

ATUALIDADES EM

NEFROLOGIA

3

Jenner Cruz
Rui Toledo Barros
Ricardo de Castro Cintra Sesso
Elias David Neto
José Hermógenes Rocco Suassuna
Ita Pfeferman Heilberg
Walter Luiz Gouvea Filho



sarvier



ATUALIDADES EM

NEFROLOGIA

— 3 —

ATUALIDADES EM NEFROLOGIA — 3

Coordenação Editorial

Departamento de Nefrologia Clínica da Sociedade Brasileira de Nefrologia

Jenner Cruz, Rui Toledo Barros, Ricardo de Castro Cintra Sesso, Elias David Neto, José Hermógenos Rocco Suassuna, Ita Pfeferman Heilberg e Walter Luiz Gouvea Filho

Editoração Eletrônica e Fitolito

AM Produções 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

ATUALIDADES EM

NEFROLOGIA

— 3 —

Coordenação Editorial

Departamento de Nefrologia Clínica
da Sociedade Brasileira de Nefrologia

Jenner Cruz
Rui Toledo Barros
Ricardo de Castro Cintra Sesso
Elias David Neto
José Hermógenes Rocco Suassuna
Ita Pfeferman Heilberg
Walter Luiz Gouvea Filho

Dr. Auto [illegible] Claudino
CRM 69.882

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

São Paulo — 1994 — Brasil

COLABORADORES



Alberto Zagury

Nefrologista Pediátrico. Responsável pelo Serviço de Nefrologia Pediátrico do Hospital Geral de Bonsucesso, RJ.

Aluizio Barbosa de Carvalho

Doutor em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina.

Anelise Uhlmann

Nefrologista Pediátrica da Santa Casa de Porto Alegre.

Antonio Bartolomeu Cruzera

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

Antonio Carlos Seguro

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

Antonio Eduardo Bittar

Nefrologista do Serviço de Transplantes Renais da Santa Casa de Porto Alegre.

Clarice Kazue Fujihara

Mestre em Fisiologia pela Universidade de São Paulo. Pesquisadora Biologista da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Clotilde Druck Garcia

Responsável pelo Serviço de Nefrologia Pediátrica da Santa Casa de Porto Alegre.

Dante Marcelo Artigas Giorgi

Assistente Doutor da Unidade de Hipertensão Arterial do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Décio Mion Jr.

Assistente Doutor, Chefe da Unidade de Hipertensão Arterial do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas e do Laboratório de Hipertensão em Humanos, do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Eduardo Mazzucchi

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

Elias David Neto

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

Elizete Keitel

Nefrologista do Serviço de Transplante Renal da Santa Casa de Porto Alegre.

Ernani Geraldo Rolim

Professor Adjunto da Disciplina de Gastroenterologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

Euthymia Brandão de Almeida Prado

Doutora em Nefrologia, Médica Assistente do Serviço de Nefrologia 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.

Francisco Habermann

Professor Assistente Doutor da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

Frederico Castelo Branco Cavalcanti

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

Helga Maria Mazzarolo Cruz

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

Hélio Gomes Cardim Silva

Auxiliar de Ensino da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

Heloisa Cattini Perrone

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

Hugo Abensur

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

Israel Nussenzeig

Professor Livre-Docente em Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Istênio José Fernandes Pascoal

Doutor em Nefrologia e Membro do Grupo Multidisciplinar de Nefrologia e Hipertensão na Gravidez do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Ita Pferferman Heilberg

Doutora em Nefrologia e Coordenadora do Ambulatório de Litíase Renal da Escola Paulista de Medicina.

Iván Francisco Velasco-Cornejo

Pós-Graduando do Curso de "Fisiopatologia em Clínica Médica" da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

Jenner Cruz

Livre-Docente e 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.

João Carlos Biernat

Preceptor do Programa de Residência Médica em Nefrologia do Hospital Lazzarotto, Nefrologista da Clinirim de Porto Alegre, RS.

João Carlos Goldani

Professor Assistente da Fundação Federal da Faculdade de Ciências Médicas de Porto Alegre e Nefrologista do Serviço de Transplantes Renais da Santa Casa de Porto Alegre.

Joel Cláudio Heimann

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

John Stewart Cameron

Professor de Medicina Renal, Unidade Renal, Escola de Medicina do Hospital Guy, Universidade de Londres, UK.

José Butori Lopes de Faria

Professor Assistente Doutor da Disciplina de Nefrologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas. Mestre em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina e Doutor em Medicina (PhD) pela Universidade de Londres.

José Hermógenes Rocco Suassuna

Médico do Setor de Rim e Eletrólitos, Serviço de Nefrologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

José Luiz Monteiro

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

José Luiz Santello

Médico Assistente do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas e Pós-Graduando, Nível de Doutorado, da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

José Osmar Medina Pestana

Professor Adjunto da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina e Chefe da Equipe de Transplante Renal do Hospital São Paulo.

Júlio Toporovski

Professor Pleno e Diretor do Departamento de Pediatria da Santa Casa de São Paulo. Chefe do Setor de Nefrologia Infantil.

Lígia Araújo Martini

Mestre em Nutrição pela Escola Paulista de Medicina. Nutricionista do Ambulatório de Litíase Renal da Escola Paulista de Medicina.

Luís Cuadrado Martin

Pós-Graduando do Curso de "Fisiopatologia em Clínica Médica", da Disciplina de Nefrologia, da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

Luiz Antonio Miorin

Auxiliar de Ensino da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

Luiz Felipe S. Gonçalves

Professor Assistente, Unidade de Transplante Renal, Serviço de Nefrologia, Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Professor do Curso de Pós-Graduação em Nefrologia, UFRGS.

Manuel Carlos Martins de Castro

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

Marcos Kubrusly

Bolsista da CAPES, Hospital Necker, Paris, pelo Serviço de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

Maria Aparecida Fadil Romão

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

Maria de Fátima Santos Bandeira

Mestre em Nefrologia pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro e Nefrologista Pediátrica da Clínica de Doenças Renais, RJ.

Maria Fernanda Cordeiro Carvalho

Mestre em Nefrologia, Responsável pela Unidade de Transplante Renal da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

Maria Lúcia Ribeiro Caldas

Professora Adjunta do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense.

Maria Socorro Custódio Pestalozzi

Professora Assistente Doutora da Disciplina de Nefrologia, Chefe do Ambulatório de Nefrologia e Coordenadora do Ambulatório de Glomerulopatias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Mário Abbud Filho

Diretor do Laboratório de Imunologia de Transplantes do Instituto de Urologia e Nefrologia de São José do Rio Preto, Professor Assistente de Nefrologia da FUNFARME, ex-Médico Assistente dos Hospitais de Paris, França e Pesquisador Associado da Universidade de Harvard, USA.

Mirian Aparecida Boim

Mestre e Doutora pela Escola Paulista de Medicina, Pesquisadora do CNPq e "Fellow-Harvard Medical School".

Myrthes Anna Maragna Toledo Barros

Doutora em Imunologia pela Escola Paulista de Medicina e Médica Assistente do Serviço de Imunologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Nestor Schor

Professor Titular da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina, "Fellow-Harvard Medical School" e "Visiting Professor" do Departamento de Biologia Celular da "Cornell University Medical College".

Olberes Vitor Braga de Andrade

Assistente do Departamento de Pediatria da Santa Casa de São Paulo, Setor de Nefrologia Infantil. Mestre em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina.

Pasqual Barretti

Mestre em Nefrologia, Professor Assistente da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

Pedro Jabur

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

Rachel Bregman

Doutora em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina, Professora Adjunta da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro e Médica do Serviço de Nefrologia do Hospital Universitário Antonio Pedro, da Universidade Federal Fluminense.

Ricardo de Castro Cintra Sesso

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

Rita Lúcia G. Motta Secaf

Médica do Serviço de Ultra-Sonografia do Hospital Sírio-Libanês.

Roberto Ceratti Manfro

Médico Assistente do Serviço de Nefrologia, Unidade de Transplante Renal, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Professor do Curso de Pós-Graduação em Nefrologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Roberto Jorge da Silva Franco

Professor Assistente Doutor da Disciplina de Nefrologia, Departamento de Clínica Médica, Universidade Estadual Paulista.

Roberto Zatz

Livre-Docente e Professor Associado da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Rui Toledo Barros

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

Sami Arap

Professor Titular da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Sandra Balieiro Abrahão

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

Semiramis Jamil Hadad

Mestre em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina.

Taís Tinucci

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

Thales Roberto S. Silva

Pós-Graduando em Nefrologia pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Tilman B. Drüeke

Diretor da Unidade de Prevenção e Tratamento da Insuficiência Renal do Hospital Necker, Paris, França.

Valderez Raposo de Mello

Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da Santa Casa de São Paulo, Setor de Nefrologia Infantil.

Valter Duro Garcia

Responsável pelo Serviço de Transplantes Renais da Santa Casa de Porto Alegre.

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.

Varujan Dichtchekian

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

Vera Hermínia K. Koch

Mestre em Pediatria e Médica Assistente da Unidade de Nefrologia do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Viktoria Woronik

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

Vicente Cesar Massola

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

Vitor Augusto Soares

Professor Assistente Doutor da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

Walter Luiz Gouveia Filho

Professor Titular da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina de Vassouras.

William Carlos Nahas

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

Yvoty Alves dos Santos Sens

Doutora em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Chefe da Clínica Nefrológica da Santa Casa de São Paulo.

