & Klahf, S. (eds.). *Nutrition and the Kidney*. Boston, Little, Brown, 1988, p. 104-130.
69. HUNSICKER, L. G. — Nutritional requirements of renal transplant patients. In Mitch, W. E. & Klahf, S. (eds.). *Nutrition and the Kidney*. Boston, Little, Brown, 1988, p. 224-238.
70. INGENBLEEK, Y.; Van Den SCHRIECK, H. G.; De NAYER, P. & De VISSCHER, M. D. — Albumin, transferrin and the thyroxine-binding prealbumin/retinol-binding protein (TBPA-RBP) complex in assessment of malnutrition. *Clin. Chim. Acta*, 63:61-67, 1975.
71. JORGETTI, V.; MENDES, V.; PETRAGLIA, A.; AMBRIOSONI, T.; RIBEIRO LEITE, M. O.; BORELLI, A. & MARCONDES, M. — Incidência de doença óssea e pacientes renais crônicos no Brasil e no Uruguai. Tema livre — I Simpósio Franco-Argentino e Latino-Americano de Nefrologia, Buenos Aires, Argentina, de 7 a 12 de julho de 1987.
72. KAMPF, D.; FISCHER, H. C. & KESSEL, M. — Efficacy of an unselected protein diet (25g) with minor oral supply of essential amino acids and keto analogues compared with a selective protein diet (40g) in chronic renal failure. *Am. J. Clin. Nutr.*, 33:1673-1677, 1980.
73. 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.*, 3:286-295, 1983.
74. KEYS, A.; FIDANZA, F.; KARVONEN, M. J.; KIMURA, N. & TAYLOR, H. L. — Indices of relative weight and obesity. *J. Chronic. Dis.*, 25:329-343, 1972.
75. KINNEY, J. A.; JEEJEEBHOY, K. M.; NILL, G. L. & OWEN, O. E. — Nutrition and metabolism in patient care. Philadelphia, Saunders, 1988, p. 89-118.
76. KLAHR, S.; SCHREINER, G. & ICHIKAWA, I. — The progression of renal disease. *N. Engl. J. Med.*, 25:1657-1688, 1988.
77. KLAHR, S. & PURKERSON, M. L. — 1987 annual meeting symposium: influence of diet on the progression of chronic renal disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 47:146-152, 1988.
78. KLUTHE, R.; LUTTGEN, F. M.; CAPETIANU, T.; HEINZE, V.; KATZ, N. & SUDHOFF, A. — Protein requirements in maintenance hemodialysis. *Am. J. Clin. Nutr.*, 31:1812-1820, 1978.
79. KOOTTE, A. M. M. & PAUL, L. C. — Cyclosporine therapy or dietary protein manipulation in chronic renal allograft rejection. *Transplant. Proc.*, 20:821-826, 1988.
80. KOPPLE, J. D. — Nutritional management of chronic renal failure. *Postgrad. Med.*, 64:135-144, 1978.
81. KOPPLE, J. D.; MONTEON, F. J. & SHAIB, J. K. — Effect of energy intake on nitrogen metabolism in nondialyzer patients with chronic renal failure. *Kidney Int.*, 29:734-742, 1986.
82. KOPPLE, J. D. & SWENDSEID, M. E. — Protein and amino acid metabolism in uremic patients undergoing maintenance hemodialysis. *Kidney Int.*, (Suppl. 2):S-64, 1975.

83. LIMA, E. M. — Alumínio na insuficiência renal crônica. Tese de Mestrado, Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1988.
84. LINDHOLM, B.; ALVESTRAND, A.; FURST, P. & BERGSTRÖM, J. — Plasma and muscle free amino acids during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int.*, 35:1219-1226, 1989.
85. LINDHOLM, B. & BERGSTRÖM, J. — Nutritional management of patients undergoing peritoneal dialysis. In Nolph, K. D. (ed.). *Peritoneal Dialysis*. 3rd ed., Boston, Kluwer, 1989, p. 230-260.
86. MARTINS, C.; PASQUAL, D.; VIAL, L.; LOEWEN, J.; EMED, L. S. & RIELLA, M. C. — Avaliação da composição corporal de pacientes em hemodiálise (HD) através da bioimpedância (BI). Trabalho apresentado na sessão de posters do XIV Congresso Brasileiro de Nefrologia, Florianópolis, SC, 1988.
87. MASCHIO, G.; OLDRIZZI, L.; TESSITORE, N.; D'ANGELO, A.; VALVO, E.; LUPO, A.; LOSCHIAVO, C.; FABRIS, A.; GAMMARA, L.; RUGIU, C. & PANZETTA, G. — Effects of dietary protein and phosphorus restriction on the progression of early renal failure. *Kidney Int.*, 22:371-376, 1982.
88. McCALEB, M. L.; IZZO, M. S. & LOCKWOOD, D. H. — Characterization and partial purification of a factor from uremic human serum that induces insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 75:391-396, 1985.
89. MEDEIROS, F. A. M.; CUPPARI, L.; FERREIRA, B. E. B.; PAPINI, H. F.; DRAIBE, S. A. & AJZEN, H. — Suplementação oral de aminoácidos essenciais (AAE) em pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) avançada. *Rev. Bras. Nutr. Clin.*, 4:75, 1989.
90. Metropolitan Life Insurance Company — 1983. Metropolitan height and weight tables. *Stat. Bull. Metrop. Insur. Co.*, 64:2-9, 1983.
91. MILLER, D. G.; LEVINE, S. E.; D'ELIA, J. & BISTRAN, B. R. — Nutritional status of diabetic and nondiabetic patients after renal transplantation. *Am. J. Clin. Nutr.*, 44:66-69, 1986.
92. Minister of National Health and Welfare — Promoting healthy weights: a discussion paper. Health Services and Promotion Branch — Health and Welfare Canada, 1988.
93. MITCH, W. E. & WALSER, M. — A simple method of estimating progression of chronic renal failure. *Lancet*, 2:1326-1328, 1978.
94. MITCH, W. E.; WALSER, M.; STEINMAN, T. P.; HILL, S.; ZEGER, S. & TUNGSANGA, K. — The effect of a keto acid-amino acid supplement to a restricted diet on the progression of chronic renal failure. *N. Engl. J. Med.*, 311:623-629, 1984.
95. MITCH, W. E. & WALSER, M. — Nutritional therapy of the uremic patient. In Brenner, B. M. & Rector Jr., F. C. (eds.). *The Kidney*. 3rd ed., Philadelphia, Saunders, 1986, vol. 2, p. 1759-1790.
96. MITCH, W. E. — Nutritional therapy and the progression of renal insufficiency. In Mitch, W. E. & Klahf, S. (eds.). *Nutrition and the Kidney*. Boston, Little, Brown, 1988, p. 154-179.
97. NOVOA, C. G.; MEDEIROS, F. A. M.; CUPPARI, L.; FERREIRA, B. E. B.; PAPINI, H. F.; MITNE, C.; DRAIBE, S. A.; SARAGOÇA, M. A. & RAMOS, O. L. — Avaliação da composição corporal por bioimpedância elétrica (BE) em pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) no pré e pós-hemodiálise (HD). *Rev. Bras. Nutr. Clin.*, 4(2):74, 1989.
98. OLDRIZZI, L.; RUGIU, C.; VALVO, E.; LUPO, A.; LOSCHIAVO, C.; GAMMARA, L.; TESSITORE, N.; FABRIS, A.; PANZETTA, G. & MASCHIO, G. — Progression of renal failure in patients with renal disease of diverse etiology on protein-restricted diet. *Kidney Int.*, 27:553-557, 1985.
99. OLYVEIRA, M. G. A. S. — Estudo das possíveis associações do alcoolismo com o estado nutricional protéico-calórico em grupos carentes da população. Tese de Doutorado, Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 1987.
100. ONO, K.; HISASUE, Y. & MORIMATSU, M. — Should vitamin C supplementation be restricted in regular hemodialysis patients? *ASAIO Trans.*, 32:111-113, 1986.
101. OOI, B. S.; DAROCY, A. F. & POLLAK, V. E. — Serum transferrin levels in chronic renal failure. *Nephron*, 9:200-207, 1972.
102. PRICE, J. D. E. & BALLOU, H. S. — Complicações da hemodiálise. In Levine, D. Z. (ed.). *Nefrologia. Cuidados dos Pacientes com Doenças Renais*. São Paulo, Roca, 1985, p. 351-368.
103. RIBEIRO, R. C. J. — Efeito do zinco sobre a imunidade celular de pacientes cronicamente submetidos a hemodiálise. Tese de Mestrado, Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 1989.
104. RIELLA, M. C.; PASQUAL, D.; MARTINS, C.; LOEWEN, J.; EMED, L. S. & VIAL, L. — Água corporal total de pacientes em hemodiálise determinada por bioimpedância (BI). Trabalho apresentado na sessão de posters do XIV Congresso Brasileiro de Nefrologia, Florianópolis, SC, 1988.
105. ROSMAN, J. B.; MEIJER, S.; SLUITER, W. J.; WEE, P. M. T.; PIERS-BECHT, T. P. M. & DONKER, A. J. M. — Prospective randomized trial of early dietary protein restriction in chronic renal failure. *Lancet*, 2:1291-1295, 1984.
106. SARGENT, J.; GOTCH, F.; BORAH, M.; PIERCY, L.; SPINOZZI, N.; SCHOENFELD, P. P. & HUMPHREYS, M. — Urea kinetics: guide to nutritional management of renal failure. *Am. J. Clin. Nutr.*, 31:1696-1702, 1978.
107. SARGENT, J. A. & GOTCH, F. A. — Mass balance: a quantitative guide to clinical nutritional therapy. I. The predialysis patient with renal disease. *J. Am. Diet. Assoc.*, 75:547-551, 1979.
108. SCHOENFELD, P. Y.; HENRY, R. R.; LAIRD, N. M. & ROXE, D. M. — Assessment of nutritional status of the National Cooperative Dialysis Study population. *Kidney Int.*, 23(Suppl. 13):S80-S88, 1983.
109. SHEN, S. Y.; LUKENS, C. W.; ALONGI, S. V.; SFEIR, R. E.; DAGHER, J. F. & SADLER, J. H. — Patient profile and effect of dietary therapy on post-transplant hyperlipidemia. *Kidney Int.*, 24(Suppl. 16):S147-S152, 1983.
110. SLOMOWITZ, L. A.; MONTEON, F. J.; GROSVENOR, M.; AIDLAW, S. A. & KOPPLE, J. D. — Effect of energy intake on nutritional status in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int.*, 35:704-711, 1989.
111. SORENSE, M. K. & KOPPLE, J. D. — Assessment of adherence to protein restricted diets during conservative management of uremic. *Am. J. Clin. Nutr.*, 21(6):631-637, 1968.
112. STEINMAN, T. I. & MITCH, W. E. — Nutrition in dialysis patients. In Maher, J. F. (ed.). *Replacement of Renal Function by Dialysis*. 3rd ed., Boston, Kluwer, 1989, p. 1088-1106.

113. Twenty Congress of the European Dialysis and Transplant Association. Talk manuscript and figures from combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, XIV, 1983, European Renal Association, Florence, 1984.
114. Van WYCK, D. B.; STIVELMAN, J. C.; RUIZ, J.; KIRLIN, L. F.; KATZ, M. A. & OGDEN, D. A. — Iron status in patients receiving erythropoietin for dialysis-associated anemia. *Kidney Int.*, 35:712-716, 1989.
115. VATHSALA, A.; WEINBERG, R. B.; SCHOENBERG, L.; GREVEL, J.; GOLDSTEIN, R. A.; Van BUREN, C. T.; LEWIS, R. M. & KAHAN, B. D. — Lipid abnormalities in cyclosporine-prednisone-treated renal transplant recipients. *Transplantation*, 48:37-43, 1989.
116. WALSER, M. — Principles of ketoacid therapy in uremia. *Am. J. Clin. Nutr.*, 31:1756-1760, 1978.
117. WALSER, M.; LaFRANCE, N. D.; WARD, L. & Van DUYN, M. A. — Progression of chronic renal failure in patients given ketoacids following amino acids. *Kidney Int.*, 32:123-128, 1987.
118. WALSER, M. — 1988 Herman Award Lecture. Effect of Ketoanalogues in chronic renal failure and other disorders. *Am. J. Clin. Nutr.*, 49:17-22, 1989.
119. WHITTIER, F. C.; EVANS, D. H.; DUTTON, S.; ROSS Jr., G.; LUGER, A.; NOLPH, K. D.; BAUER, J. H.; BROOKS, C. S. & MOORE, H. — Nutrition in renal transplantation. *Am. J. Kidney Dis.*, 6:405-411, 1985.
120. YOING, G. A.; CHEM, C.; OLI, H. I.; DAVIDSON, A. M. & PARSONS, F. M. — The effects of caloric and essential aminoacid supplementation on plasma proteins on patients with chronic renal failure. *Am. J. Clin. Nutr.*, 31:1802-1807, 1978.
121. 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.*, 77:1925-1930, 1986.

RIM E VASCULITES: DIAGNÓSTICO, PATOLOGIA E PROGNÓSTICO

Rui Toledo Barrós
Luís Balthazar Saldanha
Jeronimo Ruiz Centeno



INTRODUÇÃO

O envolvimento renal nas vasculites sistêmicas pode ocorrer de um modo bastante amplo e heterogêneo nas várias síndromes já descritas. Literalmente, o termo vasculite significa inflamação da parede vascular; tal processo pode comprometer todas as camadas de vasos dos mais variados calibres, geralmente assumindo caráter necrotizante. O estudo das vasculites comporta vários modos de abordagem. Um destes modos é a caracterização do calibre dos vasos predominantemente envolvidos pelo processo inflamatório. Podem ser acometidos desde artérias de grande calibre, como a aorta na arterite de Takayasu, até os capilares e as vênulas, como na poliarterite microscópica.

O rim pode ser comprometido em praticamente todas as variantes de vasculites sistêmicas; naquelas onde os vasos envolvidos são de grande e médio calibre, freqüentemente ocorrem isquemia renal e hipertensão arterial, enquanto hematúria e uremia costumam acompanhar o envolvimento de arteríolas e capilares glomerulares.

CLASSIFICAÇÃO

Muitas classificações das vasculites têm sido propostas em vários relatos da literatura, porém, nenhuma delas tem-se mostrado satisfatória, uma vez que: 1. a patogênese destas doenças é pouco conhecida; 2. a expressão clínica e as alterações patológicas freqüentemente se sobrepõem aos vários tipos de vasculites contidas nestas classificações. O problema de definição destas entidades se torna ainda mais complica-

do por causa do variável quadro clínico inicial, da ausência de marcadores sorológicos específicos e da diversidade no acometimento dos vários órgãos^{2, 5, 13, 30}.