PREFÁCIO



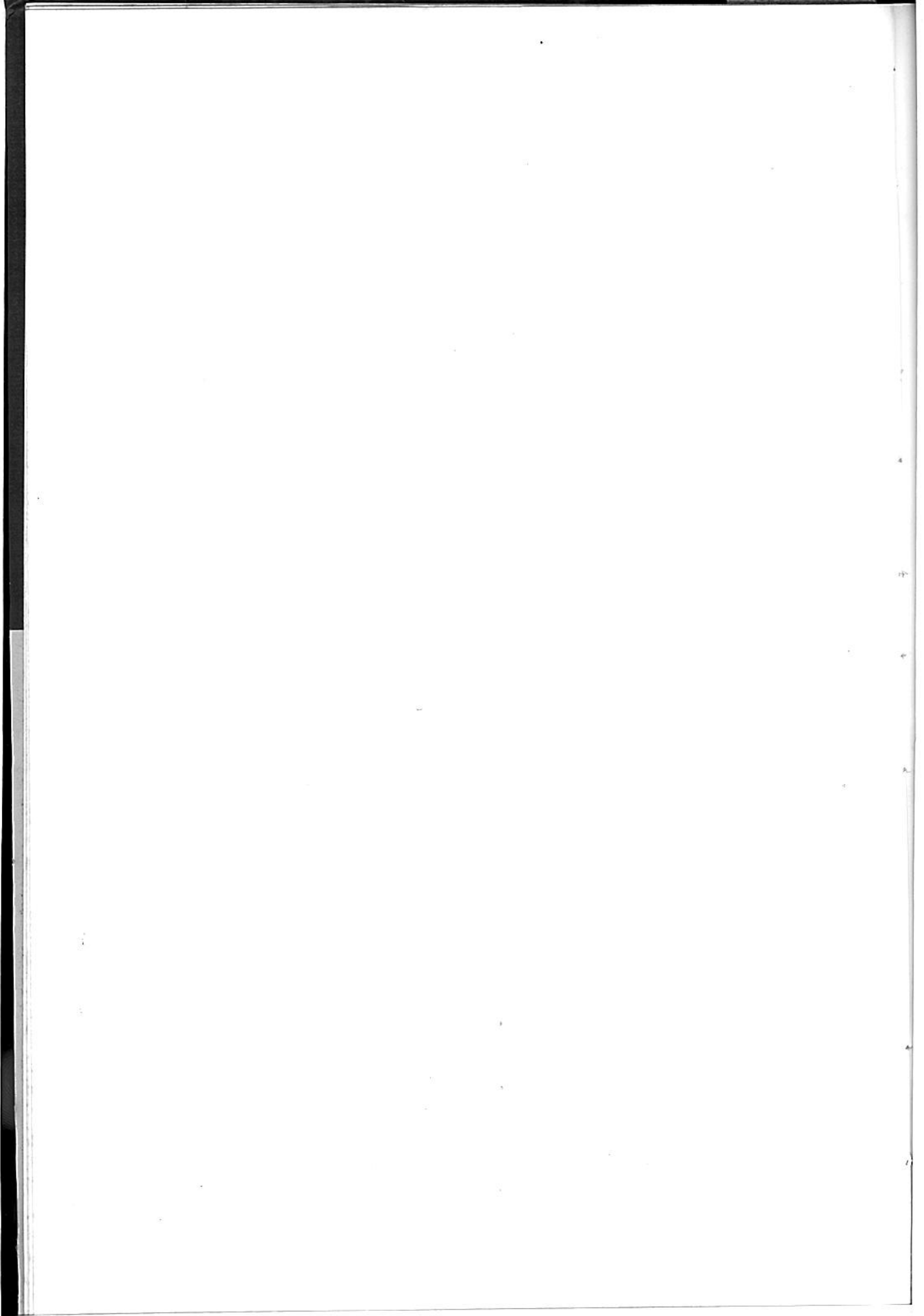
É com grande prazer que a Sociedade Brasileira de Nefrologia, por seu Presidente, apresenta este 3º Volume de "ATUALIDADES EM NEFROLOGIA", fruto de competente esforço do Departamento de Nefrologia Clínica da SBN e resultado de excepcional dedicação de seu Coordenador, Professor Jenner Cruz, que foram buscar entre fisiologistas, nefrologistas e pesquisadores básicos e clínicos, brasileiros e estrangeiros, os autores deste alentado volume. O sucesso alcançado pelos volumes anteriores mostra a importância desta série para a atualização daqueles que mantêm interesse em Fisiologia, Cardiologia e Urologia, áreas de conhecimento que, de forma permanente, também participam na pesquisa e na atividade profissional com a Nefrologia.

O presente volume reúne 40 tópicos que abordam, de temas de fisiologia e fisiopatologia celular – que modificam conceitos de patologia e clínica –, a temas epidemiológicos – fundamentais ao planejamento do tratamento do renal crônico –, além de uma seleção criteriosa de temas clínicos, teóricos e práticos, que mobilizarão a atenção dos nefrologistas.

Os 76 autores que contribuem ao presente volume formam entre o que de melhor existe na nefrologia brasileira e européia e sua presença é, por si, garantia de qualidade desta obra. Cumpre-me repetir que este resultado se deve à determinação, tenacidade e atenção do Professor Jenner Cruz que discutiu temas, convidou autores e revisou textos para, mais uma vez, nos oferecer esta excelente atualização.

Estou certo de que "ATUALIDADES EM NEFROLOGIA" causará profunda impressão e sua leitura, além de prazer, será instrumento de invulgar avanço científico. Estão novamente de parabéns a Sociedade Brasileira de Nefrologia e a comunidade nefrológica brasileira.

Domingos O. d'Avila
Presidente da SBN



CONTEÚDO



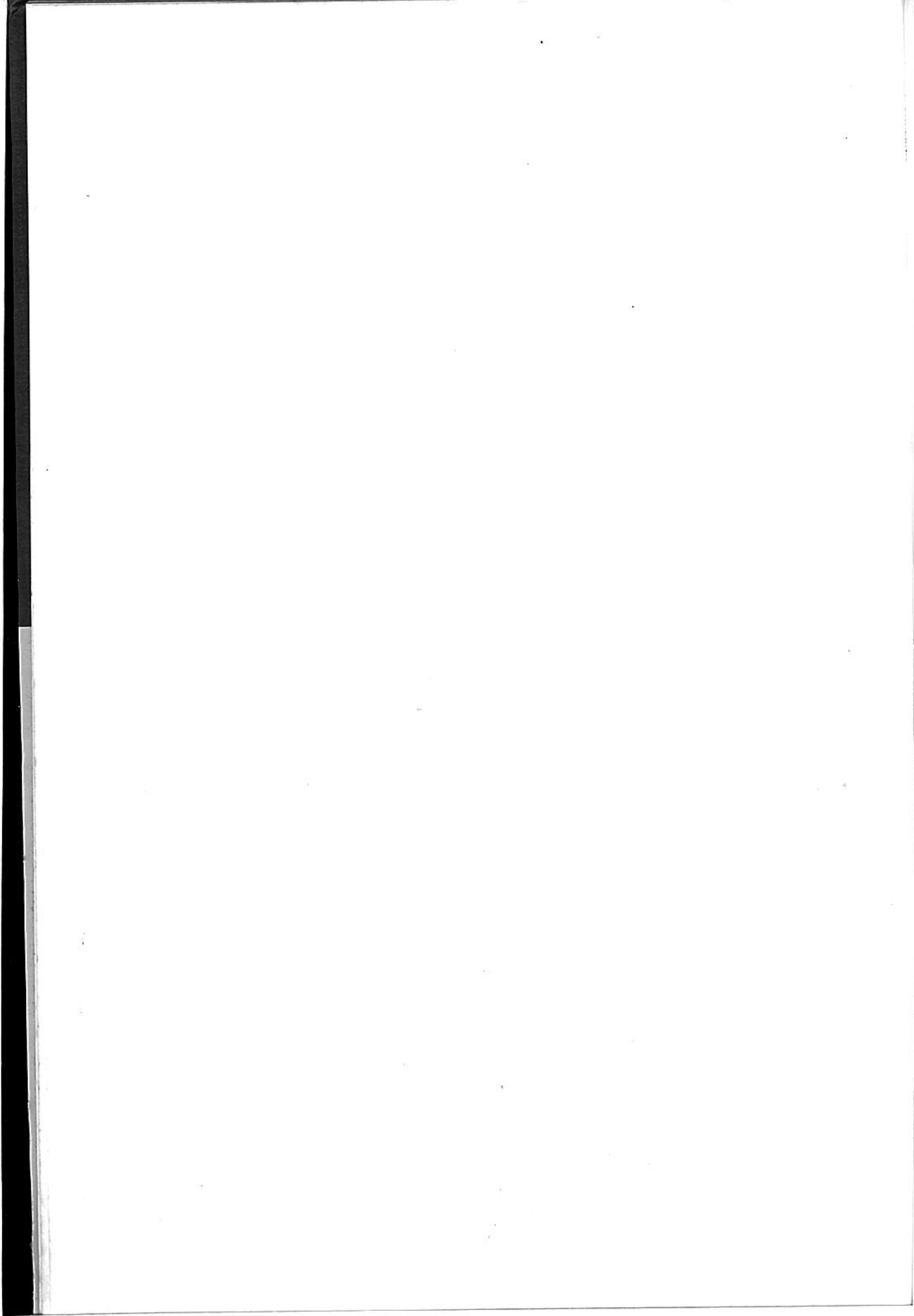
1. BIOLOGIA MOLECULAR APLICADA À NEFROLOGIA.....	1	○ 5. SISTEMA COMPLEMENTO E GLOMERULOPATIAS	27
Mirian Aparecida Boim, Nestor Schor		Euthymia Brandão de Almeida Prado, Frederico Castelo Branco Cavalcanti	
Estrutura e função dos ácidos nucleicos.....	1	Constituintes do sistema e mecanismos de ativação.....	27
Regulação e expressão de um gene.....	2	Avaliação laboratorial do sistema complemento	30
Manipulação do DNA e do RNA	2	○ 6. FATORES HEMODINÂMICOS E PROGRESSÃO DAS NEFROPATIAS	33
DNA recombinante.....	4	Pasqual Barretti, Maria Fernanda Cordeiro Carvalho, Vitor Augusto Soares	
Biblioteca genômica ("library"), "screening" e clonagem.....	4	Teoria hemodinâmica	34
Hibridização ("blotting")	5	Importância da hipertensão glomerular nas nefropatias humanas....	36
"Polimerase Chain Reaction" – PCR	5	○ 7. A PARTICIPAÇÃO DE EVENTOS TUBULOINTERSTICIAIS NA PROGRESSÃO DAS GLOMERULONEFRITES.....	40
Aplicação da biologia molecular à nefrologia	6	José Hermógenes Rocco Suassuna, John Stewart Cameron	
○ 2. MESÂNGIO GLOMERULAR. FISIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA	11	Resumo	40
Semiramis Jamil Hadad, Nestor Schor		Correlação entre eventos intersticiais e função glomerular.....	40
Tipos de células mesangiais	11	Mediadores da agressão tubulointersticial	42
Contratilidade da célula mesangial.....	12	Participação ativa do epitélio tubular renal na lesão imune	44
Ativação da proteína G.....	12	Como se inicia a lesão tubulointersticial nas glomerulonefrites?	46
Contração celular.....	13	Fibrogênese	46
Função macrofágica do mesângio.....	14	Implicações terapêuticas.....	50
Mecanismos de evolução da doença renal.....	15	○ 8. GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA ..	55
3. BIOPSIA RENAL: NOVIDADES TÉCNICAS E APLICAÇÃO.....	19	Maria Socorro Custódio Pestalozzi	
William Carlos Nahas, Eduardo Mazzucchi, Rita Lúcia G. Motta Secaf, Elias David Neto, Sami Arap		Patogênese.....	55
Biopsia de rim transplantado.....	19	Quadro clínico – fatores prognósticos....	57
Biopsia do rim tóxico	20	Patologia	57
○ 4. CONDUTA DIANTE DA CRIANÇA COM HEMATÚRIA E/OU PROTEINÚRIA.....	22	Tratamento.....	58
Heloisa Cattini Perrone, Nestor Schor			
Hematúria	22		
Proteinúria	24		

○ 9. NEFROPATIA MESANGIAL PRIMÁRIA DA IGA (DOENÇA DE BERGER)	62	12. SÍNDROME NEFRÓTICA NA INFÂNCIA.....	102
Israel Nussenzveig		Clotilde Druck Garcia, Anelise Uhlmann	
Quadro clínico.....	63	Definição	102
Quadro laboratorial.....	63	Classificação clínica e histopatológica	102
Patologia	63	Patogênese.....	103
Etiopatogenia.....	64	Complicações	103
Evolução, prognóstico e tratamento.....	70	Tratamento não específico	103
		Tratamento específico.....	104
○ 10. GLOMERULONEFRITES CRESCÊNTICAS: AS VASCULITES DA MICROCIRCULAÇÃO RENAL	74	⊕ 13. LESÃO CELULAR NA ISQUEMIA RENAL	109
José Hermógenes Rocco Suassuna, Maria Lúcia Ribeiro Caldas, Thales Roberto S. Silva		Antonio Carlos Seguro	
Definições	74	⊕ 14. SÍNDROME HEPATORRENAL.....	113
Primeiras descrições da glomerulonefrite crescêntica	75	José Luiz Monteiro	
Modelos de classificação das vasculites sistêmicas.....	76	Conceito.....	113
Classificações das glomerulonefrites crescênticas	76	Diagnóstico e fisiopatologia	113
Epidemiologia.....	78	Diagnóstico diferencial	116
Aspectos clínicos	79	Tratamento.....	117
Patologia	80	Resumo	118
Mecanismos etiopatogênicos da lesão vascular.....	83	○ 15. TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA EM CRIANÇAS.....	119
Patogênese da formação do crescente....	85	Alberto Zagury, Maria de Fátima Santos Bandeira	
Tratamento e prognóstico	86	Aspectos fisiológicos.....	119
Glomerulonefrites crescênticas como manifestação das vasculites sistêmicas .	88	Etiologia e mortalidade.....	121
Seriam todas as glomerulonefrites crescênticas manifestações de vasculite renal?	89	Tratamento clínico	122
		Tratamento dialítico	123
11. FISIOPATOLOGIA DO EDEMA NEFRÓTICO	98	○ 16. CAPACIDADE DE PERDA DE FLUIDO NA TÉCNICA DE DIÁLISE PERITONEAL AMBULATORIAL CONTÍNUA (DPAC)	127
Viktoria Woronik		Hugo Abensur	
Formação de edemas e redução da pressão oncótica do plasma	98	Considerações gerais.....	127
Edema e volume intravascular.....	98	Capacidade de transporte transperitoneal de solutos	127
Ritmo de filtração glomerular (RFG) e retenção de sódio.....	99	Volume residual.....	128
Fatores físicos peritubulares e retenção de sódio	99	Absorção linfática da cavidade peritoneal	128
Nervos renais e retenção de sódio.....	99	Considerações finais	130
Fatores intra-renais próprios da síndrome nefrótica	99	○ 17. EQUILÍBRIO ACIDOBÁSICO NAS DIÁLISES	132
		Vicente Cesar Massola	
		Conceitos	132
		Caracterização da acidose metabólica	135

18. REPROCESSAMENTO DE DIALISADOR TIPO CAPILAR 143	⊕ 22. PARTICIPAÇÃO DA INGESTÃO PROTÉICA NA PROGRESSÃO DA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA 168
Maria Aparecida Fadil Romão	Rachel Bregman
Agentes desinfetantes e esterilizantes utilizados no reprocessamento de dialisadores..... 143	Avaliação da função renal 168
Cuidados e controles para reprocessamento de dialisadores 143	Hemodinâmica glomerular 169
Técnicas de reprocessamento do dialisador 144	Novos mecanismos propostos para a dieta hipoprotéica..... 169
Remoção dos agentes desinfetantes e esterilizantes 145	Diabetes e progressão da doença renal..... 170
Conclusão 145	Aminoácidos essenciais 170
	Cetoanálogos dos aminoácidos essenciais..... 171
19. PRESCRIÇÃO EM HEMODIÁLISE 146	○ 23. INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA EM CRIANÇAS: ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS E IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS..... 173
Manuel Carlos Martins de Castro	Vera Hermínia K. Koch
Definição dos parâmetros de cinética de uréia..... 147	Crescimento e insuficiência renal crônica (IRC) 173
Estudo cooperativo americano de diálise (NCDS)..... 148	Fatores etiológicos relacionados ao retardo de crescimento em crianças com IRC 174
Reanálise dos dados do NCDS..... 149	Uso do hormônio do crescimento recombinante (rhGH) humano na terapêutica da IRC pediátrica..... 178
Cinética de uréia: relato de uma experiência 149	
Variáveis de importância no modelo de cinética de uréia 151	
20. SOBREVIDA EM HEMODIÁLISE 155	⊕ 24. DOENÇA ÓSSEA ADINÂMICA 182
João Carlos Biernat	Aluizio Barbosa de Carvalho, Vanda Jorgetti
Fatores de risco em hemodiálise 155	Fisiopatologia 182
Grupos de risco em hemodiálise..... 156	Quadro clínico e laboratorial 184
Expectativa de vida em hemodiálise 157	Quadro histológico 187
Sobrevida em hemodiálise por regiões 157	Tratamento..... 187
Causas de óbito em hemodiálise..... 159	
Conclusão 159	
⊕ 21. DOENÇA PÉPTICA NA UREMIA..... 161	25. USE OF VITAMIN D AND ITS DERIVATES IN THE PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF HYPERPARATHYROIDISM SECONDARY TO RENAL FAILURE 189
Yvoty Alves dos Santos Sens, Luiz Antonio Miorin, Hélio Gomes Cardim Silva, Ernani Geraldo Rolim, Pedro Jabur	Tilman B. Drüeke, Marcos Kubrusly
Mecanismos de produção da lesão péptica 161	Factors playing a role in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism during chronic renal failure 190
Particularidades da doença péptica na uremia..... 162	Treatment and prevention of the hyperparathyroidism secondary to chronic renal failure by vitamin D derivatives 193
Mecanismos de lesão péptica na uremia..... 162	Summary and conclusion 198
<i>Helicobacter pylori</i> 163	
<i>Helicobacter pylori</i> na uremia..... 163	
Tratamento e profilaxia 165	

⊕ 26. TRATAMENTO CONSERVADOR DA NEFROPATIA DIABÉTICA 202	⊕ 32. FATORES DIETÉTICOS NA LITÍASE RENAL 248
José Butori Lopes de Faria	Ita Pfeferman Heilberg, Lígia Araújo Martini, Nestor Schor
Fases do envolvimento renal no <i>Diabetes mellitus</i> 202	Cálcio 248
Possíveis marcadores de suscetibilidade à nefropatia diabética... 203	Sódio..... 249
Tratamento nas diversas fases da lesão renal no DM..... 204	Proteína..... 249
	Carboidratos 250
	Oxalato 250
	Ingestão de líquidos..... 250
	Resumo 251
⊕ 27. DOENÇA RENAL E GRAVIDEZ..... 211	○ 33. NEFROPATIAS TUBULARES NA INFÂNCIA..... 253
Istênio José Fernandes Pascoal,	Olberes Vitor Braga de Andrade, Valderez Raposo de Mello, Júlio Toporovski
Rui Toledo Barros, Myrthes Anna Maragno Toledo Barros	Distúrbios de acidificação..... 253
O rim e a gravidez normal..... 211	Distúrbios do transporte de Na ⁺ , K ⁺ e Mg ⁺ 264
Doença renal crônica 212	Distúrbio da concentração urinária..... 266
	Distúrbios do transporte do fosfato e do metabolismo da vitamina D..... 266
⊕ 28. MONITORIZAÇÃO DO TRANSPLANTE RENAL..... 218	⊕ 34. RIM: ENDOTÉLIO E HIPERTENSÃO..... 271
Roberto Ceratti Manfro, Luiz Felipe S. Gonçalves	Roberto Zatz, Clarice Kazue Fujihara
Monitorização do enxerto renal 218	Influência do endotélio sobre outras células e sobre a microcirculação..... 271
	Fator relaxante derivado do endotélio (EDFR) – óxido nítrico 271
	Influência do EDRF/NO sobre a microcirculação renal 272
	Efeitos hemodinâmicos do bloqueio crônico do NO..... 273
	Efeitos do bloqueio crônico do NO sobre a estrutura renal 274
○ 29. BASES MOLECULARES DOS MECANISMOS DE REJEIÇÃO DOS TRANSPLANTES 226	⊕ 35. MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL 278
Mario Abbud Filho	Dante Marcelo Artigas Giorgi
Moléculas antigênicas e estruturas de reconhecimento antigênico 226	Histórico 278
Mecanismos moleculares de ativação da célula T..... 230	Esfigmomanômetro de Riva-Rocci 278
Proliferação e diferenciação celular 231	Técnicas para o registro prolongado da pressão arterial 279
	Aplicações científicas da monitorização dinâmica não-invasiva da pressão arterial 280
	Monitorização ambulatorial da pressão arterial na prática clínica 281
	Indicações..... 281
	Vantagens e limitações..... 282
	Interpretação do resultado 283
30. CAPTAÇÃO DE ÓRGÃOS PARA TRANSPLANTE 235	
José Osmar Medina Pestana, Maria Lúcia dos Santos Vaz	
Cuidados com o doador 236	
31. PERSPECTIVAS DO TRANSPLANTE RENAL NA DÉCADA DE 90..... 239	
Valter Duro Garcia, João Carlos Goldani, Antonio Eduardo Bittar, Elizete Keitel	
Aumento no número de doadores cadáveres..... 239	
Novas drogas imunossupressoras..... 240	
Rejeição crônica..... 242	
Xenotransplante..... 243	
Indução de tolerância 244	