O diagnóstico anátomo-patológico das vasculites geralmente também se torna difícil, uma vez que a distribuição das lesões é tipicamente focal, com rápida transformação das formas agudas em formas crônicas e cicatriciais. Em muitos pacientes, o diagnóstico de vasculite é fortemente sugerido pelos dados clínicos e laboratoriais, sem a correspondente confirmação patológica.

O quadro 2.1 mostra a classificação das vasculites, de acordo com os estudos de Falci e cols. realizados no Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos¹³. Apesar das ressalvas já

Quadro 21.1 — Classificação das vasculites sistêmicas.

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Grupo da poliarterite nodosa
Poliarterite nodosa clássica
Poliarterite forma microscópica
Síndrome de "overlap" 2. Vasculites cutâneas (hipersensibilidade) 3. Granulomatose alérgica (Churg-Strauss) 4. Granulomatose de Wegener 5. Granulomatose linfomatóide 6. Arterites de células gigantes
Arterite temporal
Doença de Takayasu 7. Vasculites associadas a doenças sistêmicas
Lúpus eritematoso sistêmico
Púrpura de Henoch-Schönlein
Crioglobulinemia
Neoplasias 8. Glomerulonefrite rapidamente progressiva sem depósitos imunes* |
|---|

* Associação com vasculites sistêmicas não comprovada.

discutidas, esta e outras classificações servem como importantes pontos de referência para a terapêutica e o prognóstico destas doenças.

Tendo em vista a diversidade que caracteriza o grupo das vasculites sistêmicas, neste capítulo será abordado o envolvimento renal nas vasculites primárias do grupo da poliarterite nodosa, que corresponde a maioria de nossa casuística observada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

PATOLOGIA RENAL NA POLIARTERITE NODOSA

O termo poliarterite nodosa foi utilizado pela primeira vez por Kussmaul e Maier, em 1866, que descreveram e publicaram um caso de uma doença sistêmica fatal em paciente do sexo masculino, com 27 anos de idade, e que apresentava quadro de febre, dor abdominal, fraqueza muscular, neuropatia periférica e envolvimento renal¹⁸. O termo nodosa se referia a nódulos que eram palpáveis ao longo do trajeto e das bifurcações das artérias musculares de médio calibre. O exame histológico era caracterizado por um infiltrado inflamatório nas camadas mais externas dos vasos, associado à destruição de suas paredes (vasculite necrotizante). Nas descrições iniciais desta doença, observaram-se também que as lesões vasculares atingiam mais freqüentemente o trato gastrointestinal, os rins e a circulação coronariana, sendo poupados os pulmões e a pele^{10, 18}.

No clássico estudo realizado por Davson e cols.¹⁰ uma importante distinção foi feita entre a forma clássica (ou macroscópica) e a forma microscópica da poliarterite nodosa. Estes autores observaram que, na variante clássica, eram comuns a hipertensão e as lesões glomerulares isquêmicas, em contraste com a forma microscópica, onde os glomérulos eram comprometidos por uma glomerulonefrite focal necrotizante com crescentes, sendo incomum a presença de hipertensão.

Apesar desta separação entre formas clássicas e microscópicas serem adotadas pelos patologistas renais, tem sido cada vez mais freqüente o relato de casuísticas onde predominam as formas de sobreposição (síndrome de "overlap"), em que a vasculite compromete tanto artérias de médio como de pequeno calibre^{5, 22, 30, 32}. A forma clássica de poliarterite, tal como foi descrita por Kussmaul e Maier, é atualmente muito rara.

A incidência das formas clássicas e microscópicas da poliarterite nodosa (PAN) não é bem conhecida, tendo em vista os problemas relati-

vos à sua classificação. De qualquer forma, trata-se de doença pouco comum, calculando-se sua incidência anual, nos Estados Unidos, ao redor de 0,7 caso por 100.000 pessoas da população³². No serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da FMUSP, foram admitidos, no período de 1980 a 1990, 32 pacientes com diagnóstico de vasculite renal do grupo da PAN, correspondendo a apenas 1% do total de internações no referido período.

O envolvimento renal nas vasculites do grupo PAN ocorre em 60 a 76% dos pacientes relatados em casuísticas não selecionadas^{2, 7, 13}, e em até quase 100% das séries tipicamente nefrológicas^{1, 28, 32}. Como já foi comentado, o acometimento renal é muito maior na variante da PAN microscópica do que na PAN clássica, porém nem sempre é possível caracterizar muito bem estas formas.

Na forma clássica da PAN o achado histológico mais freqüente na fase aguda da doença é o da vasculite necrotizante das artérias de médio ou grande calibre, tais como as artérias subarqueadas, arqueadas e interlobares (Fig. 21.1). Tipicamente, as lesões têm distribuição segmentar e freqüentemente são excêntricas em relação à circunferência do vaso. De um modo geral, as lesões inflamatórias agudas coexistem com lesões em cronicização ou mesmo cicatriciais. As artérias comprometidas pelo infiltrado necrotizante comumente apresentam dilatação aneurismática e/ou trombose intraluminal. Na PAN clássica os glomérulos geralmente são poupados ou mostram alterações isquêmicas, traduzidas pelo colapso do tufo glomerular. Nos casos complicados por hipertensão grave podem ocorrer lesões vasculares e glomerulares típicas da hipertensão maligna¹⁵.

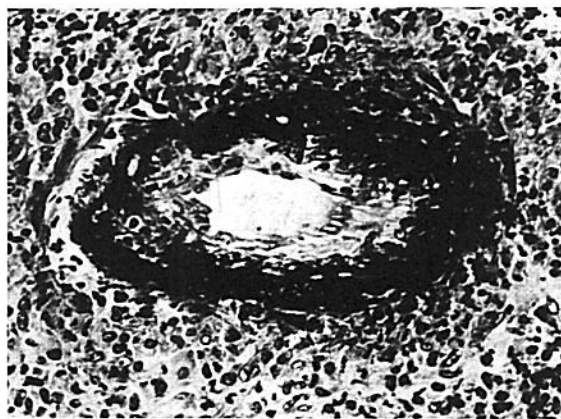


Figura 21.1 — Vasculite necrotizante aguda de artéria de médio calibre (poliarterite nodosa clássica). Nota-se intenso depósito de fibrina na íntima e reação inflamatória transmural (HE 280x).



Figura 21.2 — Glomerulonefrite focal e segmentar necrotizante em paciente com poliarterite microscópica (PAMSS 450x).

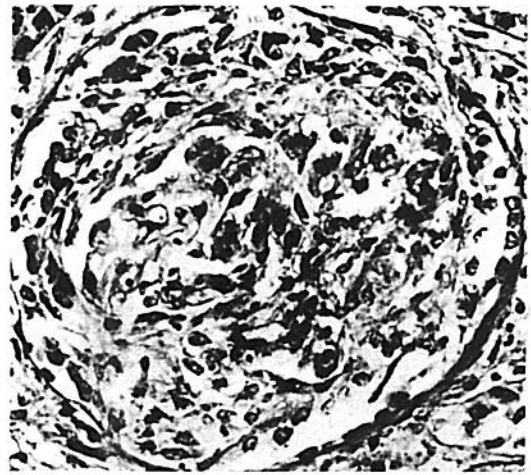


Figura 21.3 — Glomerulonefrite rapidamente progressiva com formação de crescentes e necrose fibrinóide do tufo glomerular em paciente com poliarterite microscópica (HE 450x).

Na forma microscópica da PAN, os vasos comprometidos são principalmente as artérias interlobulares, as arteríolas, as vênulas e os capilares. Em geral, podem ocorrer dois padrões básicos de vasculite aguda: o da inflamação necrotizante, semelhante à que ocorre na PAN clássica, e o da lesão granulomatosa, que envolve a camada média da parede vascular, com ruptura da membrana elástica. Em contraste com a PAN clássica, as alterações glomerulares predominam na PAN microscópica. A lesão glomerular mais comum é a glomerulonefrite segmentar e focal necrotizante, com formação de crescentes epiteliais (Figs. 21.2 e 21.3). Em alguns casos pode ocorrer proliferação endocapilar difusa, sugerindo possível etiologia infecciosa para a vasculite. Ocasionalmente, tem sido descrito um aspecto de glomerulonefrite membranoproliferativa, associada à infecção pelo vírus da hepatite B e, mais raramente, à crioglobulinemia mista essencial. Crescentes granulomatosos contendo células gigantes podem ser encontrados com certa frequência na PAN microscópica (Fig. 21.4).

Os achados de imunofluorescência no grupo da PAN são muito variáveis e sem padrão característico. Em geral, a imunofluorescência pode ser totalmente negativa ou fracamente positiva. De acordo com várias séries da literatura^{8, 28, 30}, o fibrinogênio é o componente detectado com maior frequência no glomérulo, seguido pela fração C3 do complemento e, mais fracamente, pela IgG e Clq. As imunoglobulinas e o C3 são detectados mais comumente nas áreas de necrose ou de esclerose glomerular, o que traduz, provavelmente, uma deposição não-específica. Também a nível vascular, ocasional-



Figura 21.4 — Glomerulonefrite proliferativa com crescente epitelial e células gigantes multinucleadas no glomérulo. Paciente com poliarterite, síndrome de "overlap" (HE 450x).

mente se observam depósitos de imunoglobulinas e frações do complemento especialmente nos casos associados ao vírus da hepatite B³¹.

Em 32 pacientes portadores de vasculites renais do grupo da PAN, diagnosticados no Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da FMUSP, foram levantados os achados histopatológicos, que estão relatados na tabela 21.1. Nesta série ocorreu um nítido predomínio das formas microscópicas ou de "overlap" uma vez que em apenas três pacientes pode ser feito o diagnóstico de PAN clássica, pela presença de microaneurismas e arterite necrotizante em va-

Tabela 21.1 — Histologia renal em 32 pacientes com vasculites sistêmicas do grupo da poliarterite nodosa.

Vasculites sistêmicas	Número	%
Glomerulonefrite rapidamente progressiva	17	53
Glomerulonefrite focal e segmentar	12	37
Arterite necrotizante	10	31
Nefrosclerose maligna	4	12
Atrofia glomerular isquêmica	4	12
Necrose tubular aguda	3	9

sos de médio calibre. O predomínio das formas microscópicas nesta casuística se explica pelo fato de serem estas as modalidades de vasculites que mais freqüentemente evoluem para a insuficiência renal e que são direcionadas para o serviço especializado. Dentre os 10 pacientes portadores de arterite necrotizante, 7 também apresentavam glomerulonefrite focal e segmentar e/ou crescêntica, situando-os, portanto, na variante de "overlap".

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico histológico da vasculite renal freqüentemente se torna difícil uma vez que o aspecto mais encontrado, o da glomerulonefrite necrotizante segmentar e focal, não é específico, podendo ser descrito em outras entidades, como na nefrite lúpica, na púrpura de Henoch-Schönlein, na granulomatose de Wegener, na síndrome de Goodpasture, na nefrite da endocardite e na glomerulonefrite rapidamente progressiva idiopática. A imunofluorescência pode ser extremamente útil na diferenciação das vasculites do grupo da PAN com as demais doenças. Na nefrite lúpica a imunofluorescência é rica, geralmente com todas as imunoglobulinas e frações do complemento. Na púrpura de Henoch-Schönlein a presença de IgA no glomérulo é típica, assim como os depósitos lineares de IgG na síndrome de Goodpasture. A nefrite da endocardite pode ser diferenciada da PAN com base nos achados de imunofluorescência e microscopia eletrônica, que mostram numerosos depósitos imunes, com distribuição característica das nefropatias por imunocomplexos. A granulomatose de Wegener pode ser morfológicamente indistinguível da poliarterite nodosa microscópica. Apesar dos granulomas intersticiais e dos crescentes granulomatosos serem mais típicos da granulomatose de Wegener do que na PAN, existe também uma enorme sobre-

posição destes achados, tornando praticamente impossível a diferenciação destas duas entidades sob critérios puramente morfológicos.

QUADRO CLÍNICO E LABORATORIAL

Na poliarterite nodosa as manifestações do quadro clínico inicial são freqüentemente inespecíficas e incluem: febre, perda de peso, poliartralgia e mialgia. Sintomas específicos, relacionados aos órgãos comprometidos, abrangem as mononeurites, a encefalopatia hipertensiva, o abdome agudo, a isquemia miocárdica, a insuficiência renal, a hemorragia pulmonar e o envolvimento do sistema nervoso central. As manifestações renais mais importantes variam de acordo com a seleção da casuística. De um modo geral, estão invariavelmente presentes a hematúria microscópica, a proteinúria moderada e o rebaixamento da função renal. Menos freqüentemente ocorrem a hematúria macroscópica, a hipertensão maligna e a síndrome nefrótica. Na casuística do Hospital das Clínicas da FMUSP, 20 pacientes (62%) apresentaram quadro de insuficiência renal aguda e, destes, 18 necessitaram de tratamento dialítico logo após a admissão. Nos demais pacientes as manifestações renais foram: hematúria microscópica associada a insuficiência renal leve ou moderada (7 pacientes), hipertensão maligna (4) e síndrome nefrótica (1 paciente).

Não existe qualquer teste laboratorial que seja específico para o diagnóstico das vasculites do grupo da PAN. Em nossa casuística, os dados mais freqüentes foram: hemossedimentação elevada (84%), anemia (75%), leucocitose (55%), HBsAg positivo (41%), crioglobulinas elevadas (28%), fator reumatóide (28%), fator antinúcleo (22%) e hipocomplementemia (22%).

Recentemente foi descrita em soros de pacientes com granulomatose de Wegener a presença de um anticorpo contra antígenos do citoplasma de neutrófilos (ANCA) e que seria um marcador da fase ativa desta doença¹⁶. Posteriormente, foi também demonstrada a positividade do ANCA na PAN microscópica e na glomerulonefrite rapidamente progressiva sem depósitos imunes¹². Estas observações têm procurado valorizar o ANCA como critério diagnóstico destas entidades, porém os estudos ainda não são conclusivos quanto à especificidade deste anticorpo^{19, 25}.

OUTROS RECURSOS DIAGNÓSTICOS

A arteriografia visceral tem importante papel no diagnóstico das vasculites do sistema nervoso central e da arterite de Takayasu^{9, 13, 33}. Em

pacientes sabidamente portadores da forma clássica da PAN a arteriografia da circulação abdominal chega a ter um índice de positividade de 80% na demonstração de microaneurismas e de alterações dos calibres vasculares³³. Por outro lado, o estudo arteriográfico não é um método útil para o diagnóstico das vasculites sistêmicas, uma vez que as entidades mais freqüentes são as formas microscópicas ou de "overlap" onde o valor deste método é bastante discutível^{9, 22}. Outro fato que limita a indicação da arteriografia nas vasculites sistêmicas é a presença de insuficiência renal, que é muito freqüente em pacientes com formas microscópicas. Em nossa casuística foram realizadas arteriografias em oito pacientes com fortes suspeitas de PAN clássica (portadores de hipertensão e/ou isquemia mesentérica) e apenas em três casos foram observados microaneurismas na circulação visceral.

A biopsia muscular pode atingir um índice de positividade de até 50%, de acordo com relatos da literatura⁹, que sugerem maior positividade quando a biopsia for dirigida para os músculos comprometidos.

A biopsia de pele é um método sensível no diagnóstico da vasculite leucocitoclástica, que pode estar presente como manifestação cutânea da PAN, porém sua especificidade é muito baixa^{9, 29}. A biopsia do nervo sural tem sido descrita como valioso método no diagnóstico de vasculites sistêmicas, especialmente quando os testes eletromiográficos demonstram defeitos de condução deste nervo. Nesta situação, a positividade da biopsia atinge até 80% dos casos estudados³⁴.

ETIOPATOGÊNESE

Vários mecanismos de agressão imunológica têm sido propostos para explicar as lesões inflamatórias das vasculites^{6, 13, 24}. O papel dos imunocomplexos circulantes é bastante controverso; comumente estes compostos estão presentes nos soros de pacientes com vasculites agudas porém raramente são demonstrados a nível tecidual^{21, 24}. Quando presentes, os imunocomplexos freqüentemente são crioprecipitáveis e possuem atividade de fator reumatóide²⁴. Na poliarterite associada ao vírus da hepatite B, o mecanismo por imunocomplexo tem sido sugerido com maior ênfase, em vista do encontro de antígenos do vírus B na parede vascular e da ocorrência de hipocomplementemia nas fases agudas da doença³¹. Na doença do soro aguda experimental, induzida por antígenos heterólogos, descreve-se um quadro histológico de vasculite necrotizante provocada por imunocomplexos⁶; até o presente, no entanto, nenhum modelo ex-

perimental por este mecanismo conseguiu reproduzir as características das vasculites humanas.

Recentemente, foi demonstrada no soro de pacientes com arterite de Kawasaki a presença de um auto-anticorpo da classe IgM que tem a propriedade de lisar células endoteliais em cultura, quando estimulado por determinadas linfocinas²³. Discute-se também o possível papel patogênico do anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), que é um importante marcador diagnóstico das vasculites microscópicas¹⁶. Estudos recentes têm mostrado que o ANCA promove a ativação e a degranulação de neutrófilos *in vitro*, com liberação de proteases e de radicais livres do oxigênio^{11, 17}. Estes produtos, além de outros mediadores liberados, poderiam causar inflamação e lesão vascular.

A participação da imunidade mediada por células tem sido igualmente sugerida na etiopatogênese das vasculites²⁶. Em pacientes portadores de PAN microscópica e de glomerulonefrite crescêntica idiopática, tem sido demonstrado nos glomérulos e no interstício renal um infiltrado inflamatório constituído principalmente por linfócitos T-H (T auxiliares) e que se correlaciona diretamente com a gravidade da nefropatia²⁶. Outros estudos têm demonstrado que as células endoteliais humanas normalmente expressam antígenos HLA da classe II (DR) e que esta expressão se amplifica após estímulos por agentes infecciosos, citocinas e outros^{4, 27}. É possível, portanto, que as células endoteliais sejam participantes de eventos imunológicos tipicamente caracterizados por mediadores celulares.

TRATAMENTO

As vasculites necrotizantes do grupo da PAN são doenças que, de um modo geral, guardam prognóstico reservado quanto à sua evolução. De acordo com extensa casuística relatada na literatura, a sobrevida média de pacientes não tratados é de apenas três meses, sendo menor que 15% a sobrevida em cinco anos²⁰. A evolução da doença pode ser considerada fulminante em mais de 60% dos pacientes; aproximadamente 20% evoluem de modo subagudo e 15% de modo crônico^{20, 35}. Na maioria das séries existe uma clara concordância que as vasculites do grupo da PAN estão associadas a elevadas taxas de mortalidade nas fases iniciais da doença, como consequência da agressão vascular aguda e ativa^{7, 30, 32}. De modo particular, a ocorrência de manifestações gastrintestinais graves (abdome agudo, hemorragias), acidentes vasculares cerebrais, hemoptise e insuficiência renal estão quase sempre vinculados a um pior prognóstico.

Na casuística do serviço de Nefrologia do HC-FMUSP ocorreram 17 óbitos (53%), 13 dos quais até o sexto mês de seguimento. As causas de morte neste grupo foram: septicemia (em 8 casos), hemorragia digestiva (em 2 casos), acidente vascular cerebral (em 2 pacientes) e insuficiência respiratória (em 1 paciente). Os óbitos tardios freqüentemente estão relacionados às complicações vasculares crônicas que levam à insuficiência renal terminal, ao infarto do miocárdio e à insuficiência cardíaca³⁰.

Os corticosteróides representaram historicamente a primeira forma eficaz de tratamento das vasculites necrotizantes, elevando a taxa de sobrevida dos pacientes para aproximadamente 50% em cinco anos^{7, 13, 20}. O corticosteroide mais freqüentemente usado é a prednisona na dose de 1mg/kg/dia durante seis a oito semanas, seguido de sua redução progressiva nos meses seguintes. Com o objetivo de intensificar o tratamento inicial, tem sido cada vez mais utilizada a administração de metilprednisolona sob forma de pulso endovenoso (1g/dia durante três a cinco dias).

Apesar da nítida melhora nas taxas de sobrevida com os corticosteróides, muitos autores acreditam que estas drogas apenas induzem a remissão parcial da vasculite ativa, tornando os pacientes suscetíveis às recidivas da doença, e às complicações da corticoterapia prolongada.

O uso de drogas citostáticas, em associação aos corticosteróides, constitui, atualmente, o melhor esquema terapêutico para as vasculites sistêmicas com envolvimento renal. Com este tipo de associação a taxa de sobrevida em cinco anos aumenta para 70 a 80%¹⁴. Dentre os agentes citostáticos, a ciclofosfamida (na dose de 2 a 3mg/kg/dia VO) parece ser o mais eficaz na indução de remissão da vasculite ativa, além de possibilitar a redução da dose do corticosteroide. Habitualmente, a ciclofosfamida deve ser mantida por um período de 6 a 12 meses, contados a partir do momento em que se obteve a remissão clínica da vasculite. Se ocorrer intolerância à ciclofosfamida, poderá ser utilizada a azatioprina (na dose de 2mg/kg/dia) ou o clorambucil (0,15mg/kg/dia). Não existem, entretanto, estudos controlados sobre a eficácia destas drogas, quando comparadas à ciclofosfamida.

Recentemente, tem sido proposto o uso de ciclofosfamida endovenosa intermitente (1g/m² de superfície corporal) em doses mensais, tal como vem sendo utilizada na nefrite lúpica com alto risco de cronificação³. Este esquema, aparentemente, poderia evitar os efeitos tóxicos do uso prolongado de ciclofosfamida, especialmente no que se refere à depressão de medula óssea e à cistite hemorrágica.

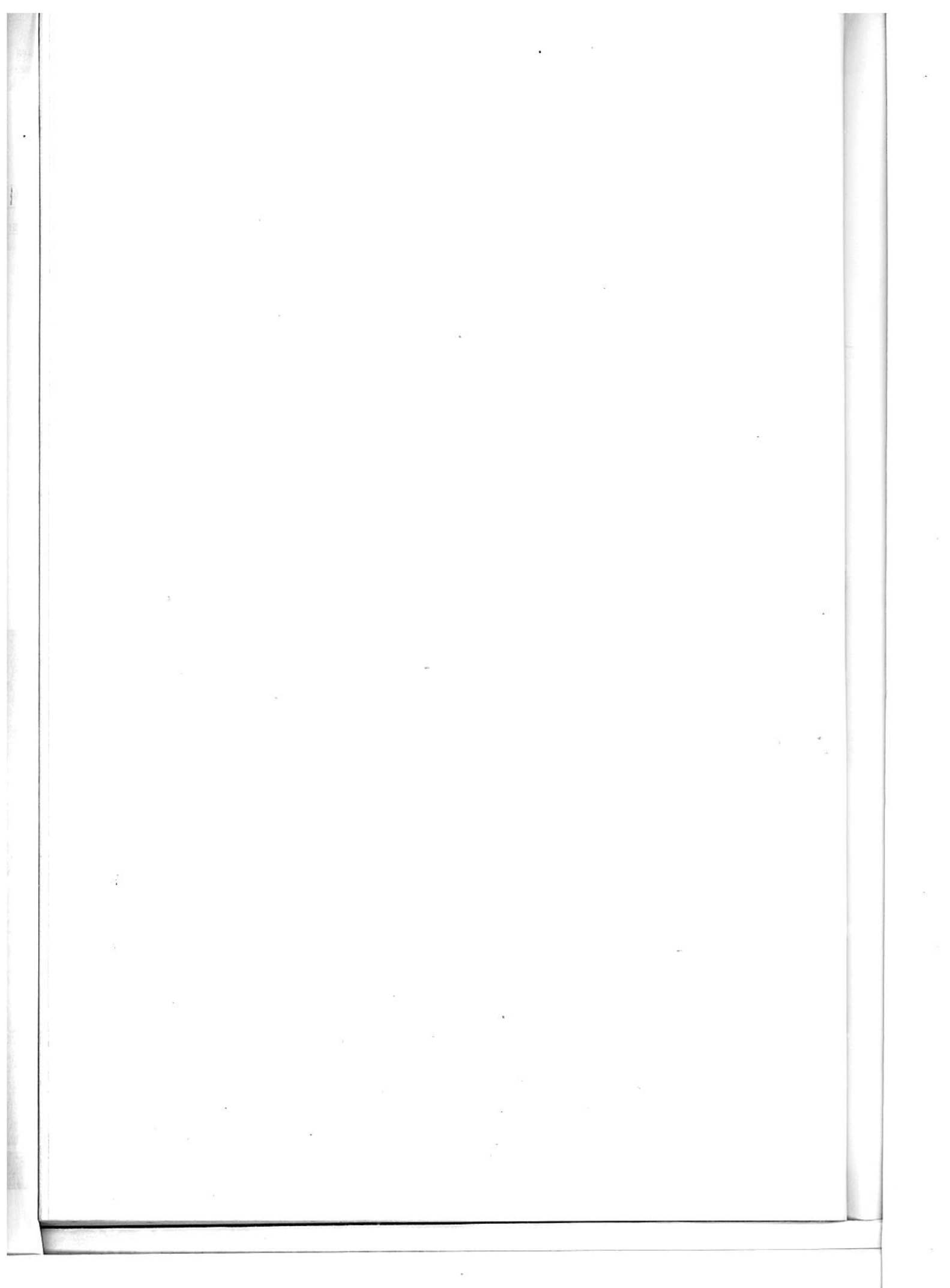
Outra forma alternativa de tratamento inclui a plasmaferese, combinada à ciclofosfamida e à prednisona, particularmente nos casos de evolução fulminante e resistentes aos esquemas convencionais.

As medidas gerais de suporte hemodinâmico, respiratório, renal e nutricional constituem a base principal do sucesso terapêutico dos pacientes com vasculites sistêmicas. Com o apoio de equipes multidisciplinares e dos centros de terapia intensiva, as complicações poderão ser mais bem controladas e os esquemas imunossupressores poderão ser aplicados em condições mais seguras.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADU, D.; HOWIE, A. J.; SCOTT, D. G. J.; BACON, P. A.; MCGONIGLE, R. J. S. & MICHAEL, J. — Polyarteritis and the kidney. *Q. J. Med.*, 62:221-237, 1987.
2. ALARCÓN-SEGOVIA, D. — The necrotizing vasculitides. A new pathogenic classification. *Med. Clin. North Am.*, 61:241-260, 1977.
3. AUSTIN, H. A.; KLIPPEL, J. H.; BALOW, J. E.; le RICHE, N. G.; STEINBERG, A. D.; PLOTZ, P. H. & DECKER, J. L. — Therapy of lupus nephritis: controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N. Engl. J. Med.*, 314:614-619, 1986.
4. BALDWIN 3d., W. M.; CLAAS, F. H.; van ES, L. A. & van ROOD, J. J. — Distribution of endothelial-monocyte and HLA antigens on renal vascular endothelium. *Transplant. Proc.*, 13:103-107, 1981.
5. BALOW, J. E. — Nephrology forum: renal vasculitis. *Kidney Int.*, 27:954-964, 1985.
6. COCHRANE, C. G. & KOFFLER, D. — Immune complex disease in experimental animals and man. *Adv. Immunol.*, 16:185-264, 1973.
7. COHEN, R. D.; CONN, D. L. & ILSTRUP, D. M. — Clinical features, prognosis, and response to treatment in polyarteritis. *Mayo Clin. Proc.*, 55:146-155, 1980.
8. CROKER, B. P.; LEE, T. & GUNNELLS, J. C. — Clinical and pathologic features of polyarteritis nodosa and its renal-limited variant: primary crescentic and necrotizing glomerulonephritis. *Hum Pathol.*, 18:38-44, 1987.
9. DAHLBERG, P. J.; LOCKHART, J. M. & OVERHOLT, E. L. — Diagnostic studies in systemic necrotizing vasculitis. *Arch. Intern. Med.*, 149:161-165, 1989.
10. DAVSON, J.; BALL, J. & PLATT, R. — The kidney in periarteritis nodosa. *Q. J. Med.*, 17:175-202, 1948.
11. FALK, R. J.; TERREL, R. S.; CHARLES, L. A. & JENNETTE, J. C. — Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals "in vitro". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87:4115-4119, 1990.
12. FALK, R. J. — Nephrology forum: ANCA-associated renal disease. *Kidney Int.*, 38:998-1010, 1990.
13. FAUCI, A. S.; HAYNES, B. F. & KATZ, P. — The spectrum of vasculitis. Clinical, pathologic, immunologic, and therapeutic considerations. *Ann. Intern. Med.*, 89:660-676, 1978.
14. FAUCI, A. S.; DOPPMAN, J. L. & WOLFF, S. M. — Cyclophosphamide-induced remissions in advanced polyarteritis nodosa. *Am. J. Med.*, 64:890-894, 1978.