⊕ 36. SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO NA HIPERTENSÃO ARTERIAL — MICRONEUROGRAFIA 289	⊕ 38. HIPERTENSÃO ARTERIAL NA RAÇA NEGRA..... 303
Taís Tinucci, Sandra Balieiro Abrahão, Décio Mion Jr.	Jenner Cruz, Helga Maria Mazzorolo Cruz, Antonio Bartolomeu Cruzera
Noções gerais 289	Aspectos epidemiológicos 303
Técnicas empregadas na avaliação da regulação neural da circulação 290	Resposta aos hipotensores..... 303
Conclusão 297	Lesões em órgãos-alvo..... 304
	Hipóteses para explicar as diferenças quanto às alterações vasculares..... 304
⊕ 37. SAL E HIPERTENSÃO: ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS E CLÍNICOS 299	⊕ 39. COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES DA HIPERTENSÃO ARTERIAL: TERAPÊUTICA E PREVENÇÃO 307
Joel Cláudio Heimann, Varujan Dichtchekenian, José Luiz Santello	José Luiz Santello, Joel Cláudio Heimann, Varujan Dichtchekenian
Estudos experimentais em animais de laboratório..... 299	Complicações cardíacas da hipertensão arterial 307
Estudos experimentais em seres humanos 300	Complicações vasculares 309
Estudos epidemiológicos 300	
Opinião dos autores..... 301	⊕ 40. HIPERTENSÃO MALIGNA: PROGNÓSTICO E CONDUTA ATUAL.. 313
Sugestão para conduta terapêutica..... 301	Iván Francisco Velasco-Cornejo, Luís Cuadrado Martín, Francisco Habermann, Roberto Jorge da Silva Franco
	Prognóstico..... 314
	Tratamento..... 315



1

BIOLOGIA MOLECULAR APLICADA À NEFROLOGIA

Mirian Aparecida Boim
Nestor Schor



INTRODUÇÃO

A biologia molecular deve ser entendida fundamentalmente como um novo enfoque aos fenômenos biológicos, fornecendo rico instrumental de trabalho, o qual tem sido atualmente utilizado na maioria dos campos da pesquisa biomédica. A maneira mais simples de compreensão de como a biologia molecular pode ser útil no entendimento de diversos processos fisiológicos e fisiopatológicos baseia-se no chamado "dogma central":

DNA — transcrição → RNA — tradução → PROTEÍNA
↓
↑
replicação

Cada cromossomo é composto por moléculas de DNA contendo centenas ou milhares de genes, a maioria dos quais codifica proteínas. A informação genética contida no DNA é transmitida à maquinaria citoplasmática para a produção de uma proteína através do RNA.

A relação entre DNA, RNA e proteína foi estabelecida em 1953, na qual a cadeia de DNA pode servir como molde tanto para a produção de uma fita de DNA complementar (processo de replicação) como para formar uma cadeia complementar de RNA (transcrição). Por sua vez, a molécula de RNA serve como molde ou código para ordenar uma seqüência de aminoácidos que formarão uma determinada proteína¹⁷.

Embora o conceito do "dogma central" se faz brilhante pela sua simplicidade, os processos nele envolvidos são complexos. Assim, não pretendemos, é claro, que este texto sirva como um curso ou um manual de biologia molecular, para isso recomendamos as referências^{7, 11, 17}. Entretanto, neste capítulo pretendemos revisar conceitos

básicos, fornecer informações sobre as principais técnicas utilizadas, bem como correlacionar doenças do campo nefrológico onde a biologia molecular está sendo empregada.

ESTRUTURA E FUNÇÃO DOS ÁCIDOS NUCLÉICOS

O DNA (ácido desoxirribonucléico) é composto por duas fitas complementares de nucleotídeos (adenina - A, citosina - C, timina - T e guanina - G) acoplados ao carbono 1' de uma desoxirribose, a qual contém um grupo fosfato no carbono 5'. Os nucleotídeos ou bases nitrogenadas são pareados de tal maneira que a adenina sempre pareia com a timina e a citosina com a guanina. As duas fitas do DNA estão interligadas por pontes de hidrogênio entre os pares de bases. Assim, cada fita de DNA é composta por uma cadeia de polinucleotídeos formando ligação fosfodiéster com o carbono 3' da base adjacente.

A estrutura do RNA (ácido ribonucléico) é similar, com a diferença de que o açúcar é uma ribose, contém o nucleotídeo uracila (U) no lugar da timina e é normalmente sintetizado pela célula como uma fita simples. Três formas de RNA estão envolvidas na síntese de proteínas: RNA mensageiro (mRNA), RNA ribossômico (rRNA) e RNA transferidor (tRNA). Entretanto, apenas o mRNA, o qual contém o código genético, será traduzido em uma determinada seqüência de aminoácidos, que serão por sua vez ordenados de acordo com este código. Por outro lado, o mRNA representa, paradoxalmente, apenas 2 a 5% de todo o RNA celular.

A leitura da mensagem contida no mRNA é feita em grupos de 3 bases, denominados có-

dons, portanto, se apenas 4 bases fazem parte da molécula de mRNA, 64 combinações diferentes de códons poderão ser obtidas. Por outro lado, as 64 combinações codificam apenas 20 aminoácidos, o que significa que um determinado aminoácido pode ser codificado por mais de um códon. Assim, a maioria dos aminoácidos possui dois a seis possíveis códons, propriedade referida como "degenerancy". Assim, a fenilalanina, por exemplo, pode ser codificada tanto pelo códon UUU como pelo UUC (Quadro 1.1). Alguns códons específicos normalmente funcionam como reguladores dos processos envolvidos na tradução do mRNA em proteína, como por exemplo o códon ATG designa o início da tradução e os códons TAA e TAG são os "stop codons", os quais determinam o final da tradução de uma determinada seqüência de bases na proteína correspondente.

Quadro 1.1 – Código genético.

1ª posição (term 5')	2ª posição		3ª posição (term 3')		
U	U	C	A	G	
	Fen	Ser	Tir	Cis	U
	Fen	Ser	Tir	Cis	C
	Leu	Ser	"Stop"	"Stop"	A
C	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	Gln	Arg	A
	Leu	Pro	Gln	Arg	G
A	Iso	Tre	Asn	Ser	U
	Iso	Tre	Asn	Ser	C
	Iso	Tre	Lis	Arg	A
	Met	Tre	Lis	Arg	G
G	Val	Ala	Asp	Gli	U
	Val	Ala	Asp	Gli	C
	Val	Ala	Glu	Gli	A
	Val	Ala	Glu	Gli	G

Embora o mRNA seja constituído por uma seqüência contínua de bases, o DNA que o originou possui seqüências de bases que se intercalam àquelas contidas no mRNA. Estas seqüências intercaladas e que não fazem parte do mRNA são denominadas "íntrons", enquanto as seqüências que formarão o mRNA são chamadas "exons". Durante a transcrição, a molécula de DNA sofre um processo de rearranjo ("splicing"), onde o DNA é fragmentado e os "íntrons", removidos. Assim apenas os "exons" serão transcritos em mRNA. A região da molécula do mRNA que contém a informação para a seqüência de aminoácidos é chamada de região de codificação ("coding region"). Adicionalmente, o mRNA contém seqüências de nucleotídeos, nos dois lados da região de codificação, as quais formam as regiões não traduzidas

ou "untranslated regions" (UTR). Estas regiões estão envolvidas na regulação da mensagem, estabilidade e outras funções do mRNA.

Outro processo importante que ocorre ainda dentro do núcleo é a incorporação de uma cauda de poliadeninas (poli A) na recém-formada molécula de mRNA. Assim, o termo "poli A" algumas vezes é usado como sinônimo de mRNA. Essa característica do mRNA é tecnicamente útil, principalmente para se sintetizar (*in vitro*) uma fita de DNA complementar (cDNA) ao mRNA, o que pode ser obtido, basicamente, misturando-se um oligonucleotídeo contendo apenas timinas (poli T ou oligo dT) com o mRNA, o qual hibridizará através de sua cauda de poli A com o oligo dT. Assim, na presença de enzimas adequadas e dos nucleotídeos, ocorrerá a síntese de uma molécula de DNA complementar ao mRNA (uma síntese reversa ao que ocorre normalmente na natureza).

REGULAÇÃO E EXPRESSÃO DE UM GENE

As características fenotípicas da célula que aparecem, por exemplo, durante o desenvolvimento e diferenciação ou em resposta a hormônios envolvem alterações nos níveis de mRNA. O mRNA que codifica uma proteína específica é chamado de transcrito ("transcript"). A abundância de um determinado transcrito geralmente se correlaciona com os níveis de síntese da proteína correspondente, processo normalmente referido como a expressão de um gene. Estes níveis de mRNA são regulados por processos complexos que requerem seqüências específicas do DNA, referidos como elementos de controle. Estes elementos de controle envolvidos na iniciação de uma transcrição (DNA → mRNA) são chamados promotores. Um dos promotores mais conhecidos é o chamado "TATA box". Outros elementos de controle são descritos, como os amplificadores ("enhancers") e as proteínas regulatórias da transcrição¹⁷.

MANIPULAÇÃO DO DNA E DO RNA

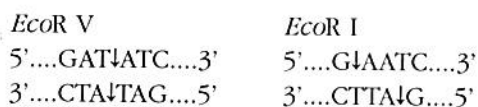
Em condições fisiológicas normais, as duas fitas da dupla hélice da molécula de DNA estão firmemente ligadas e não se separam. Entretanto, se a dupla hélice for exposta a temperaturas elevadas ou a pH extremos (< 3 ou > 10), as fitas se denaturam ou se separam. As fitas denaturadas podem se recombinar para formar a dupla hélice nativa quando mantidas várias horas a temperaturas próximas de 65°C. Esse processo de acoplamento ("annealing") é altamente específico para produzir fitas duplas perfeitas e, portanto, com as seqüências de bases exatamente complementa-

res. Por outro lado, fitas duplas "imperfeitas" podem ser formadas quando a temperatura de acoplamento é reduzida (baixa estringência). Outro fator importante no processo de separação e recombinação das fitas de DNA é a incidência das bases citosina (C) e guanina (G), uma vez que três pontes de hidrogênio ligam estas duas bases enquanto apenas duas pontes fazem a ligação entre adenina (A) e timina (T). Assim, duplas fitas contendo maior proporção de Cs e Gs são mais estáveis, necessitando portanto de temperaturas mais elevadas para se denaturar do que fitas com predomínio de As e Ts.

Enzimas de restrição

As enzimas de restrição começaram a ser descobertas em 1950 por Salvador Luria e Giuseppe Bertani¹⁷, os quais observaram que certas linhagens de *Escherichia coli* eram resistentes a infecção por vários tipos de bacteriófagos, ou seja, a bactéria era capaz de "restringir" o crescimento e a replicação dos fagos. Alguns anos mais tarde verificou-se que extratos de *E. coli* digeriam eficientemente o DNA de fagos estranhos. Assim, enzimas extraídas de diversas linhagens de bactérias e que digerem DNA estranho foram genericamente chamadas de enzimas de restrição.