15. HEPTINSTALL, R. H. — *Pathology of the Kidney*. 3rd ed., Boston, Little, Brown, 1983, vol. 2, p. 793-838.
16. JENNETTE, J. C. & FALK, R. J. — Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N. Engl. J. Med.*, 319:1417, 1988.
17. JENNETTE, J. C.; TERREL, R. S.; CHARLES, L. A. & FALK, R. J. — Evidence for the pathogenetic potential of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA). *Kidney Int.*, 37:441, 1990 (abstract).
18. KUSSMAUL, A. & MAIER, K. — Über eine bisher nicht beschriebene eigenthümliche Arterienerkrankung, die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellähmung einhergeht. *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, 1:484-517, 1866.
19. LAI, K. N.; JAYNE, D. R. W.; BROWNLEE, A. & LOCKWOOD, C. M. — The specificity of anti-neutrophil cytoplasm autoantibodies in systemic vasculitides. *Clin. Exp. Immunol.*, 82:233-237, 1990.
20. LEIB, E. S.; RESTIVO, C. & PAULUS, H. E. — Immunosuppressive and corticosteroid therapy of polyarteritis nodosa. *Am. J. Med.*, 67:941-947, 1979.
21. LEIB, E. S.; HIBRAWI, H.; CHIA, D.; BLAKER, R. G. & BARNETT, E. V. — Correlation of disease activity in systemic necrotizing vasculitis with immune complexes. *J. Rheumatol.*, 8:258-265, 1981.
22. LEAVITT, R. Y. & FAUCI, A. S. — Polyangiitis overlap syndrome: classification and prospective clinical experience. *Am. J. Med.*, 81:79-85, 1986.
23. LEUNG, D. Y. M.; COLLINS, T.; LAPIERRE, L. A.; GEHA, R. S. & POBER, J. S. — IgM antibodies present in the acute phase of Kawasaki syndrome lyse cultured vascular endothelial cells stimulated by gamma interferon. *J. Clin. Invest.*, 77:1428-1435, 1986.
24. MANNIK, M. — Experimental models for immune complex-mediated vascular inflammation. *Acta Med. Scand.*, 715(Suppl.):145-155, 1987.
25. MUSTONEN, J.; SOPPI, E.; PASTERNAK, A. & HÄLSTRÖM, O. — Clinical significance of autoantibodies against neutrophil cytoplasmic components in patients with renal disease. *Am. J. Nephrol.*, 10:482-488, 1990.
26. NOŁASCO, F. E.; CAMERON, J. S.; HARTLEY, B.; COELHO, A.; HILDRETH, G. & REUBEN, R. — Intraglomerular T cells and monocytes in nephritis: study with monoclonal antibodies. *Kidney Int.*, 31:1160-1166, 1987.
27. POBER, J. S.; COLLINS, T.; GIMBRONE Jr., M. A.; COTRAN, R. S.; KRENSKY, A. M.; BURAKOFF, S. J. & REISS, C. S. — Lymphocytes recognize human vascular endothelial and dermal fibroblast Ia antigens induced by recombinant immune interferon. *Nature*, 305:726-729, 1983.
28. RONCO, P.; VERRON, P.; MIGNON, F.; KOURILSKY, O.; VANHILLE, P.; 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.*, 52:212-223, 1983.
29. SANCHEZ, N. P.; van HALE, H. M. & SU, W. P. D. — Clinical and histopathologic spectrum of necrotizing vasculitis: report of findings in 101 cases. *Arch. Dermatol.*, 121:220-224, 1985.
30. SAVAGE, C. O. S.; WINEARLS, C. G.; EVANS, D. J.; REES, A. J. & LOCKWOOD, C. M. — Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. *Q. J. Med.*, 56:467-483, 1985.
31. SERGENT, J. S.; LOCKSHIN, M. D.; CHRISTIAN, C. L. & GOCKE, D. J. — Vasculitis with hepatitis B antigenemia: long term observations in nine patients. *Medicine*, 55:1-18, 1976.
32. SERRA, A. & CAMERON, J. S. — Clinical and pathologic aspects of renal vasculitis. *Semin. Nephrol.*, 5:15-33, 1985.
33. TRAVERS, R. L.; ALLISON, D. J.; BRETTLE, R. P. & HUGHES, G. R. — Polyarteritis nodosa: a clinical and angiographic analysis of 17 cases. *Semin. Arthritis Rheum.*, 8:184-199, 1979.
34. WEES, S. J.; SUNWOO, I. N. & OH, S. J. — Sural nerve biopsy in systemic necrotizing vasculitis. *Am. J. Med.*, 71:525-532, 1981.
35. WILKOWSKI, M. J.; VELOSA, J. A.; HOLLEY, K.; OFFORD, K. P.; CHU, C.-P.; TORRES, V. E.; MCCARTHY, J. T.; DONADIO Jr., J. V. & WAGONER, R. D. — Risk factors in idiopathic renal vasculitis and glomerulonephritis. *Kidney Int.*, 36:1133-1141, 1989.



INFORMÁTICA EM NEFROLOGIA

Daniel Sigulem
Meide Silva Anção
Monica Parente Ramos
Nilce Manfredi Simões
Sergio Antonio Draibe



INTRODUÇÃO

Neste capítulo será abordado, sob vários aspectos, o impacto da Informática em Nefrologia. Serão discutidas a utilização das Bases de Dados e sua importância, a incorporação de novas técnicas educacionais baseadas na interação do aluno com o computador, a introdução dos Sistemas de Apoio à Decisão para auxiliar o profissional nefrologista em sua tarefa de tomar decisões e, finalmente, uma breve discussão acerca de avanços tecnológicos mais sofisticados na evolução da Nefrologia.

Fruto dos imensos investimentos aplicados em ciência pelos países civilizados, presenciemos hoje um grande desenvolvimento tecnológico. A ciência da computação, por exemplo, tem acompanhado este desenvolvimento através da produção de ferramentas cuidadosamente elaboradas, porém de simples manuseio, colocando assim, ao usuário final, imensos recursos de processamento aos mais diferentes conjuntos de informações.

No campo da saúde, a participação da computação pode ser vista tanto nos Sistemas de Informação Hospitalar (SIH) realizando o processamento de dados em contabilidade, controle de medicamentos em farmácia, folha de pagamento, controle de fluxos de pacientes; etc., quanto ocupada das informações clínicas relativas ao paciente, inclusive da monitorização de seus sinais vitais.

Migrando dos complexos computadores das primeiras gerações, que ocupavam grandes espaços e possuíam milhares de componentes eletrônicos, bem como exigiam equipes de pro-

fissionais altamente especializadas, tanto no conhecimento do equipamento quanto no entendimento de suas complicadas linguagens, atingimos nos dias de hoje a situação, ainda não ideal, porém, bastante satisfatória, na qual um profissional de qualquer área possa beneficiar, através do uso de computadores, as suas próprias atividades²³. Da mesma forma que se dirige um automóvel, sem a necessidade de conhecer os princípios da ignição eletrônica ou da carburação, pode-se hoje utilizar o computador sem a necessidade da compreensão do seu funcionamento.

A prática médica, atividade que depende fundamentalmente de constante processamento de informações, tem sofrido alterações surpreendentes sob o impacto dessa nova tecnologia. Assim, quer seja no processo de diagnóstico quer seja na pesquisa básica ou clínica, o trabalho do profissional médico tem sido constantemente moldado, sob ação direta ou indireta da informática.

BASES DE DADOS

Por Bases de Dados entende-se o armazenamento de forma organizada e estruturada de quaisquer conjuntos de informações tais como textos, dados numéricos ou imagens.

Com os programas denominados gerenciadores de bancos de dados estas informações, quando em meio eletrônico, tornam-se rapidamente acessíveis às mais diferentes formas de pesquisas, bem como às ferramentas de análise estatística.

Com a incorporação desta metodologia, o profissional médico passou a ter acesso instantâneo aos seus mais diferentes cadastros, podendo manipular desde informações pertinentes aos seus clientes tais como história clínica, diagnósticos, resultados de exames, até bases de dados de doenças, de medicamentos e suas doses, etc.

O nefrologista é um profissional voltado essencialmente para o cuidado de pacientes portadores de doenças crônicas — que ocupam um papel cada vez mais importante na prática da Medicina. Estas doenças requerem supervisão médica por longos períodos de tempo, durante os quais uma multiplicidade de novos eventos ocorrem. Assim, como exemplo: no primeiro ano após um transplante renal bem-sucedido, sabemos que o paciente, enquanto internado, é visto pelo nefrologista de 15 a 30 vezes e, após a alta, acima de 75 vezes.

Fruto deste contato médico-paciente são gerados cerca de 9.000 itens de informações ou dados médicos no primeiro ano pós-transplante; no entanto, se ocorrerem complicações sérias em qualquer momento do acompanhamento, o volume de informações importantes pode ser muito maior.

Um paciente renal crônico submetido a tratamento hemodialítico, por exemplo, gera conjuntos de novas informações ou dados em cerca de 150 ocasiões por ano. No mínimo 50 itens de informações individuais são gerados em cada uma dessas ocasiões, resultando em uma base de dados com mais de 7.500 itens por ano¹⁹.

O uso do computador, como ferramenta de apoio à prática nefrológica, é no mínimo indispensável e inevitável para o adequado gerenciamento de tal volume de informações.

Um dos exemplos da utilização de bancos de dados de maior relevância em Nefrologia é o seguimento de pacientes renais crônicos submetidos aos programas dialíticos e ao transplante renal. Trata-se aqui de armazenar um número enorme de informações, não mais apenas de um indivíduo e sim de uma população de pacientes que devem ser estudados epidemiologicamente, sob os aspectos de morbidade e mortalidade.

Assim, com a utilização de programas que armazenam eventos tais como hospitalizações no ano, número de dias de internação, ocorrências de infecções tais como a hepatite, infecções pelo HIV ou mesmo óbito, determinam-se tanto a eficiência da conduta empregada quanto a probabilidade de um indivíduo continuar vivo após um determinado tempo de tratamento.

Esta análise estatística de dados é feita sob a forma de curvas de sobrevida ou atuariais necessitando das informações de cada indivíduo

participante e das datas dos eventos que estão sendo seguidos.

Há mais de duas décadas, a Associação Européia de Diálise e Transplante (EDTA-ERA)²⁵ vem oferecendo à comunidade nefrológica os resultados de estudos longitudinais de morbidade e mortalidade em pacientes renais crônicos. Nos Estados Unidos da América do Norte, apenas programas regionais de seguimento destes pacientes têm sido publicados⁸.

No Brasil, a Sociedade Brasileira de Nefrologia publicava periodicamente dados epidemiológicos esparsos sobre pacientes renais crônicos em tratamento. Estes eram, entretanto, insuficientes para se avaliar a eficiência do tratamento nefrológico em nosso meio.

Mais recentemente, em 1987, foi criado o Sistema Integrado de Assistência ao Renal Crônico e Transplante Renal (SIRC-TRANS)*, órgão interministerial (MPAS e MEC), coordenador dos procedimentos ditos de alto custo no INAMPS, cabendo-lhe a responsabilidade de propor normas e controles para os procedimentos dialíticos e transplante renal.

Nesta ocasião, foi criada a Secretaria do SIRC-TRANS, que organizou, de modo pioneiro em nosso meio, um seguimento longitudinal epidemiológico de pacientes transplantados. Esta secretaria foi organizada de modo a produzir, através do computador, registros e análises de dados epidemiológicos. Assim, foi desenvolvido um programa de curvas atuariais e um sistema de emissão de relatórios globais⁹.

Em síntese, em 49 centros de transplantes brasileiros, 1.346 pacientes foram transplantados no período compreendido entre 1/10/87 e 31/12/89. Cerca de 70% desses transplantes foram realizados com doadores vivos. A análise sumária destas informações tornam patente a necessidade de implementar o transplante de cadáver em nosso meio.

Mais importantes que os dados epidemiológicos estáticos são as informações atuariais de probabilidade de sobrevida do paciente e do enxerto que, após 26 meses do transplante, são respectivamente de 88 e 77%, quando se utilizam doadores vivos e, de 81 e 58%, quando se utilizam rins de cadáveres (Figs. 22.1 e 22.2).

Curvas atuariais de probabilidade de sobrevida do paciente e do enxerto podem ser feitas a cada momento de acesso ao banco de dados do paciente.

A rapidez com que se obtêm essas informações seria inimaginável há alguns anos. É notório que para grandes populações os estudos atua-

* Apoio: Instituto Paulista de Pesquisas em Nefrologia e Hipertensão — IPEPENHI.

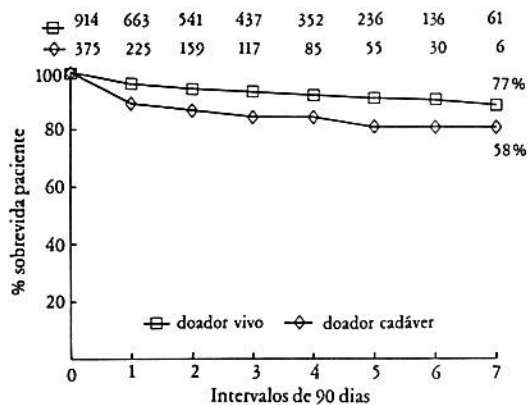


Figura 22.1 — Sobrevivência atuarial de pacientes, 26 meses após transplante renal, para doadores vivos e cadáveres. Os números acima das curvas indicam o número de pacientes em seguimento no início de cada intervalo.

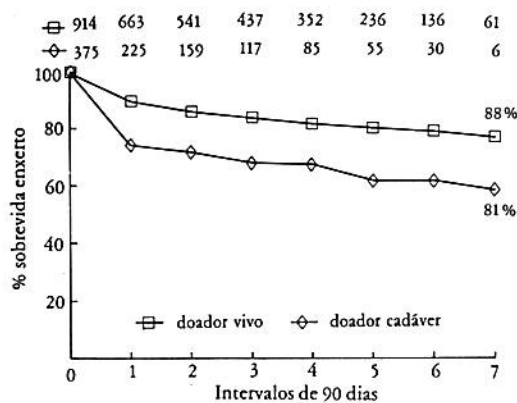


Figura 22.2 — Probabilidade de enxerto renal funcional, após 26 meses de transplante renal, com doador vivo ou doador cadáver. Os números acima das curvas indicam o número de pacientes em seguimento no início de cada intervalo.

riais somente são possíveis com a utilização do computador. Com este arsenal de informática, cada centro de transplante renal poderá obter os seus resultados atuariais ao longo dos anos, constituindo esta análise um sistema de contínua monitorização da eficiência do centro.

Dos sistemas de gerenciamento de bases de dados aplicados à Nefrologia em nosso meio, destacamos, entre outros, aqueles apresentados no XVI Congresso Brasileiro de Nefrologia (1988):

- O sistema Labnefro*, desenvolvido no Centro de Informática em Saúde e na Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina, tem o objetivo de racionalizar um laboratório de Nefrologia, controlando o fluxo de informações geradas por pacientes e exames e mantendo os dados disponíveis para levantamentos estatísticos²⁰.
- Desenvolvimento pelas mesmas instituições já mencionadas, o Sistema de Controle de Alta de Enfermaria permite o cadastramento das fichas de alta hospitalar, onde são informados dados pessoais, data de internação, alta e destino dos pacientes, dados clínicos associados à internação e seus respectivos diagnósticos*. Estas informações podem ser recuperadas posteriormente para cotejamento com outras variáveis pertencentes ao Banco de Dados, permitindo a estatística de, por exemplo, diagnósticos mais frequentes, tempo de internação, número de biopsias realizadas e seus resultados¹⁰ (Figs. 22.3 e 22.4).

* Apoio: Instituto Paulista de Pesquisas em Nefrologia e Hipertensão — IPEPENHI.

- O CAPdata, desenvolvido na Clínica de Doenças Renais do Rio de Janeiro, é um “software” para controle e avaliação clínica de Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua — CAPD. O sistema é composto por módulos de entrada de dados, emissão de relatórios e análises das informações sobre os pacientes em programa de CAPD³.

- Do grupo anterior, podemos citar o sistema denominado SIM-HD ou Sistema de Informações Médicas para Hemodiálise por Computador. O sistema enfoca todas as etapas de acompanhamento clínico do paciente em programa de hemodiálise crônica, incluindo a emissão de relatórios mensais para a administração de uma unidade de diálise¹.

Mais ainda, existem na área de Nefrologia algumas Bases de Dados, desenvolvidas em nosso meio, para o gerenciamento de ambulatórios e clínicas, alguns simples cadastros, bem como voltadas para a pesquisa clínica. Podemos citar a Base de Dados de Hipertensão Arterial e de Litíase, implantadas, respectivamente, nos ambulatórios de Hipertensão e Calculose da Escola Paulista de Medicina (SP); a Base de Dados denominada Interior Transplante, desenvolvida na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; a Base de Dados Nacional em CAPD*, coordenada pela Unidade de Diálise do Hospital Evangélico de Sorocaba, além do Cadastro Nacional dos Nefrologistas, membros da Sociedade Brasileira de Nefrologia, desenvolvida pela Comissão de Informática da Sociedade Brasileira de Nefrologia.

* Desenvolvida pela Travenol-Baxter.

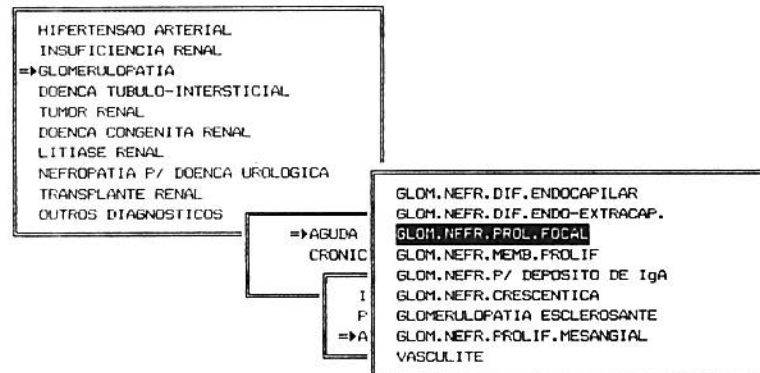


Figura 22.3 — Tela reproduzida do Sistema de Controle de Alta de Enfermaria, mostrando a escolha seqüencial de um diagnóstico nefrológico.

11 - Posicione <ENTER> - Escolha ESPACO - Encerra

Disciplina de Nefrologia, Propedêutica e Centro de Informática em Saúde - EFM
Estatística Mensal - CONTROLE DE ALTA DA ENFERMARIA -

ESTATISTICA MENSAL DE DEZEMBRO/1988

Número de leitos/dia	775
Número de pacientes/dia	678
Número de Altas	67
Porcentagem de Ocupação	87.5 %
Tempo médio de permanência ...	10.1 dias
Número de óbitos	3

Figura 22.4 — Tela reproduzida do Sistema de Controle de Alta de Enfermaria, mostrando um relatório de ocupação mensal de uma enfermaria de nefrologia.

Deseja imprimir o relatório da Estatística Mensal ? (S/N) : █

O Sistema Hipertensão* tem capacidade para o processamento das informações pertinentes a cada visita do paciente, além da emissão de relatórios que reproduzem as consultas sob a forma de textos livres. Atualmente, esta base de dados contém armazenadas as informações de 2.828 consultas referentes a 784 pacientes²².

A Base de Dados de Litíase* permite o armazenamento de 118 dados por consulta e o cruzamento das diversas informações dos pacientes constantes na base de dados, de forma eficiente, rápida e precisa¹⁸.

Na área de aquisição e processamento de sinais, acoplados a uma base de dados, podemos citar o Sistema de Aquisição Automática de Pressão Arterial, desenvolvido no Centro de Informática em Saúde e Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina**. Este sis-

tema tem a finalidade de medir automaticamente a pressão arterial em grandes populações de indivíduos, identificando os hipertensos, classificando os seus diagnósticos e encaminhando-os para subsequente tratamento.

EDUCAÇÃO

Não só o manuseio direto das informações de pacientes nefropatas — quer sejam individuais, quer sejam coletivas — está sob o impacto da informática. Duas são as áreas nas quais o computador vem, em especial, revolucionar a atividade do médico: na educação e na tomada de decisão.

Por recomendação, em 1985, da Associação Americana de Escolas Médicas, recursos computacionais devem ser incorporados ao currículo da Escola Médica para melhorar a capacidade de aprendizado do estudante e a reciclagem do profissional médico, diante da explosão crescente de informações da área⁵.

* Apoio: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico — CNPq e IPEPENHI.

** Apoio: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo — FAPESP e Dixtal Tecnologia Indústria e Comércio Ltda.

O aprendizado médico envolve habitualmente longos períodos de estudo, memorização de grandes volumes de informações, além da realização de diagnósticos diferenciais e condutas terapêuticas à beira do leito.

Algumas das atividades tradicionais do ensino podem ser auxiliadas por adequadas técnicas de informatização, criando a expectativa de que um computador, devidamente equipado para reter grandes volumes de informações e programado para a tomada de condutas, possa liberar o estudante de Medicina e o médico para uma maior dedicação às tarefas nas quais o elemento humano é indispensável, tais como o manuseio dos aspectos emocionais e o exercício do "bom senso" na prática clínica².

O uso do computador tem otimizado a velocidade de aprendizado e a capacidade de sedimentação de novos conhecimentos em diversas áreas da Medicina, levando a evidências de que o uso da simulação ou dos sistemas de apoio à decisão possa melhorar a "performance" do médico à beira do leito⁶.

Como principais vantagens do uso dos computadores no ensino da Medicina, podemos citar:

- Por ser o ensino feito sem a presença do professor, deixam de existir as limitações de tempo. O computador será utilizado interativamente na conveniência do aluno e não do instrutor.
- O aluno está livre para aprender a tomar decisões sem que haja a preocupação de causar danos em pacientes reais.
- O uso do paciente simulado remove as limitações de tempo e lugar. O aluno poderá ter contato não só com as doenças comuns, mas também com aquelas mais raras ou in-existentes na localidade em que ele se encontra.
- A simulação permite que o estudante acompanhe a evolução temporal do paciente e da doença. Atualmente, por problemas atribuídos aos custos, os pacientes permanecem pouco tempo e retornam cada vez menos aos hospitais, causando interrupções no aprendizado do seguimento do paciente e sua doença.
- Através da simulação, torna-se possível a exposição do aluno a casos clínicos muito simples que podem ir evoluindo para situações mais complexas de acordo com o seu desempenho.
- O processo de decisão passa a ser confidencial. As críticas, o "feedback" e a análise do desempenho dos alunos são feitos de forma interativa e privada.

— O estudante pode ser avaliado através da realização de testes padronizados, bem como, por si só, comparar seu desempenho verificando os resultados médios de uma mesma população.

Existe uma série de programas que ensinam o estudante de medicina ou atualizam o profissional médico, de uma forma impactante, desenvolvidos para várias áreas da Medicina. Estes programas, geralmente, põem à disposição do usuário livros eletrônicos com capacidades dinâmicas de simulações de eventos fisiológicos e de casos clínicos, de uma forma interativa, permitindo que o estudante aprenda a diagnosticar, tratar, curar ou matar o paciente no computador e aprender através dos seus acertos e erros.

Recursos auditivos, gráficos e de exposição de textos são amplamente utilizados. O processo é tão eficiente que vários especialistas em educação médica acreditam, que nos próximos anos, toda a formação que independa da prática será feita com o auxílio do computador, levando o estudante de Medicina ao paciente com maior preparo e com possibilidade de oferecer melhor atendimento⁶.

Além disso, a conexão de microcomputadores com dispositivos semelhantes aos chamados toca-discos a laser, os CD-ROMs (Compact Disk — Read Only Memory), os WORMs (Write-Once Read-Many) ou os Vídeo-Discos, coloca na mesa deste mesmo profissional a capacidade de leitura e/ou armazenamento de informações, na forma de textos, imagens e sons, da ordem de "gigabytes". Um disco de CD-ROM, como por exemplo o desenvolvido pela BIREME (Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde — OPAS — OMS)¹⁵, coloca diante do médico, em sua mesa de trabalho, cerca de 1.000 livros de 200 folhas contidos em um minúsculo disco-laser; um Vídeo-Disco, por outro lado, é capaz de armazenar cerca de 108.000 imagens do tipo radiográfico ou outras.

Outro aspecto importante refere-se à interação do médico com o computador. Rapidamente, o uso do teclado, que é uma interface pouco natural ao médico, está sendo abandonado. Com a utilização de telas denominadas "touch-screens" (sensíveis à dígito-pressão), o médico, a partir de simples toques na tela do computador, é capaz de selecionar as mais diferentes opções de tarefas. Mais ainda, o acoplamento de placas de vocalização ao computador, que permitirá a execução de diferentes comandos sob ordens verbais, tornará essa interação muito mais natural.

Dos sistemas do tipo CAI ("Computer-Aided Instruction") aplicados à Nefrologia, vamos destacar o programa de Hipertensão e o programa de Emergências Hipertensivas desenvolvidos por Barnett e cols. no Massachusetts General Hospital⁷. Ambos contêm informações textuais, que começam em tópicos bastante básicos e se estendem até a tomada de decisão em casos graves de hipertensão.

Também na área de hipertensão, a Cardinal Health Systems Inc.²⁴ desenvolveu um agradável programa de educação, utilizando recursos mais sofisticados de programação, que acoplam textos, gráficos e sons. Durante as 6 horas de treinamento, que podem ser particionadas de acordo com a disponibilidade do aluno, são abordados os tópicos de fisiopatologia, farmacologia, diagnóstico e tratamento do hipertenso.

Além disso, o programa é acompanhado de algumas ferramentas de apoio tais como: análise de dieta, cálculo de risco de doença cardiovascular e prescrição de drogas para o tratamento da hipertensão.

Desenvolvido em nosso meio, o Programa de Educação em Glomerulonefrites* também utiliza recursos de exposição de textos e imagens, abrangendo o tópico Glomerulonefrites em um tempo correspondente a 6 horas de ensino².

O aluno, através de menus amigáveis, tem a oportunidade de receber instruções sobre anatomia, histologia e fisiologia renal (Fig. 22.5).

Em fisiopatologia, o aluno entra em contato com simulações de modelos experimentais de nefrites. Além disso, recebe noções sobre o quadro clínico e a evolução das Síndromes Nefríticas e Nefróticas primárias e secundárias.

* Apoio: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico — CNPq e IPEPENHI.

Ao final, o aluno é submetido a um teste de múltipla escolha, que não só serve como ferramenta de avaliação, mas também como reforço ao conhecimento exposto, através da confirmação das perguntas respondidas de forma correta e da correção daquelas respondidas erradamente ou de forma incompleta. Os alunos recebem uma avaliação que poderá ser comparada com as médias produzidas por outros alunos (Fig. 22.6).

Uma das grandes dificuldades no desenvolvimento e aplicação dos programas de ensino da Medicina através do computador reside em vencer a resistência dos instrutores — detentores do conhecimento — habituados às formas clássicas do ensino da Medicina, em aceitarem as modificações tecnológicas, migrando o seu envolvimento para os livros eletrônicos que somam som, texto e imagem e, também, para o uso da telemática que permite o acesso direto às fontes bibliográficas distantes.

O desenvolvimento destes programas é custoso e demanda a dedicação de profissionais de várias áreas do conhecimento. No entanto, uma vez pronto, o produto final é um "disquete", portador de conhecimento altamente qualificado e restrito a centros de excelência, porém, agora facilmente disseminável, quer seja pela rápida reprodução e distribuição destes disquetes, quer seja pelo acesso a este conhecimento, a distância, por meios da telemática.

APOIO À DECISÃO

A explosão de conhecimento verificada nos últimos anos, na área da saúde, através das novas descobertas quer no campo das ciências básicas da saúde, quer no da própria prática clínica, tem

GLOMERULONEFRITE DIFUSA AGUDA



microscopia eletrônica:

- célula epitelial aumentada
- depósitos elétrons-densos em região subepitelial
- leucócitos polimorfonucleares na luz capilar
- célula endotelial aumentada
- proliferação de células mesangiais
- presença de eritrócitos e de depósitos protéicos no espaço de Bowman

Figura 22.5 — Tela reproduzida do Programa de Educação em Glomerulonefrites, abordando alterações vistas na microscopia eletrônica.