As enzimas de restrição reconhecem pequenas seqüências da dupla fita de DNA e "cortam" a molécula próximo ou dentro do sítio de reconhecimento. Assim, o DNA tratado com uma enzima de restrição poderá ser cortado em um número previsível de fragmentos, definidos pelo número e pelo local de reconhecimento da(s) enzima(s) utilizada(s). Aproximadamente 600 enzimas de restrição estão descritas. As seqüências reconhecidas normalmente contêm 2, 6 ou 8 bases. O corte pode ocorrer num mesmo local para as duas fitas, o que produzirá os chamados "blunt ends", ou pode ocorrer de tal maneira que os terminais dos fragmentos sejam diferentes (terminais coesivos ou "overhanging ends"). A enzima *EcoR* V, derivada de uma cepa de *E. coli* por exemplo, produz "blunt ends", enquanto a *EcoR* I produz terminais coesivos:



As enzimas de restrição são bastante utilizadas em diversas manobras, como por exemplo na construção de "mapas de restrição" (localização dos sítios de reconhecimento de enzimas em determinada seqüência do DNA), na subclonagem e na construção das "bibliotecas genômicas", como será comentado posteriormente.

Ribonucleases (RNases)

Enzimas que digerem RNA. A hidrólise pode ocorrer em uma fita simples de RNA ou em fitas híbridas RNA-DNA. Estas enzimas são utilizadas, por exemplo, quando um RNA precisa ser eliminado de uma reação após ter servido como molde para a síntese de uma fita de DNA complementar.

Polimerases

DNA polimerases – promovem a extensão da molécula de DNA a partir de um "primer" (seqüência de algumas bases complementares à fita simples de DNA). Estas enzimas trabalham no sentido de adicionar bases ao "primer", gerando a fita complementar de DNA. A maioria destas polimerases possui também uma atividade exonuclease intrínseca, ou seja, removem bases do terminal 3' da molécula simples de DNA. Entretanto, algumas enzimas também degradam a fita de DNA a partir do terminal 5'. Como exemplos de DNA polimerases:

E. coli DNA polimerase I – exemplo de enzima com atividade exonuclease no terminal 5' além do 3'; fragmento Klenow da *E. coli* DNA polimerase – amplamente utilizada em vários processos de síntese, como na geração da fita de DNA complementar e para reparar terminais coesivos transformando-os em "blunt ends"; T4 e T7 DNA polimerases – produtos de genes dos bacteriófagos T4 e T7, respectivamente, utilizados em diversas reações de síntese de DNA.

A Taq DNA polimerase foi originariamente isolada da bactéria *Thermus aquaticus* e atua em temperaturas ótimas entre 75 e 80°C, mas retém sua atividade mesmo em temperaturas tão altas quanto 92°C. Devido à sua estabilidade térmica, a Taq polimerase tem sido utilizada em técnicas como "polymerase chain reaction" (PCR). Transcriptase reversa – produtos de retrovírus são utilizadas para gerar fitas de DNA a partir de RNA, ou seja, fitas de cDNA.

RNA polimerases – T3, T7 e SP6 RNA polimerases são produtos de genes dos respectivos bacteriófagos T3, T4 e SP6. Estas enzimas são utilizadas para produzir elevados níveis de RNA a partir de uma seqüência de DNA.

Fosfatases e quinases

A fosfatase alcalina catalisa a remoção de grupos fósforo do terminal 5' das moléculas de DNA ou RNA (defosforilação). A fosfatase alcalina é muito utilizada para remover o grupo fosfato de vetores que foram cortados para a inserção de um segmento de DNA, reação que evita que o DNA do plasmídeo se religue. T4 polinucleotídeo quinase efetua a transferência de grupos fosfato proveni-

entes do ATP para grupos hidroxil localizados no terminal 5' do DNA ou RNA, reação referida como fosforilação. T4 DNA ligase catalisa a ligação fosfodiéster entre o grupo fosfato do terminal 5' e o grupo hidroxil do terminal 3' da base adjacente.

DNA RECOMBINANTE

Como descrito antes, a existência de enzimas que cortam, religam, sintetizam e reparam moléculas de DNA propiciou o desenvolvimento da tecnologia do DNA recombinante. Entretanto, tão importante quanto as enzimas de manipulação dos ácidos nucleicos, o descobrimento de DNA circulares intrínsecos de algumas bactérias, com capacidade de se auto-replicar, também foi fator fundamental.

Vírus bacterianos (bacteriófagos ou fagos), plasmídeos ou outros tipos de organismos parasitários capazes de se auto-replicar em uma bactéria hospedeira são referidos coletivamente como vetores. Assim, na terminologia médica, um vetor é um organismo que carrega um patógeno de um hospedeiro para outro. Em biologia molecular, um vetor é uma molécula de DNA que é utilizada como veículo para carregar seqüências de DNA estranho de uma *E. coli* para outra célula hospedeira.

Os plasmídeos são os vetores bacterianos mais simples. Um DNA circular com 1.000 a 200.000 pares de bases, que existe independentemente do cromossomo bacteriano. Os vetores ou plasmídeos podem ser introduzidos em uma bactéria através de métodos especializados de permeabilização, choque térmico ("heat shock") ou elétrico ("electroporation"). São utilizados em biologia molecular com vários objetivos, como por exemplo para amplificação de um fragmento de DNA, uma vez que, conforme mencionado, o plasmídeo, sendo um DNA, pode ser cortado e um fragmento de DNA estranho pode ser inserido dando origem a um DNA recombinante. Assim, o plasmídeo híbrido quando introduzido na bactéria hospedeira, processo referido como transformação, pode ser biologicamente amplificado quando a bactéria transformada se replica, dando origem assim a um clone.

De uma maneira geral todos os plasmídeos contêm em seu DNA pelo menos três características comuns: um sítio de replicação (local determinado do DNA do plasmídeo onde a replicação de seu DNA começa); um ou mais genes responsáveis pela resistência a antibióticos (assim, somente as bactérias transformadas, ou seja, que possuem o plasmídeo inserido serão capazes de sobreviver em meio de cultura que contenha antibióticos); e um local de clonagem, para a inserção do DNA estranho. Na maioria dos plasmí-

deos utilizados, o local de inserção do DNA é um "polylinker", termo designado para indicar uma seqüência do DNA do plasmídeo que contém múltiplos sítios para enzimas de restrição.

O processo de incorporação do plasmídeo recombinante, ou seja, contendo o DNA estranho inserido em seu genoma em uma bactéria seguido pela sua replicação (formação de colônias) é normalmente referido como subclonagem, uma vez que se utiliza apenas um fragmento de DNA e não a uma molécula completa. Assim, o DNA de interesse deve ser preparado para a sua inserção no plasmídeo, ou seja, deve ser digerido com uma enzima de restrição específica para produzir um fragmento com terminais compatíveis aos terminais do plasmídeo também previamente digerido.

Os plasmídeos normalmente utilizados na subclonagem são geneticamente construídos de maneira a possuírem características específicas, conforme mencionado acima. Assim, o plasmídeo contém um gene para resistência à ampicilina, por exemplo, o que funcionará como um marcador seletivo, uma vez que as bactérias que não incorporaram o plasmídeo não crescerão em meio contendo ampicilina. Adicionalmente, o plasmídeo contém, na região do "polylinker", um fragmento do gene que codifica a β -galactosidase de *E. coli*, enzima que hidrolisa a lactose produzindo uma galactosidase ativa que pode ser detectada quando as bactérias crescem em ágar contendo X-gal, um análogo de lactose que produz um cromógeno, quando hidrolisado pela galactosidase. O local de clonagem ("polylinker"), onde o DNA estranho será inserido, está localizado dentro do gene para a β -galactosidase e assim a inserção do DNA neste local produzirá uma galactosidase inativa e portanto a bactéria hospedeira que incorporou o vetor contendo o DNA estranho inserido crescerá como uma colônia branca, enquanto a bactéria contendo o plasmídeo que não incorporou o DNA estranho crescerá como uma colônia azul, uma vez que ela será capaz de produzir a galactosidase ativa. Assim, as colônias brancas deverão ser selecionadas, por conterem o fragmento de DNA assim subclonado.

Finalmente, o plasmídeo com o DNA inserido pode ser recuperado lisando-se a célula, e o DNA subclonado pode ser resgatado utilizando-se novamente as enzimas de restrição que cortarão o plasmídeo, liberando o fragmento de DNA subclonado.

BIBLIOTECA GENÔMICA ("LIBRARY"), "SCREENING" E CLONAGEM

Vários passos metodológicos estão envolvidos na clonagem de um gene, os quais podem ser resumidos em três etapas principais: 1. construção de uma biblioteca genômica, onde fragmentos de

DNA provenientes de um gene são inseridos em um vetor; 2. seleção do fragmento de DNA de interesse ("screening"); e 3. clonagem do fragmento.

As etapas básicas para se construir uma biblioteca de cDNA são: obtenção de RNA total de células ou tecidos; seleção do RNA mensageiro, feito através de colunas contendo oligo dT e que, portanto, retém o mRNA através de sua cauda de poli A, conforme já referido; síntese da primeira fita complementar de DNA a partir do mRNA, utilizando a enzima transcriptase reversa; síntese da segunda fita de DNA originando uma fita dupla de DNA; fragmentação do DNA com enzimas de restrição; inserção dos fragmentos em um vetor, transformação da bactéria com o vetor recombinante; transferência das colônias para filtros de hibridização; hibridização dos filtros com um "probe" radioativo (pequena seqüência de nucleotídeos complementares ao DNA); seleção ("screening") das colônias positivas, ou seja, que contêm o fragmento de DNA de interesse. Finalmente, o vetor contendo o fragmento de DNA clonado é extraído da bactéria e seqüenciado¹⁵. O método mais comumente utilizado no seqüenciamento de DNA, desenvolvido por Sanger e cols.¹⁶, envolve uma reação de término da cadeia por dideoxynucleotídeos.

Análise de um gene clonado

A expressão de um clone pode ser analisada de algumas maneiras, entretanto destacaremos aqui a análise por expressão funcional, a qual consiste na introdução de uma proteína, um mRNA ou um cRNA em organismo vivo, buscando-se a expressão funcional. Os ovos da rã africana *Xenopus laevis* constituem um sistema altamente eficiente, pois possuem todas as enzimas necessárias para a expressão de proteínas codificadas por mRNA neles injetados. Mais especificamente, o oócito da *Xenopus* tem sido bastante útil para se clonar proteínas de transporte. Isso porque, intrinsecamente, os oócitos possuem baixa permeabilidade a íons, solutos e água. Assim, se o mRNA que codifica um canal iônico, por exemplo, é injetado no oócito, o resultado é um aumento no transporte do íon de interesse de 1 a 3 ordens de magnitude, uma vez que esta célula é capaz de "fabricar" a proteína codificada pelo mRNA injetado, bem como expressar a sua função.