CENTRO DE INFORMATICA EM SAUDE / ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA PROGRAMA DE EDUCACAO EM GLOMERULONEFRITES - Versão 1.0 Disciplina de Nefrologia e Propedêutica Médica																					
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Estatística Global</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nº Total de Usuários</td> <td>:21</td> </tr> <tr> <td>Nº Total de Consultas</td> <td>:62</td> </tr> <tr> <td>Nº Total de Avaliações</td> <td>:13</td> </tr> <tr> <td>Tempo Total de Uso</td> <td>:111 horas</td> </tr> </tbody> </table>	Estatística Global		Nº Total de Usuários	:21	Nº Total de Consultas	:62	Nº Total de Avaliações	:13	Tempo Total de Uso	:111 horas	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Médias dos Usuários</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nº de Consultas</td> <td>:2.95</td> </tr> <tr> <td>Nº de Avaliações</td> <td>:0.62</td> </tr> <tr> <td>Tempo de Uso</td> <td>:107.86 min</td> </tr> <tr> <td>Nota Média</td> <td>:58</td> </tr> </tbody> </table>	Médias dos Usuários		Nº de Consultas	:2.95	Nº de Avaliações	:0.62	Tempo de Uso	:107.86 min	Nota Média	:58
Estatística Global																					
Nº Total de Usuários	:21																				
Nº Total de Consultas	:62																				
Nº Total de Avaliações	:13																				
Tempo Total de Uso	:111 horas																				
Médias dos Usuários																					
Nº de Consultas	:2.95																				
Nº de Avaliações	:0.62																				
Tempo de Uso	:107.86 min																				
Nota Média	:58																				
Tempo Acumulado de Estudo 192 min																					
Estatística do Sistema / Usuário																					
COMANDOS:	Tecla ← para continuar																				

Figura 22.6 — Tela reproduzida do Programa de Educação em Glomerulonefrites, mostrando a Estatística Global do desempenho dos alunos no sistema.

comprometido a habilidade dos profissionais no seu aperfeiçoamento e atualização.

O primeiro volume do Index Medicus — publicado em 1880 — continha cerca de 17.000 citações de 700 periódicos. Em 1986, o volume de um único mês continha cerca de 21.000 citações de mais de 3.000 revistas e publicações²⁶. Este tem sido o principal impulso para o uso das técnicas da informática, e em especial dos recursos computacionais da Inteligência Artificial, na produção de ferramentas de auxílio, disponíveis ao médico à beira do leito, que são os chamados “sistemas de Apoio à Decisão”.

Por ser a Medicina uma área de diagnóstico que envolve conhecimento altamente especializado e de difícil transmissão; por estar relacionada na maioria das vezes com risco de vida a pacientes; por necessitar da realização de exames caros e algumas vezes impraticáveis em localidades distantes; por não ser uma ciência exata; e, finalmente, por necessitar da experiência passada de especialistas, discute-se, há vários anos, que a tomada de decisão médica poderia ser auxiliada e, até mesmo, altamente beneficiada com a utilização dos sistemas computadorizados de apoio à decisão.

Atualmente, afirma-se que os Sistemas de Apoio à Decisão, que incorporam em seu cerne o comportamento de especialistas em áreas específicas da Medicina, permitem ao médico não especialista tomadas de decisões mais eficientes quanto ao diagnóstico e tratamento de seus pacientes².

Estes sistemas são interativos e desenvolvidos de forma a proporcionarem suporte — e não para substituírem — aos médicos, complementando as suas habilidades naturais de fazerem julgamentos, com a memória, confiabilidade e capacidade de processamento dos computadores.

Os programas desenvolvidos na computação tradicional, que exigem a definição de algoritmos bastante rígidos para o tratamento de informações, são pouco aplicáveis à Medicina, que tem como imposição básica a maleabilidade na manipulação de dados muitas vezes imprecisos. A introdução dos recursos de Inteligência Artificial no desenvolvimento dos Sistemas de Apoio à Decisão em Medicina proporcionou subsídios para a solução desta situação.

Em Nefrologia podemos citar o sistema de apoio à tomada de decisão denominado ABEL¹⁶, que contém armazenado o conhecimento a respeito das principais doenças acompanhadas de desequilíbrios hidroeletrólíticos e acidobásicos. Este conhecimento está representado no sistema através de um modelo que explicita relações de causa e efeito — modelo causal.

Com uso de diferente metodologia computacional, foi produzido, no Departamento de Informática da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, um Sistema Especialista — como também são chamados os Sistemas de Apoio à Decisão — capaz de avaliar as condições de pacientes para a realização de um estudo hemodinâmico. Este sistema analisa não apenas o risco envolvido, de acordo com as características físicas e psicológicas do paciente, como também a necessidade e a emergência na realização dos exames¹¹.

Estes sistemas são extremamente úteis aos médicos não especialistas que, através de uma simples consulta a um programa de computador, podem tomar a mesma decisão que o especialista — ou os especialistas —, que forneceram conhecimento ao sistema, tomariam numa situação idêntica.

Podemos citar, ainda em nosso meio e na área nefrológica, um sistema de classificação

de doenças hipertensivas*, que está sendo desenvolvido no Centro de Informática em Saúde da Escola Paulista de Medicina em colaboração com o Departamento de Fisiologia e Bioquímica da UNICAMP e o Departamento de Informática da Universidade de Turim (Itália).

O conhecimento sobre a hipertensão arterial, seus sinais, sintomas e os exames de laboratório utilizados na elaboração diagnóstica foi fornecido por especialistas da Escola Paulista de Medicina, através da utilização de técnicas — também estudadas na área de Inteligência Artificial — capazes de extrair não o conhecimento livresco dos especialistas, mas sim o seu processo de raciocínio e a sua forma de conduzir uma pesquisa diagnóstica¹².

Com este sistema, a partir de algumas informações iniciais sobre o paciente, é possível que se determinem quais os diagnósticos de hipertensão mais prováveis àquele determinado caso.

Também nesta linha está sendo desenvolvido um sistema de diagnóstico e classificação em Nefrologia**. Este é um trabalho conjunto entre a Disciplina de Nefrologia, o Centro de Informática em Saúde da Escola Paulista de Medicina e o Centro Científico da IBM Brasil¹³.

O principal objetivo deste sistema será a identificação do diagnóstico mais provável a um determinado paciente, entre doenças nefrológicas tais como glomerulonefrites, insuficiências renais agudas e crônicas, calculoses, síndromes tubulointersticiais, entre outras. Neste sistema, o processo de utilização de informações é baseado em uma noção de "custo" — significando desde facilidade na obtenção do exame, risco de vida ao paciente, até o custo financeiro propriamente dito, de um exame sofisticado. O sistema será capaz também de armazenar as informações pertencentes a cada paciente e, de forma semelhante aos especialistas, ir aprendendo e ganhando experiência com cada caso resolvido.

Para que o programa pudesse trabalhar de forma eficiente com a incerteza e com a subjetividade dos dados médicos, foi empregado, em seu desenho, um processo computacional bastante sofisticado baseado em modelos de redes neurais, os quais procuram mimetizar as combinações neurais existentes no cérebro humano.

Como mais uma forma de apoio à prática nefrológica, vamos destacar aqui o Sistema de

Apoio à Decisão em Nutrição*, também realizado pelo Centro de Informática em Saúde da Escola Paulista de Medicina⁴.

Desenvolvido com o objetivo inicial de fazer o acompanhamento nutricional de pacientes renais crônicos, este sistema atualmente, além de fazer os inquéritos nutricionais e as avaliações das necessidades energéticas, é capaz de realizar o cálculo de dietas dos pacientes com a avaliação de até 64 nutrientes (Figs. 22.7 e 22.8).

Um "software" de Apoio à Decisão em Nutrição, semelhante ao mencionado acima e com os mesmos propósitos, foi desenvolvido na Fundação Pró-Renal e implantado na Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná — Hospital Evangélico de Curitiba¹⁴.

Com a utilização de um programa, desenvolvido no Hospital Evangélico em Londrina (PR), capaz de manipular a cinética da uréia, pode-se individualizar o tratamento dialítico, adequando-o às necessidades do paciente e aumentando, desta forma, a sua eficácia.

No Serviço de Farmacologia Clínica da Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, foi desenvolvido um programa para a realização do ajuste da dosagem de drogas em pacientes nefropatas em insuficiência renal e reposição pós-hemodiálise. Estimando o "clearance" da creatinina, o programa calcula o ajuste da dose e os intervalos de sua administração. Para as drogas que apresentam farmacocinética de primeira ordem, calcula a reposição daquelas significativamente dialisadas¹⁷.

Pode-se observar, pelo aqui exposto, que grandes investimentos têm sido aplicados à área de Informática em Nefrologia, resultando, até o momento, na produção de ferramentas de educação, avaliação epidemiológica e sistemas de apoio à prática nefrológica.

TENDÊNCIAS

A progressiva familiarização do nefrologista com a manipulação de bases de dados eletrônicas — contendo informações específicas do paciente, incluindo os exames dependentes de processamento de imagens, ou informações sobre grupos de doenças nefrológicas, com sua análise estatística — o levará a conectá-las em redes locais ou regionais através dos meios da Telemática; e à interconexão de suas informações com aquelas existentes em bibliotecas eletrônicas tais

* Apoio: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico — CNPq e IPEPENHI.

** Apoio: IBM Brasil e IPEPENHI.

* Apoio: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico — CNPq e IPEPENHI.

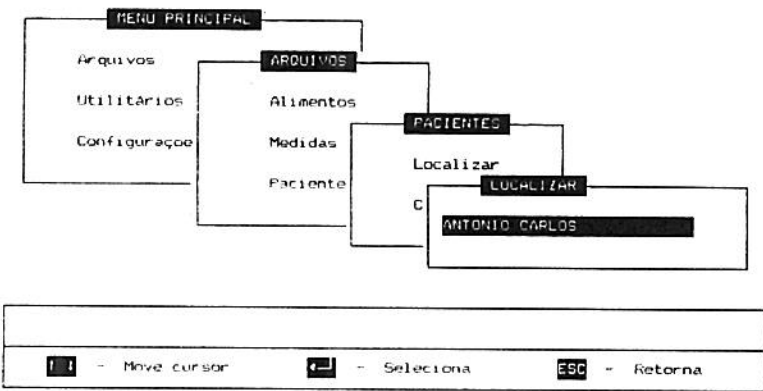


Figura 22.7 — Tela reproduzida do Sistema de Apoio à Decisão em Nutrição, mostrando os menus de opções do sistema.

Cafê da Manhã						Total	
		961 Kc	%	961 Kc	%		
Calorias		961		961			
Protídeos	24 g		9.8	24 g	9.8		
Lípidios	54 g		49.7	54 g	49.7		
Glicídios	99 g		40.5	99 g	40.5		
Prot. AVB	12 g		50.0	12 g	50.0		

Nut	Ref	Tot		
Sódio	1012	1012	mg	
Alimento — mg				
PAO FRANCÊS	500			
MANTEIGA COM SAL	231			
LEITE TIPO B	184			
ABACATE	10			
MAMÃO PAPAIA	6			
CAFÉ INFUSADO	1			

Alimento	Medida	Qtd	(g)
ABACATE	Gramas	100	100
LEITE TIPO B	Copo americano	2.5	375
CAFÉ INFUSADO	Xicara de café	1	60
PAO FRANCÊS	Um paozinho	2	100
MANTEIGA COM SAL	Colher de sopa	2	28
MAMÃO PAPAIA	Fatia média	2	200

DIETA CADASTRADA

← - move o cursor Pg Up/Dw - Move pags
 ESC - Volta a janela de totais dos nutrientes

Figura 22.8 — Tela reproduzida do Sistema de Apoio à Decisão em Nutrição, mostrando a entrada de alimentos.

como a BIREME ou a National Library of Medicine que conterão, entre muitas outras, informações referentes ao mapeamento genético humano tão importantes para os transplantes de órgãos.

Tal explosão de informações escapará ao controle do conhecimento de um único indivíduo devendo ser processada por diferentes sistemas inteligentes, capazes de filtrarem apenas aquelas pertinentes à situação em questão. Mais ainda, estes sistemas inteligentes deverão ser capazes de aprender e elaborar novos conhecimentos a partir de dados preexistentes, criando assim um acervo de informações disponíveis para a tomada de decisão, jamais imaginado anteriormente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABRAHÃO, M. S.; ALVES, F. A.; RUZANY, F. & HOTTTE, M. — SIM-HD — Sistema de informações médicas para hemodiálise por computador. XIV Congresso Brasileiro de Nefrologia, IV Congresso Brasileiro de Enfermagem em Nefrologia, Florianópolis, 1988, p. 36.

2. AKAMINE, N.; PEREIRA, A. B.; PENNA, C. J. M.; COSTA, C. T.; CSILLAG, C.; SIGULEM, D.; MOURA Jr., J. M. A. & ANÇÃO, M. S. — Glomerulonephritis Educational Program. Medical Informatics & Education — International Symposium, Canada, 1989, p. 1214.
3. ALVES, F. R.; ABRAHÃO, M. S.; RUZANY, F. & HOTTTE, M. — CAPData — Um "software" para controle e avaliação clínica de diálise peritoneal ambulatorial contínua — CAPD. XIV Congresso Brasileiro de Nefrologia, IV Congresso Brasileiro de Enfermagem em Nefrologia, Florianópolis, 1988, p. 36.
4. ANÇÃO, M. S.; CUPPARI, L.; DRAIBE, S.; TUDISCO, E. S.; SUSTOVICH, D. R. & AJZEN, H. — Banco de dados relacional (dBase II) em programa computadorizado de avaliação nutricional. *Rev. Soc. Bras. Nutr. Parent.*, 5:18-22, 1985.
5. Association of American Medical Colleges. Physicians for the Twenty-First Century. The GPEP Report, AAMC, One Dupont Circle, N. W., Washington D. C. 20036.
6. BARNETT, G. O.; PIGGINS, J. L.; MOORE, G.; FOSTER, E.; KOZACZKA, J. & SCOTT, J. — Information Technology in a New Curriculum — An Experiment in Medical Education, MEDINFO-86, 1986, 883-886.
7. Eletronic media: hypertensive emergencies, Laboratory of Computer Science, Massachusetts Gene-