Outro exemplo de célula utilizada na expressão funcional é a COS-7, derivada de rim de macaco, mais utilizada para expressar receptores e outras proteínas de membrana⁸.

HIBRIDIZAÇÃO ("BLOTTING")

A hibridização dos ácidos nucleicos com "probes" específicos baseia-se na capacidade das fitas

simples de DNA e RNA se ligarem às suas seqüências complementares.

Southernblot – técnica desenvolvida por E. M. Southern, é comumente utilizada para se analisar a estrutura de DNA genômico, permitindo a detecção de rearranjos e deleções encontradas em uma série de doenças humanas. Adicionalmente, o Southernblot pode ser empregado para identificar genes estruturalmente relacionados em uma mesma espécie ou genes homólogos em espécies diferentes. Basicamente, a técnica consiste em isolar o DNA genômico, o qual é digerido com enzimas de restrição, resultando em fragmentos de DNA. Os fragmentos são então separados por tamanho através de eletroforese em gel de agarose, o qual é posteriormente coberto com uma membrana de nitrocelulose. O gel e a membrana são "mergulhados" em um tampão e recobertos com papel absorvente. Assim, o DNA contido no gel passa por capilaridade para a membrana de nitrocelulose, onde é fixado através de exposição a altas temperaturas ou ondas UV. A membrana é então exposta a um "probe" marcado (radioativo ou quimioluminescente), o qual é específico para o DNA de interesse. Este "probe" pode ser um RNA, um cDNA clonado ou um oligonucleotídeo sintético. Assim, o "probe" hibridizará com os fragmentos compostos por seqüências de bases que são complementares a ele. A detecção é feita por auto-radiografia do filtro de nitrocelulose, resultando em "bandas" indicando o número e o tamanho dos fragmentos complementares ao "probe".

Northernblot – técnica similar ao Southernblot para se analisar RNA. Enquanto no Southernblot o "probe" é hibridizado com DNA, no Northernblot o "probe" é hibridizado com RNA. Esta técnica é normalmente utilizada para detectar mRNA específicos, avaliar a síntese e o "turnover" de mRNA celular, bem como para comparar a expressão de um mRNA particular em diferentes tecidos e situações, como por exemplo durante o desenvolvimento, e outras situações fisiológicas e fisiopatológicas, onde existe modificação na expressão de uma determinada proteína e, portanto, no mRNA que a codifica.

Westernblot – usando proteínas, são transferidas do gel (normalmente feito de SDS-poliacrilamida) para a membrana. Neste caso o "probe" é um anticorpo que, especificamente, reconhece a proteína de interesse.

"POLIMERASE CHAIN REACTION" - PCR

O PCR é baseado na amplificação enzimática do DNA. Esta técnica tem se tornando cada vez mais

popular, por fornecer um método simples e rápido de amplificação de um seguimento de DNA^{6,14}. Antes do PCR, o único método disponível para se purificar e amplificar seqüências de DNA era baseado na amplificação biológica em células em cultura, ou seja, através de subclonagem.

A replicação enzimática empregada no PCR envolve uma DNA polimerase termoestável, a Taq polimerase, a qual utiliza a fita simples de DNA como molde para a síntese de uma nova fita complementar e, portanto, o DNA tem que estar denaturado. A denaturação ocorre em altas temperaturas (~92°C), daí a necessidade de a enzima ser termoestável. Para que a síntese ocorra, é necessário que haja um iniciador ou "primer", o qual deve ser complementar a uma pequena seqüência do DNA a ser amplificado. Normalmente, dois "primers" contendo 18-23 bases cada um são utilizados para que a síntese ocorra nos dois sentidos, 5'→3' (sense) e 3'→5' (anti-sense), resultando na amplificação do seguimento contido entre os dois "primers", conforme exemplificado abaixo.

A reação basicamente utiliza amostras de DNA genômico ou cDNA (complementar ao mRNA), a enzima Taq polimerase, uma mistura das 4 bases (A,T,C, e G) e alguns passos envolvendo modificações de temperatura. Assim, a amostra é aquecida a 92°C para denaturar a fita dupla de DNA e então resfriada a temperaturas variáveis entre 37 e 65°C para que ocorra o acoplamento dos "primers" (annealing) e finalmente aquecida a 72°C, temperatura ótima para a Taq polimerase sintetizar a fita complementar, processo referido como "extensão". Ao final deste ciclo, duas fitas duplas foram obtidas. O ciclo térmico se repete por um número variável de vezes (normalmente por 30 vezes), resultando em uma amplificação da ordem de 10⁹ vezes do segmento alvo do DNA. Assim, teoricamente é possível se detectar amplificações a partir de uma única molécula de DNA, sendo portanto uma técnica bastante eficiente para se amplificar DNA raros. Entretanto, inúmeras são as aplicações do PCR, como por exemplo a detecção de mRNA específicos em amostras de células ou tecidos. A partir do mRNA ou mesmo RNA total, o cDNA é sintetizado utilizando-se a transcriptase reversa e posteriormente submetido ao PCR para amplificar um segmento definido pelos dois "primers". Outras aplicações incluem: produção de "probes" para hibridização, "screening" de bibliotecas genômicas e "blots"; geração de quantidades de DNA suficientes para o seqüenciamento e, finalmente, sua aplicabilidade na prática médica inclui detecção de mutações e alterações genômicas herdadas, controle terapêutico no tratamento de câncer, detecção de infecções bacterianas e virais etc.⁹.

APLICAÇÃO DA BIOLOGIA MOLECULAR À NEFROLOGIA

Após revisão sucinta dos principais aspectos básicos envolvidos nas técnicas aplicadas em biologia molecular, devemos ressaltar que o seu impacto na prática médica decorre primeiramente da utilização do PCR que estabeleceu novas bases e critérios para diagnóstico e especialmente na sensibilidade dos métodos até então aplicados em patologia clínica. Ainda modestamente, o impacto do Projeto Genoma Humano na atividade médica, está na fase preditiva, com algumas propostas de tratamento genético, como na fibrose cística.

Entretanto, independente da aplicação a curto prazo, o Projeto Genoma Humano, que visa determinar o mapa genético de todos os cromossomos, antevê possibilidades revolucionárias, como detecção e prevenção de moléstias degenerativas, metabólicas, câncer etc., com possibilidades reais de intervenção terapêutica.

Também de impacto em nível nefrológico, é o desenvolvimento de modelos experimentais diretamente utilizados no estudo de determinados fatores fisiopatológicos. Estes modelos baseiam-se no desenvolvimento de ratos ou camundongos transgênicos, que apresentam genes novos ou alterados, incorporados de uma maneira estável e duradoura no seu genoma. A injeção de novo gene (transgene), no pronúcleo, permite integrá-lo ao genoma do animal. O embrião é então reimplantado no útero, onde terá seu desenvolvimento completado. A modificação introduzida no genoma será transmitida para a prole. Como exemplo, é a introdução do gene Ren-2 do camundongo no rato, produzindo na sua prole animais com hipertensão muito grave¹⁵. Mais, ainda, este modelo fornece um sistema único para o estudo de hipertensão arterial renina-dependente.

O impacto desta metodologia sobre vários setores da nefrologia ainda não está totalmente avaliado. Como exemplo potencial é a introdução em porcos de componentes do sistema imunológico humano, criando assim animais transgênicos, permitindo tolerância interespecie, possibilitando a utilização de órgãos de porco para transplante em humanos, dentre outras possibilidades.

Conforme referido, as recentes aquisições da biologia celular/molecular utilizadas em medicina têm uma vasta aplicação. Neste capítulo, também pretende-se atualizar alguns dos conhecimentos desta área, mais diretamente relacionados com o campo nefrológico.

A aplicação da biologia molecular em nível pré-natal já tem o seu lugar estabelecido. Dentre as várias doenças que, em número vertiginosamente crescente, têm seu diagnóstico realizado neste período, referimos algumas patologias co-

mo a deficiência da 21-hidroxilase através de um "probe" específico, o 21-OH DNA; hemoglobino-patias como a anemia falciforme, pela identificação da beta-globina, através da análise por "linkage" e PCR; as talassemias, cuja alteração primária é a formação inadequada de mRNA, levando à geração de proteína anormal por um lado e, por outro, com sua freqüente associação com amiloidose, podem ser diagnosticadas pela utilização de "probes" específicos; doença de von Willebrand, pelo estudo do DNA dos leucócitos, via PCR; várias doenças infecciosas, como os portadores de HIV, hepatites etc. podem ser detectadas nesta fase. Adicionalmente, doença policística do adulto, detectada no cromossomo 16, com dois *loci* provavelmente relacionados. Deficiência de ornitina transcarbamilase, enzima que participa no ciclo da uréia, primariamente em nível hepático, cuja ausência/deficiência provoca intoxicação por hiperamoniemia. Nesta doença são detectados vários defeitos enzimáticos e, para seu diagnóstico, utilizam-se "probes" específicos como o MspI, BamHI, TaqI etc. Estes são exemplos práticos de aplicação desta metodologia em diagnósticos em nível de pré-natal. Assim, juntamente com outras doenças detectáveis, em nível de pré-natal, pode-se com bastante precisão antever doenças complexas.

Ao lado deste conjunto de doenças referidas, outras doenças e situações fisiopatológicas têm sido foco de atenção, como os efeitos tóxicos ambientais e medicamentosos sobre o genoma humano. Um exemplo desta situação é o emprego de barbitúricos que desencadeiam a porfíria variegata, que podem ser previamente selecionados para os pacientes suscetíveis. Pode-se analisar o efeito de drogas como os quimioterápicos, antiesquistossomóticos e a irradiação sobre o genoma, bem como o seu potencial efeito carcinogênico. Mais ainda, pode-se (e deve-se) avaliar a competência do DNA em se auto-reparar após estas agressões.

No caso específico das drogas e genoma, são interessantes os estudos desenvolvidos para avaliar, via PCR, a resistência a antibióticos. Inicialmente se detectou o gene responsável (*erm* gene) pelo rRNA-metilase que induz nos cocos gram-positivos resistência à eritromicina.

No caso das *E. coli*, a avaliação com "probes" do gene produtor da diidrofolato-redutase (DHRF), diagnostica as cepas que apresentam resistência ao trimetoprim. No caso de drogas anti-neoplásicas, ocorre aparecimento de genes de multiresistência (*mdr*), resultando em tolerância a produtos naturais como a vincristina, actinomicina D e a adriamicina. Foi detectado que a expressão dos genes *c-myc*, *c-fos* e *c-Ha-ras* está ampliada nos pacientes resistentes ao tratamento com cisplatina.

Vários grupos de pesquisadores têm destinado importante esforço ao estudo do *Diabetes mellitus* (DM). Dentre os vários aspectos clínicos desta doença multissistêmica, deve-se considerar que o DM é o principal responsável por amaurose em adultos e pela insuficiência renal crônica terminal em países do Primeiro Mundo. Apesar da importância desta doença, o entendimento e a aplicação da biologia celular/molecular à nefropatia diabética são bastante iniciais. Talvez a principal razão e disparidade do entendimento desta doença, quando comparada com os resultados obtidos em outras patologias, como a fibrose cística, a distrofia muscular e a neurofibromatose, dentre outras, seja dependente da sua herança poligênica por um lado e da participação de fatores ambientais por outro. Os pacientes com DM apresentam várias combinações de genes anormais e/ou genes anormais associados com fatores ambientais prevalentes.

No caso do DM insulino-dependente, tipo I (IDDM), decorrente de destruição imunológica das células beta-pancreáticas, importante esforço na procura de marcadores do sistema HLA-DR tem sido realizado, especialmente relacionado ao HLA-D/DR-3 e DR-4.

Dentre as descobertas, chama a atenção que a ausência do resíduo aspartato na posição 57 da cadeia DQ-beta-proteína e da arginina na posição 52 da cadeia DQ-alfa aumenta a suscetibilidade aos pacientes em desenvolver o IDDM. Estes estudos não só relacionaram as alterações do DM tipo I ao HLA-classe II, mas também ao sistema HLA-classe I, sendo que o desenvolvimento de camundongos transgênicos portadores de IDDM tem confirmado estas alterações².

Os pacientes que são suscetíveis ao IDDM desenvolvem resposta imunológica anormal, induzida por agentes virais ou químicos citotóxicos, com dano às células beta. Como marcadores do IDDM, temos os auto-anticorpos às células das ilhotas, de superfície, o anti-64-KDa proteína, auto-anticorpo a insulina etc.².

Por outro lado, o DM insulino-independente, tipo II (NIDDM), não tendo o(s) marcador(s) imunológico(s), tem sido uma avaliação mais problemática. Mais ainda, o NIDDM é uma doença mais heterogênea com diferentes subtipos. Entretanto, teriam como via final comum a deposição nas ilhotas, de substância amilóide-símile, provocando disfunção nestas células. Este amilóide é semelhante à calcitonina neuropeptídeo gene-relacionado (CGRP). Provavelmente a etiologia do NIDDM seria hereditária, modulada por fatores ambientais. Dentre os cromossomos relacionados está o 11, onde o gene da insulina está localizado. Relaciona-se também com o HLA-DR-3/4 e com o HLA-DQ-beta. Entretanto, os marcadores genéticos têm falhado em identificar os princi-

pais genes envolvidos no NIDDM. Mas, tem-se conseguido relativo sucesso em detectar mutações no receptor da insulina, apesar da grande maioria dos pacientes tê-los normais.

Também, tem-se detectado alteração no gene, que está relacionado à secreção de insulina em subtipos de pacientes com NIDDM. Nestes, a proteína GLUT2, a principal carregadora de glicose para dentro da célula beta-pancreática, está defeituosamente expressa, com menor atividade. Desta maneira, o transporte de glicose para o espaço intracelular, que irá desencadear a fosforilação do ADP em ATP, diminui a atividade dos canais de K induzindo abertura dos canais de Ca. O aumento do Ca em nível intracelular estimula a liberação de insulina. Assim, os pacientes com este defeito necessitam maiores quantidades de glicose extracelular para que ocorra sensibilidade em nível intracelular.

Nos pacientes portadores de NIDDM resistentes à insulina, têm sido observados alterações do transportador de glicose, GLUT4, transportador de glicose insulino-dependente nas células periféricas.

Utilizando-se estes marcadores, tem-se procurado detectar, nos diferentes subgrupos de pacientes diabéticos, aqueles que apresentam potencial para o desenvolvimento de nefropatia diabética. Observou-se que nestes pacientes ocorre aumento do contratransporte celular de sódio-lítio. Entretanto, faltam estudos relacionando à herança genética deste fenômeno².

Interessante é a observação de que em modelos experimentais de DM com hiperfiltração, hiperfluxo e hipertensão glomerular apresentam menor expressão do transportador GLUT4.

Esta alteração provoca relaxamento da musculatura lisa por hiperpolarizar estas células que apresentam canais de K dependentes de ATP. O relaxamento e a vasodilatação permitem a transmissão da pressão sistêmica à microvasculatura, favorecendo a hipertensão glomerular e as lesões da microcirculação observadas nesta doença. Adicionalmente, a hiperfiltração também é provocada pelo acúmulo de sorbitol e depleção de mioinositol na vasculatura renal.

A redução de mioinositol reduz os fosfolípidos da membrana celular, reduzindo a concentração do Ca intracelular, diminuindo a resposta aos hormônios vasoconstritores. Este efeito induz vasodilatação vascular com a conseqüente transmissão inadequada da pressão sistêmica à microcirculação.

A deposição de matriz extracelular (MEC) é mais um fator importante do desencadeamento da nefropatia diabética. É possível que o aumento da MEC seja decorrente da sua aderência às proteínas glicosiladas na região mesangial. Estas proteínas glicosiladas apresentam receptores nas

células mesangiais, estimulando a produção de MEC, do tipo colágeno IV, laminina, sulfato de heparan etc.² Desta maneira, apesar do inicial e ainda discreto conhecimento em nível celular/molecular do DM, novos e promissores avanços deverão, em breve, permitir um melhor conhecimento dos seus fenômenos fisiopatológicos.

No caso das doenças glomerulares, apesar da multiplicidade etiológica e mesmo dos vários processos fisiopatológicos envolvidos (imunomediados, hemodinâmicos, tóxicos etc.), a via final comum é a produção inadequada de MEC pelo glomérulo afetado, que evolui para a glomerulosclerose. Desta maneira, o(s) mecanismo(s) envolvido(s) na produção de MEC deve ser analisado com este moderno instrumental de biologia celular/molecular.

Independentemente da etiologia ou da cascata fisiopatológica, os genes ativados pelo processo nefrítico podem ser detectados pelo seu respectivo mRNA e com a sua proteína gerada. Para este fim, utilizam-se glomérulos cultivados de humanos e de animais com diversos modelos experimentais de nefrite. Empregam-se técnicas variadas de eletroforese, radiomarcção biossintética, Western blot, imunoprecipitação e imunohistoquímica para citar os métodos mais clássicos.

Utilizando estas técnicas, é possível determinar se os glomérulos nefríticos produzem matriz e se este efeito é dependente da TGF-beta ("transforming grown factor beta").

É de interesse a utilização de plasmídeos que expressam o decorin, um proteoglicano que ao se ligar ao TGF-beta o inativa. O gene para o decorin humano já está clonado e está sendo utilizado, através das técnicas de DNA recombinante, em glomerulonefrite experimental com resultados promissores¹².

A busca de marcadores específicos para processos tumorais, de uma maneira geral, tem sido bastante intensa^{1, 4}. Várias proteínas estão sendo relacionadas com diferentes genes indutores de tumores renais, da bexiga e próstata. No caso do tumor de Wilms, várias aberrações cromossômicas têm sido detectadas, sendo provavelmente a alteração das proteínas ligadas ao DNA de um gene localizado no cromossomo 11 a principal alteração.

No caso específico do mieloma múltiplo, apesar de já ser conhecida a alteração cromossômica 1, 12 e 14 dos pacientes com gamopatias monoclonais, ocorre aumento da expressão do c-myc mRNA e do p53. Entretanto, pouco auxílio no diagnóstico e mesmo no tratamento tem-se conseguido com a aplicação deste novo instrumental biológico.

Diferentemente, para as doenças infecciosas, o avanço no diagnóstico de várias entidades é, sem dúvida, impressionante. Doenças infeccio-

sas com envolvimento renal do tipo das hepatites A, B, C e delta, infecções por *E. coli*, citomegalovírus, EBV, micoplasma, fungos, tuberculose, HIV, *Plasmodium falciparum*, esquistossomose, filária, dentre alguns dos exemplos, têm o seu diagnóstico muito mais rápido e preciso.

Quanto à hipertensão arterial, a procura de marcadores genéticos também tem sido bastante intensiva¹⁰, porém a principal dificuldade está relacionada ao caráter poligênico desta doença, associado aos fatores ambientais de risco¹⁸. Vários genes têm sido implicados no desenvolvimento da hipertensão arterial, especialmente os que expressam a renina, o angiotensinogênio, os dos receptores da angiotensina II, do fator atrial natriurético, de co-transporte Na⁺-Li⁺, Na⁺-K⁺, da ATPase Na⁺-K⁺ etc¹⁰. Em nível experimental, sabe-se, por exemplo, que os ratos espontaneamente hipertensos apresentam polimorfismo genético ao gene da renina e em outras regiões do cromossomo 10 e do 18¹⁰; nos ratos Milan ocorre substituição de aminoácidos nas cadeias alfa e beta, bem como aumento da atividade do gene que expressa o co-transporte⁵ de Na⁺-K⁺. São bastante interessantes as observações que as células musculares da vasculatura sofrem hipertrofia induzidas por vários hormônios vasoconstritores hipertróficos como as catecolaminas, endotelina, serotonina e angiotensina. Esta última estimula a hipertrofia através da expressão do mRNA dos protooncogenes c-myc, c-gene e em nível de produção do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF). Por outro lado, o processo hipertensivo parece inibir os fatores de relaxamento vascular³.

Finalmente, a terapia genética humana é o mais recente e promissor instrumento derivado da biologia molecular aplicada. Baseia-se fundamentalmente em infectar as células-alvo com RNA genômico (que está ausente ou é defeituoso), juntamente com a enzima transcriptase reversa. Quando a célula entra em mitose, ocorre a formação, a partir do RNA injetado, de cDNA que irá integrar o genoma do paciente.