- ral Hospital. Harvard Medical School, Baltimore, Williams & Wilkins, 1985.
8. "Goals of End-Stage Renal Disease Data Collection Include Disseminating Findings to Physicians". *Medical News & Perspectives. JAMA*, 260:2778-2779, 1988.
 9. Grupo de Estudo do Sistema Integrado de Assistência ao Renal Crônico e Transplante Renal (SIRC-TRANS): Relatório sobre os transplantes renais no Brasil (1987/1988). *J. Bras. Nefrol.*, 11:98-102, 1989.
 10. KURASHIMA, S. Y.; AKAMINE, N.; SARAGOÇA, M. A.; RAMOS, O. L.; ANÇÃO, M. S. & SIGULEM, D. — Sistema de controle de alta de enfermagem. XIV Congresso Brasileiro de Nefrologia, IV Congresso Brasileiro de Enfermagem em Nefrologia, Florianópolis, 1988, p. 35.
 11. LABRUNIE, M. M. & SCHWABE, D. — Desenvolvimento de um sistema especialista em cardiologia para análise da insuficiência coronariana — SAICOR, SIS/87, Porto Alegre, 1987, p. 116-126.
 12. LAGINHA, M. P. R.; ROCHA, A. F.; MACHADO, R.; LEÃO, B. F.; MARSON, O.; KOHLMANN Jr., O.; RODRIGUES, C. S.; ANÇÃO, M. S. & SIGULEM, D. — Aquisição de conhecimento em hipertensão. XIV Congresso Brasileiro de Nefrologia, IV Congresso Brasileiro de Enfermagem em Nefrologia, Florianópolis, 1988, p. 34.
 13. MACHADO, R. J.; ROCHA, A. F. & RAMOS, M. P. — Project: Heuristic Learning Expert System, IBM Expert Systems Newsletter, 1989.
 14. MARTINS, C.; PASQUAL, D.; VIAL, L.; LOEWWN, J.; EMED, L. S. & RIELLA, M. C. — Avaliação da composição corporal de pacientes em hemodiálise (HD) através da Bioimpedância (BI), XIV Congresso Brasileiro de Nefrologia, IV Congresso Brasileiro de Enfermagem em Nefrologia, Florianópolis, 1988, p. 70.
 15. PACKER, A. L. — O uso do CD-ROM em informática para ciência da saúde, SIS/87, Porto Alegre, 1987, p. 188-190.
 16. PATIL, RAMESH S.; SZOLOVITS, P. & SCHWARTZ, W. B. — Causal understanding of patient illness in medical diagnosis, Proceedings IJCAI-81, 1981.
 17. PEREIRA, B. E.; OLIVEIRA, C. S. M. & FIGUEIREDO, E. — Ajuste da dosagem de drogas em insuficiência renal e reposição pós-hemodiálise através de calculadora programável, XIV Congresso Brasileiro de Nefrologia, IV Congresso Brasileiro de Enfermagem em Nefrologia, Florianópolis, 1988, p. 79.
 18. PINHEIRO, M. E.; SANTOS, D. R.; ANÇÃO, M. S.; SIGULEM, D.; RAMOS, O. L. & SCHOR, N. — Análise comparativa de pacientes com litíase renal por hiperabsorção intestinal de cálcio (HAInt): avaliação de critérios diagnósticos, VII Congresso Latino-Americano de Nefrologia, II Congresso Venezuelano de Nefrologia, Caracas, 1988.
 19. POLLAK, V. E. — The computer in medicine. Its application to medical practice, quality control, and cost containment. *JAMA*, 253:62-68, 1985.
 20. PRADO, R. R.; MOURA Jr., J. M. A.; SIMÕES, N. M.; PEREIRA, A. B.; ANÇÃO, M. S. & SIGULEM, D. — LABNEFRO — Sistema de controle do Laboratório de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina, XIV Congresso Brasileiro de Nefrologia, IV Congresso Brasileiro de Enfermagem em Nefrologia, Florianópolis, 1988, p. 35.
 21. REGGIA, J. A. & TUHRIM, S. — An overview of methods for computer-assisted medical decision making. *Computer-Assisted Medical Decision Making*, 1:3-45, 1985.
 22. SIGULEM, D.; ANÇÃO, M. S.; SIMÕES, N. M.; MARSON, O. & KOHLMANN Jr., O. — Hypertension system: Computerized Program for Hypertensive Care Unit. Abstracts-Conferencia Internacional sobre Informática, Havana, 1988, p. 225 (abstract).
 23. SIGULEM, D. — Medical informatics — present situation. *Rev. Hosp. São Paulo Esc. Paul. Med.*, 1(2):92-93, 1989.
 24. SOMERMEYER, M. G. & DAVIDIMAN, M. — Hypertension. *Cyberlog Library J. Appl. Med. Soft.*, 1986.
 25. WING, J. A.; D'AMARO, J.; LAMM, L. U. & SELWOOD, N. H. — Involving methodologies in computerized european registries. *Kidney Int.*, 24:507-515, 1983.
 26. World Health Organization. Informatics and telematics in health — present and potential uses. Decision support for health workers, Geneva, 1988, p. 49-62.

ÍNDICE REMISSIVO



A

Abrandador 184
Acantosis nigricans 65
Acetato, banho de 187, 190
Acetazolamida 99
Acetilcolina 27, 28, 33
Ácido
 hialurônico 100
 nicotínico 64, 65, 67
 tricarboxílico 99
 úrico 97, 101
Acidose
 tubular renal distal (tipo 1) 99
 tubular renal tipo IV 80
Ações
 cardiovasculares do fator natriurético atrial 53
 efeito do fator natriurético atrial sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona 53
 efeito sobre a musculatura lisa vascular 52-53
 efeito sobre a resistência vascular renal 52
 fator natriurético atrial e o sistema nervoso central 53-54
 fator natriurético atrial na hipertensão arterial essencial 54
 hipotensoras do fator natriurético atrial 51-54
 renais do fator natriurético atrial 51-52
Aderência bacteriana 107
Adrenoceptor
 alfa-1 39
 beta-1 39
Aerobactina 107
Água potável para hemodiálise, qualidade da 181-184
AIDS 79-83, 139-155, 163
Álcool e hiperlipemia 61, 64
Alterações
 do metabolismo de nutrientes em pacientes com insuficiência renal crônica 193-198
 renais na síndrome de imunodeficiência adquirida 79-83
Alumínio 164-165; 181-184
Amiloidose 71, 75-76
Análise estatística 230

ANCA (anticorpos contra antígenos do citoplasma de neutrófilos) 224, 225
Angiotensina II 29, 30, 31, 32, 38, 39, 42, 43
Anticoagulação, método contínuo e intermitente 191
Anticorpo monoclonal antiendotelina 30
Anticorpos
 contra antígenos do citoplasma de neutrófilos 224, 225
 policlonais e monoclonais 140
Anti-HBs 9
Apoptose 5
Arterite
 de Kawasaki 225
 de Takayasu 221, 224
Aspectos técnicos do tratamento dialítico da insuficiência renal aguda no primeiro ano de vida 177-179
Ateromatose 60
Atividade eferente simpática renal 38, 39, 41, 42, 43, 44, 45
Avaliação do estado nutricional do paciente urêmico 198-208
AV3V, região ântero-ventral do terceiro ventrículo 42
Azatioprina 10, 11, 123-130, 140, 226

B

Bactérias uropatogênicas 106
Banho
 de acetato 187, 190
 de bicarbonato 187, 189, 190, 191
 de diálise 187, 190, 191
"B cell stimulating factor" ou interleucina-4 1, 4, 11
Beta-citosterol 64, 65
Beta-2 microglobulina 3, 7
Bezafibrato 64, 66, 67, 68
Bicarbonato, banho de 187, 189, 190, 191
Biofiltração 187
Biopsia
 de pele 225
 muscular 225
 renal 6, 8, 10, 81, 133
Bradicinina 41

C

Cadastro dos transplantes renais no Brasil 115-122
Cadeia pesada 72, 73
Cadeias leves 71, 72, 73, 74, 75, 76
Cálcio 98, 99, 100, 101, 102, 162, 178
Cálculo urinário, fatores inibidores 97, 98-102
CANF 54, 55
CAPD (diálise peritoneal ambulatorial contínua) 3, 9, 11, 63, 165, 167, 168, 169, 170, 193, 196, 197, 198, 212-214, 231
Captopril 31
Caquetina (TNF-alfa) 2, 5, 6-8, 12, 13, 14
Catecolaminas 31, 38
Cateter de Tenckhoff 177
Células
 B ... 12
 justaglomerulares 38, 39
 NK ("natural killer") 4, 11, 14
 T ... 3, 4, 8, 9, 10, 11
Centros de transplantes renais no Brasil 116, 231
Cérebro periférico 27
Ciclofosfamida 226
Ciclosporina A (CsA) 8, 9, 10, 11, 12, 30, 123, 125-127, 128, 129, 130, 134, 140
Ciclooxigenase 29, 34
⁵¹Cr-EDTA 22, 23, 24, 25
Ciprofibrato 64
Circuncisão e infecção urinária 109-110
Cistina 99
Cistinúria 97
Citocinas e rim 1-14
Citomegalovírus (CMV) 140, 148-149, 163
Citrato 97, 98-99
Citrinina 64
Classificação
 das lipoproteínas 60
 das vasculites 221
"Clearance"
 da vitamina B₁₂ 189
 de creatinina 21, 22, 28, 236
 de moléculas médias 189
 de uréia 178, 179, 188
 difusional e convectivo 187

do dialisador 188
efetivo 190
Clofibrato 64
Clorambucil 226
Cloridrato de colestipol 64-65
Coeficiente de correção de Spearman 22
Colesterol 59-68, 196, 214
Colestiramina 64, 66, 67
"Colony stimulating factor" (CSF) 4
Compactina 64, 66
Complemento
 C1q ... 81, 223
 C3 ... 3, 81, 213, 223
 C4 ... 213
 C5 (anafilatoxina) ... 3
Complexo CD3 ... 3, 12
Computador 229, 230, 233, 235
Concanavalina-A 2
Condroitina, sulfato de 100
Conversão, em transplante renal 127, 128
Corticóides 133, 134, 135, 136, 140, 226
Creatinina plasmática 21, 22
Crioglobulinemia 71, 73, 76, 77, 221
Curvas atuariais 230, 231

D

Deficiência
 na função esplênica 142
 na imunidade celular 141
 na imunidade humoral 141-142
 no número ou função dos neutrófilos 142
Deionizador 184
Depuração ("clearance")
 de creatinina 21, 22, 28, 236
 de inulina 22
Dermatan, sulfato de 100
Desequilíbrios hidroeletrólíticos e acidobásicos 235
Desnervação renal 42, 43, 45
Dexametasona 5
Diabetes mellitus 14, 22, 67, 125, 215
Diagnóstico
 de processo infeccioso em paciente imunodeprimido 139-140
 diferencial de vasculites 224
Dialisador 178, 188, 191
Diálise
 complicações 7
 e citocinas 2, 3
 e interferon-gama II
 e interleucina-1 ... 5
 e interleucina-2 ... 11-12
 e receptores de interleucina-2 ... 9
 peritoneal 177-178
 peritoneal ambulatorial contínua 3, 9, 11, 63, 165, 167, 168, 169, 170, 193, 196, 197, 198, 212-214, 231
 transplante 230
 unidade de 231
Difusão 187
"Digoxina-like" 28
Dislipidemias, tratamento em hipertensos idosos 59-68
"Disquete" 234
Distúrbios hidroeletrólíticos 79
Diuréticos tiazídicos 99
Doador
 cadáver 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 134
 vivo 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 134
DOCA-sal, modelo 54
Doença
 de Addison 80
 de deposição de cadeias leves 71, 74, 76
 de Takayasu (arterite) 221, 224
Drogas
 que agem no metabolismo do colesterol 64-66, 68
 que agem no metabolismo dos triglicérides 66-67, 68
 que atuam no metabolismo lipídico 64
EDCF (fator de contração derivado do endotélio) 29, 30
EDCF-1 ... 29
EDCF-2 ... 29, 34
EDHF ou EDRF-1 (fator hiperpolarizante derivado do endotélio) 28, 29
EDHF-2 ou EDRF-2 (óxido nitroso) 28
EDRF (fator de relaxamento derivado do endotélio) 27, 28, 30, 32, 34
EDRF-1 ou EDHF 28, 29
EDRF-2 ou EDHF-2 (óxido nitroso) 28
EDTA (ácido etilenodiaminotetracético) 3, 21-25
Eletroencefalograma, anomalias do 189
Eletroforese de proteínas 71-72
ELISA, teste de 83
Endotelina (peptídeo vasoconstritor) 2, 29-30
Endotélio vascular, novos conhecimentos sobre o 27-34
Endotoxina 108
Ensaio imunoenzimático 71
Enxerto renal em criança 128-130
Epstatina 64, 66
Epstein-Barr, vírus 140
Eritropoetina recombinante humana 161-172
 anemia da insuficiência renal crônica 162-165
 biologia da eritropoetina 161-162
 experiência clínica 165-166
 resultados 166-168
 tratamento conservador 168-169
Escherichia coli, estrutura clonal 106
Esclerodermia 31
Esquema
 clínico de imunossupressão 123-127
 duplo de imunossupressão 127, 129
 triplo de imunossupressão 127, 128, 129
Esteróides 10

Estrógenos 64, 65, 68
Etiopatogênese das vasculites 225
Exercício e hiperlipidemia 61-62

F

Fator
 de ativação plaquetária (PAF) 2, 4
 de contração derivado do endotélio (EDCF) 29, 30, 34
 de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) 2
 de crescimento e transformação (TGF) 2
 de estimulação das células B (IL-4) 1, 4, 11
 de necrose tumoral (TNF) ou caquetina 2, 3, 5-8, 14
 de relaxamento derivado do endotélio (EDRF) 2, 27, 28, 30, 32, 34
 estimulador de colônias (CSF) 4
 estimulador de colônias granulocítico-macrofágicas (GM-CSF) 4, 11
 hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF ou EDRF-1) 28, 29
 natriurético atrial 30, 49-56
 relaxante derivado do endotélio 2
Fatores inibidores do cálculo urinário 97, 98-102
Fc, receptor de 12
Febre familiar do Mediterrâneo 76
Fenofibrato 64, 67
Fenótipo P 110
Filtração
 glomerular 21-25, 38, 39
 medida da 21-25
Fimbriae ou *pilli* 105, 107, 108, 110
Fito-hemaglutinina (PHA) 13
Fluxo
 de sangue (QB) 187, 190, 191
 do "banho" (QD) 187, 191
 plasmático renal efetivo 28
 sangüíneo renal 38, 39
Fumo e hiperlipemia 61
Função do nervo renal 37-45

G

Gamopatia monoclonal 71
Gemfibrozil 64, 67
Glicocorticóides 123
Glicosaminoglicanos 98, 100-102
 e litíase renal 101-102
 urinários 100
Globulina
 antinfocitária 130
 antitimocítica (ATG) 10, 12
Glomerulosclerose focal 2, 77, 80, 81, 224
Glomerulonefrite
 focal necrotizante com crescentes 222
 membranoproliferativa 77
 membranosa 2, 76, 77

proliferativa e crescência 77
proliferativa lobular 76
rapidamente progressiva 221, 224
Glomerulopatia em malária 87
GM-CSF 4, 11
GMP-c 27, 34, 53
Goodpasture, síndrome de 224
Granulomatose de Wegener 6, 11,
221, 224
Guanilato-ciclase (GMP-c) 27, 34

H

HDL-colesterol 59, 60, 61, 62, 63,
65, 66, 67, 68, 196, 214
Hematócrito 30, 190
Hemodiafiltração 187
Hemodialisadores 187, 191
Hemodiálise 82-83, 177, 178-179,
181-184, 187-191, 210-212
de alto fluxo 187
e o HIV 82-83
qualidade da água 181-184
rápida e de alta eficiência 187-191
Hemofiltração 187
arteriovenosa contínua 179
Hemofiltros 187
Hemolisinas 107
Heparan, sulfato de 2
Hepatite (hepatopatia) 127-128, 140,
163, 191
Hepatopatia (hepatite) 127-128, 140,
163, 191
Heteropolissacarídeos urinários 100
Hidralazina 31
Hiperabsorção intestinal de cálcio 101
Hipercalcúria 97, 99-101
absortiva 99
idiopática 97
renal 99-101
Hiperlipoproteinemia, tratamento
em hipertensos idosos 59-68
Hiperossalúria 97, 99
Hiperpotassemia e a síndrome de
imunodeficiência adquirida 80
Hipertensão
arterial 2, 27, 28, 30-32, 33, 41-45,
49-56, 79, 105, 221, 231, 232,
234, 236
e a infecção urinária 105
e o fator natriurético atrial
49-56
e nervos renais 41-45
maligna 31, 222
essencial, incidência de dislipide-
mias em 60
dois rins-uma pinça 54
um rim-uma pinça 54
Hipoaldosteronismo hiporreninêmi-
co 80
Hipocalcemia e a síndrome de imu-
nodeficiência adquirida 80
Hipocitratúria 98-99
Hiponatremia e a síndrome de imu-
nodeficiência adquirida 79-80
Hipopotassemia e a síndrome de
imunodeficiência adquirida 80

Hipotensão arterial em hemodiálise
191
HIV (vírus da AIDS) 140, 149-150
HLA (antígeno leucocitário huma-
no) 118, 129, 163, 225
HLA A, B e DR 12
Hormônio
da paratireóide (PTH) 3, 197, 216
da tireóide 64, 66, 67
do crescimento (GH) 129

I

IgA 6, 9, 11, 105, 213
nefropatia da 6, 9, 11, 213
IgG 12
IgM 81, 213
Imunocomplexos crioprecipitáveis
225
Imunodifusão radial de Mancini 71
Imunoelctrodifusão 71
Imunoelctroforese de soro e urina
71, 72
Imunofixação 71, 72
Imunoglobulinas 71, 76
Imunoseleção do soro 71, 73
Imunossupressão
a longo prazo em transplantes
renais 123-130
crônica em receptores pediátri-
cos 128-130
Imunotransferência 71, 72-73
Incidência de dislipidemias em hi-
pertensos essenciais 60
Índice
de diálise 187
de massa corpórea (IMC) 201
Indometacina 7, 29, 34
Inervação eferente renal 37-38
Infecção
oportunista do sistema nervoso
simpático no paciente imuno-
deprimido 139-155
urinária na infância, patogenia
105-111
Informática em nefrologia 229-237
Inibidores do cálculo urinário 98-102
Insuficiência renal 30, 33
aguda 7, 79, 80, 87, 94, 177, 179,
236
aguda e a síndrome de imunde-
ficiência adquirida 79,80
aguda em malária por *Plasmo-
dium falciparum* 87-94
crônica 9, 79, 82, 128, 193, 236
crônica e a síndrome de imuno-
deficiência adquirida 79, 82
Insulina 129, 196
"Insulin like growth factor" 129
Interferon-gama (IFN-gama) 1, 3, 4,
6, 10, 11-12, 13, 14
Interleucina-1 (IL-1) 2, 4-5, 6, 14
Interleucina-2 (IL-2) 4, 8-11, 14
Interleucina-3 (IL-3) 4, 11
Interleucina-4 (IL-4) 1, 4, 11
Interleucina-5 (IL-5) 4
Interleucina-6 (IL-6) 5, 12
Interleucina-8 (IL-8) 4

Investigação laboratorial de parapro-
teínas 71
IR 30
IRA 79, 80, 87, 94, 177, 179, 236
e a síndrome de imunodeficiên-
cia adquirida 79, 80
em malária por *Plasmodium fal-
ciparum* 87-94
IRC 79, 82, 128, 193, 198, 209, 236
e a síndrome de imunodeficiên-
cia adquirida 79, 82

K

Kaposi, sarcoma de 79
Kawasaki, arterite de 225
Kempner, dieta de arroz de 64
Kf 51

L

LDL-colesterol 59, 60, 61, 63, 65,
66, 67-68, 214
L-dopa 129
Lesão de reperfusão 29
Lesões mínimas 77
Leucemias e linfomas 71, 76-77
Leucotrienos 7
Linfocinas 1
Linfócitos B 71
"Linfokine activated killer" (LAK)
10, 14
Litfase (calculose) 97-102, 232, 236
Litogênese, condição determinante
97-98
Lovastatina 64, 65-66, 67, 68
Lúpus eritematoso sistêmico 6, 221

M

Magnésio 98, 99-100
Malária *falciparum* grave 87-94,
período de incubação 87
quadro clínico 89-91
quadro laboratorial 91-92
tratamento 93-94
Mecanorreceptores renais 38, 40, 41
Medicamentos hipotensores e disli-
pidemias 63
Medida de filtração glomerular pe-
la técnica do ⁵¹Cr-EDTA 21-25
comentários 25
modelo matemático 23
resultados 23-24
técnicas de medida da filtração
glomerular 22-23
Metabolismo
de nutrientes em pacientes com
insuficiência renal crônica 195
de vitaminas 195, 198
dos carboidratos 195-196, 214-215
dos lipídeos 195, 196, 215
mineral 195, 197-198
protéico 195, 196-197, 215-216
Metabolização da insulina 196
Metilprednisolona 226

Mevastatina 64, 66
Mevinolona 64, 65-66
Microangiopatia trombótica 126
Mieloma múltiplo 71, 74-75
Mineralocorticóide 45
Modificadores da cristalização 98
Moléculas médias 187, 189
Mucopolissacarídeos 100

N

Na⁺-K⁺ ATPase 28
Nefelometria 71, 73
Nefrite
da endocardite 224
lúpica 6, 224, 226
Nefrocalcina (glicoproteínas ácidas) 98, 102
Nefrolitíase idiopática 99
Nefropatia
associada ao vírus da imunodeficiência humana 80-82
associada a paraproteínas 71-77
da IgA 6, 9, 11, 214
Nefrotoxicidade de cadeias leves, estudo experimental 71, 74
Neomicina 64, 65
Nervos
renais aferentes 40
renais eferentes 38
renais e hipertensão 41-45
"Northern blot" 6
Nucleação homogênea e heterogênea 97
Número de transplantes renais realizados no Brasil 115-122
Nutrição
no paciente dialisado 210-214
no paciente transplantado 214-216
no paciente urêmico 193-216
no paciente urêmico pré-dialítico 208-210

O

Obesidade 61
Óbitos
em transplantes renais 119-121
por malária terçã maligna 90
OKT-3 ... 12, 13, 133-136
em rejeição aguda corticorresistente 133-136
Osmose reversa 184
"Ouabaina like" 28
Outros recursos diagnósticos de vasculites 224-225
"Overlap", síndrome de 221, 222, 223, 225
Oxandrolona 64, 67

P

Parácrina 32
Patologia renal na poliarterite nodosa 222-224

PCR (taxa catabólica protéica) 188, 190
Peritonite 178
Peso
ideal 199
relativo 199
seco 199-201
usual 199

Pesquisa

da proteína de Bence-Jones 71, 73
de crioglobulina 71, 73
PGE₂ 4, 6, 7, 11, 53
PGI₂ (prostaciclina) 32, 33, 126, 164
Pirofosfato 98
Plaquetas 28, 30, 31
Plasmaferese 226
Plasmócitos 71
Plasmodium falciparum 87-94
malariae 87
vivax 91
Poliarterite nodosa (PAN) 221, 222, 223, 224, 225
Poliglobulia 28
Pravastatina 64, 66
Prednisolona 123
Prednisona 123, 124-125, 126, 127, 128, 129, 130, 226
Prega cutânea do tríceps 201
Pressão transmembranosa positiva e/ou negativa (PTM) 190
Pressorreceptores 40-41, 43
Probucof 64, 65, 66
Prognóstico dos pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida e insuficiência renal crônica 82
Prostaciclina (PGI₂) 32, 33, 126, 164
Proteoglicanos 100
Proteinoquinase C 3
PTH (hormônio da paratireóide) 3, 197, 216
Pulsoterapia 133, 226
Púrpura de Henoch-Schönlein 221, 224

Q

Quadro clínico e laboratorial das vasculites 224
Qualidade da água potável para hemodiálise 181-184
Quantificação de imunoglobulinas 71, 73
Queratam, sulfato de 100
Quimiorreceptores 38, 40-41, 49

R

Radioimunoensaio 71, 73
Ratos Dahl sal-sensíveis 42
Receptor de células T 3, 12
complexo
CD3 ... 3, 12
CD4 ... 3

CD8 (células T citotóxicas) 3, 4
maior de histocompatibilidade (MCH) 3

Receptor Fc 1, 12
Receptores
alfa-1 adrenérgicos 39
de fator natriurético atrial 53
Recirculação 190
Reflexos renorrenais 41
Rejeição
celular aguda 133
crônica 31
esteróide resistente 133, 134-135, 136
humoral 133
Renina 27, 30, 31, 32, 38, 39, 42, 53
Resistência
ao hospedeiro em infecção urinária 108-111
vascular periférica 27, 30
Resposta de rejeição esteróide resistente ao OKT-3 ... 134-135
RNA 3, 5, 162
RNA-mensageiro (mRNA) 3, 5
Rim e vasculites: diagnóstico, patologia e prognóstico 221-226

S

Sarcoma de Kaposi 79
SIDA 79-83, 139-155, 163
Simvastatina 64, 66
Síndrome
de Goodpasture 224
de Henoch-Schönlein 221, 224
de imunodeficiência adquirida 79-83, 139-155, 163
de má absorção intestinal 99
de "overlap" 221, 222, 223, 225
nefrótica 9, 63-64, 224
tubulointerstitial 236
Sintomas de desequilíbrio 190
SIRC-TRANS 230
Sistema
nervoso central, infecção oportunista do 139-155
renina-angiotensina 27, 31, 32, 39, 53
Sódio no banho 189, 191
"Software" 236
Somatomedina C 129
Sultaf 98
Superoxidismutase 28, 29
Superóxido 28, 29

T

TAC uréia 38
Tamm-Horsfall, proteína de 81, 98
Taxa de filtração glomerular 38
Taxa metabólica protéica (PCR) 188, 190
Técnicas para tratamento da água 183-184
"Toxina urêmica" 9

Transplante
de coração e de coração-pulmão 153-154
de fígado 155
de medula óssea 154
de pâncreas 155
renal 1, 3-4, 5, 7-8, 9-10, 11, 12, 115-122, 123-130, 152-153, 230, 231
Transporte de água e sal 38-39
Tratamento
da malária terçã maligna 92-94
da rejeição celular aguda 133-134
das dislipidemias dos hipertensos idosos 59-68
das vasculites 225-226
medicamentoso específico das dislipidemias 64-68
medicamentoso inespecífico das dislipidemias 62-64
não medicamentoso das dislipidemias 60-62
nutricional e evolução da doença renal 193-195

Triglicérides 59, 65, 66-67, 68
Trombina 28
Tromboxane 7, 28, 31, 164

U

Ultrafiltração 178, 187, 189, 190
Uréia
geração da 188
índice de diálise 188
Uremia e endotélio 32-34
Uricosúricos 62
Uso de OKT-3 em rejeição aguda corticorresistente 133-136

V

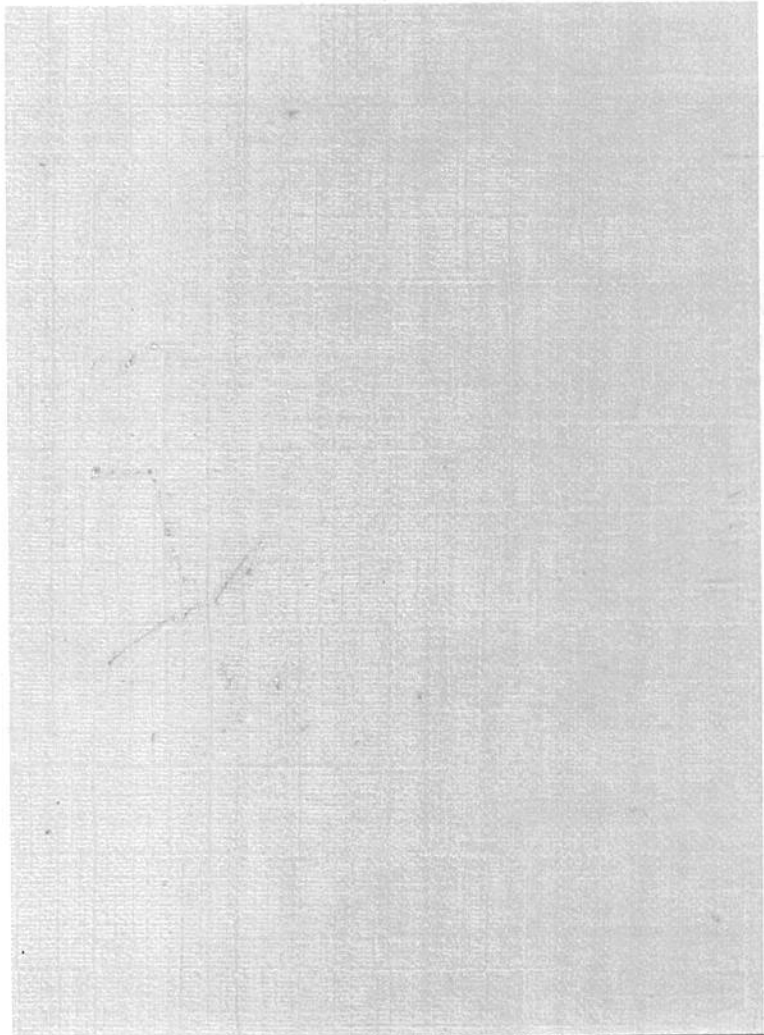
Valores normais
do colesterol 59
dos triglicérides 59

Vasculites sistêmicas 221-226
Vasopressina 31, 40
Verapamil 29, 32
Virulência da bactéria e infecção urinária 106-108
Vírus
da hepatite B 9, 124
da hepatite C 124, 127
da imunodeficiência humana 79-83
Vitamina
A 63
B₁₂, índice de diálise (DI) 187, 189, 190
D (1,25(OH)₂-D₃) 100
VLDL-colesterol 59, 60, 61, 63, 66, 67

W/X

"Western blot" 83
X-adesina 107





C085q