Quando este cDNA estiver incorporado, ocorrerá processo natural de formação de novos mRNA, que irão se expressar na célula até então defeituosa. Como exemplo real (em fase experimental, em humanos – apresentação pessoal do protocolo pelo Dr. Crystal, na Cornell University Medical College, 1993) é a administração do mRNA que irá induzir, nos pacientes com fibrose cística, a expressão da proteína que forma o canal de cloro, a proteína reguladora da condutância transmembrana da fibrose cística-CFTR deficitária nestes pacientes. Este processo terapêutico utiliza o vírus sem o seu envelope, não provocando assim o processo infeccioso viral indesejável. Por outro lado, sabe-se que a incorporação desta in-

formação no genoma humano é tempo-limitada, necessitando-se de posteriores administrações do retrovírus carreador. Os testes iniciais, utilizando "spray" do vírus com o mRNA da CFTR, têm conseguido incorporar estes canais de cloro na mucosa nasal dos pacientes. Deve a curto prazo ser testada a administração deste agente na árvore brônquica mais distal.

Espera-se que em futuro próximo se possa atuar intimamente e diretamente nas doenças genéticas renais como no rim policístico, na nefrite hereditária, na cistinúria, na cistinose e em outras doenças metabólicas e degenerativas.

A era da "nova" biologia celular e molecular, sem dúvida, trará avanços importantes no diagnóstico e tratamento ainda nesta década. Entretanto, já se antevê os múltiplos aspectos éticos destas descobertas, exigindo que a sociedade, como um todo, avalie o impacto das potenciais modificações e seleções sobre a espécie humana.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BERNSTAM, V.A. (ed.) – *Gene Levels Diagnostics in Clinical Practice*. Boca Raton, CRC Press, 1993.
2. BROSIUS III, F.C. – Molecular and cellular aspects of Diabetes mellitus application to diabetic nephropathy. *Semin. Nephrol.*, **12**:554-562, 1992.
3. CHOBANIAN, A.V. – Effects of hypertension on arterial gene expression and atherosclerosis. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **308**:45-53, 1991.
4. COHEN, H.T. & SUKHATME, V.P. – Molecular biology in nephrology: an overview with emphasis on the study of renal cancer. *Semin. Nephrol.*, **12**:495-505, 1992.
5. CUSI, D.; TRIPODI, G.; CASARI, G.; ROBBIA, C.; BOLLINI, P.; MERATI, G. & BIANCHI, G. – Genetics of renal damage in primary hypertension. *Am. J. Kidney Dis.*, **21**(Suppl. 2): 2-9, 1993.
6. ERLICH, H.A. (ed.) – *PCR Technology: Principles and Applications for DNA Amplification*. New York, M. Stockton Press, 1989.
7. GLUCK, S.L.; NELSON, R.D. & LEE, B.S.M. – Introduction to the principles and methods of recombinant DNA technology. *Semin. Nephrol.*, **12**:467-494, 1992.
8. JÜPPNER, H.; ABOU-SAMRA, A.B.; FREEMAN, M.; FONG, X.F. et al. – A G protein-linked receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Science*, **254**:1024-1026, 1991.
9. KAWASAKI, E.S.; CLARK, S.; COYNE, M.Y.; SMITH, S.D.; CHAMPLIN, R.; WITTE, O.N. & McCORMICK, F.P. – Diagnosis of chronic myeloid and acute leukemias by detection of leukemia-specific mRNA sequences amplified in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **85**:5698-5702, 1988.
10. LECKIE, B.J. – High blood pressure: hunting genes. *Bioessays*, **14**:37-41, 1992.
11. MICKLOS, D.A. & FREYER, G.A. (eds.) – *DNA Science: a First Course in Recombinant Technology*. North Carolina, Carolina Biological Supply, 1990.
12. MILLER, D.E.; NOBLE, N.A.; YU, X. & BORDER, W.A. – Molecular and cellular biological techniques in the study of glomerular diseases. *Semin. Nephrol.*, **12**:506-515, 1992.
13. MULLINS, J.J.; PETERS, J. & GANTEN, D. – Fulminant hypertension in transgenic rats harbouring the mouse Ren-2 gene. *Nature*, **344**:541-544, 1990.
14. MULLINS, K.B. & FALOONA, F. – Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. *Methods Enzymol.*, **155**:335-350, 1987.

15. SAMBROOK, J.; FRITSCH, E.F. & MANIATIS, T. (eds.) – *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*. 2nd ed., New York, Cold Spring Harbor Laboratory, 1989.
16. SANGER, F.; NICKLEN, S. & COULSON, A.R. – DNA sequencing with chain terminating inhibitors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **74**:5463-5467, 1977.
17. WATSON, J.D.; GILMAN, M.; WITKOWSKI, J. & ZOLLER, M. (eds.) – *Recombinant DNA*. 2nd ed., New York, W.H. Freeman, 1992.
18. WILLIAMS, R.R. – Key concepts regarding the genetics of hypertension in humans. *Am. J. Hypertens.*, **4**:590S-593S, 1991.

2

MESÂNGIO GLOMERULAR FISIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

Semiramis Jamil Hadad
Nestor Schor



INTRODUÇÃO

A fisiopatologia das doenças glomerulares, até 1927, era explicada pela participação das células endoteliais e/ou epiteliais. Em 1929, Zimmerman³⁸ descreveu uma nova região glomerular que emergia do pólo vascular como um eixo de tecido conjuntivo e se expandia, entremeando as alças capilares, contendo no seu interior células muito semelhantes e fibroblastos. A esta região denominou mesângio glomerular e seria formada pela célula mesangial (CM) e pela sua matriz. Porém, esta descrição só foi aceita a partir de 1950, com o advento da microscopia eletrônica (ME), que descreveu com detalhes a estrutura da célula mesangial.

TIPOS DE CÉLULAS MESANGIAIS

Hoje se sabe que existem apenas dois tipos de CM: a célula como músculo liso e a célula Ia⁺. A primeira é uma célula residente, muito semelhante ao músculo liso, representando de 80-90% do "pool" celular. O segundo tipo é uma célula não residente, originária da medula óssea dos leucócitos mononucleares, que por mecanismos de migração desconhecidos atingem o glomérulo e fixam-se nesta região, passando a funcionar como macrófagos, à semelhança das células hepáticas de Kupffer e macrófagos alveolares. Este tipo celular apresenta na sua superfície receptores para Fc e C3 e expressam antígenos do sistema HLA-II, daí serem conhecidas como Ia⁺ e representam apenas 2-10% do "pool" de células mesangiais.³¹

As células justaglomerulares foram inicialmente descritas como CM. Atualmente estudos estrutu-

rais com microscopia óptica e eletrônica associados a observações funcionais sugerem que as células justaglomerulares são diferentes das CM²¹.

A CM tem uma forma variada, com tamanho de 20-60µm. É formada por um corpo celular e um prolongamento citoplasmático conhecido como processo primário. No corpo celular encontramos o núcleo e as organelas como complexo de Golgi, mitocôndrias, retículo endoplasmático liso e rugoso e uma trama fina de filamentos que constituem as proteínas do citoesqueleto. Partindo do corpo celular surge o processo primário, que se estende em direção à membrana basal glomerular (MBG) e termina formando uma região angular conhecida como ângulo mesangial, conectado diretamente à MBG ou, indiretamente, através da interposição de microfibrilas extracelulares que servem como microtendões. No processo primário não encontramos organelas, mas apenas uma densa rede de filamentos que correm transversal ou diagonalmente de um lado do processo ao outro, terminando em numerosas microprojeções laterais. Outros filamentos correm a partir da inserção do ângulo mesangial, diagonalmente, através do processo da CM, terminando no lado oposto ou ancorando no citoesqueleto²¹.

As células Ia⁺ têm algumas características estruturais diferentes das do tipo músculo liso, tornando-se passíveis de diferenciação³¹.

Todas estas células encontram-se embebidas em um material muito semelhante à MBG, porém com composição bioquímica diferente, conhecido como matriz mesangial (MM). A textura da MM é mais fina que a MBG, com uma rede microfibrilar cujo componente principal é a fibronectina, diferentemente da MBG, cujo colágeno tipo IV é o seu principal constituinte²¹.

Assim, a região mesangial ocupa a parte central do tufo glomerular, separada das alças capilares apenas pelas células endoteliais, propiciando uma pequena barreira de ultrafiltração.

CONTRATILIDADE DA CÉLULA MESANGIAL

Pelas descrições estruturais, as CM têm um rico conjunto de proteínas contráteis e, portanto, são capazes de contrair, dando movimentação glomerular, como foi observado por Zimmerman³⁸ em sua descrição inicial.

Em 1969, Maria Bernick¹ trabalhando com anticorpo antiactomiosina de coelho, observou a distribuição destas proteínas no glomérulo, com grande concentração na região mesangial, sendo responsáveis pela movimentação glomerular conseqüente ao fenômeno de contração das CM. Mas, somente em 1980, Ausiello e cols.¹, trabalhando com cultura de CM, mostraram definitivamente que a CM, na presença de angiotensina II (AII) e arginina vasopressina, reduzia sua área de superfície, podendo traduzir contração celular. Este trabalho foi um marco na evolução dos conhecimentos da região mesangial, pois passamos de uma fase descritiva para a exploração das funções da região mesangial e, posteriormente, ao entendimento de sua participação nos quadros patológicos.

Evidentemente, a primeira função a ser estudada foi a capacidade de contração da CM, já que esta apresentava um rico conjunto de proteínas contráteis, sendo a actomiosina seu maior componente, seguido por outras, como a trompomiosina, alfa-actina, vinculina e desmina, em menor proporção^{3, 17}.

O fenômeno de contração necessita inicialmente de um estímulo externo, que pode ser de vários tipos: hormonais, químicos, físicos, mecânicos ou eletrogênicos. Os estímulos hormonais têm grande significado na fisiopatologia das doenças e a ação se inicia pela ligação a receptores de superfície celular. Estudos de marcação mostram que a CM tem uma densa concentração de receptores, principalmente para AII, tipo diferente daqueles de arteríola aferente e eferente⁵. Além disso, encontramos receptores para endotelina, arginina vasopressina, catecolaminas, fatores de crescimento como interleucinas, "insulin growth factor", "epidermal growth factor" e outros. Uma vez ativado o receptor, desencadeia-se uma cascata de fenômenos bioquímicos intracelulares, levando à formação de fatores solúveis conhecidos como mensageiros secundários, que irão transmitir a mensagem da região extracelular para o espaço intracelular, com conseqüente contração celular. A este fenômeno denominamos transdução do sinal.

ATIVACÃO DA PROTEÍNA G

O primeiro evento citoplasmático que ocorre é a ativação da proteína G (PG) que, na realidade, é uma família de proteínas⁷. A PG transmite os sinais com alta fidelidade, direcionando o fluxo de informações a partir da subpopulação de receptores ativados para uma única via de mensageiro secundário. A PG é assim denominada porque ela se liga aos nucleotídeos guanina, os quais, como todos os nucleotídeos, consistem de uma base orgânica, um açúcar e um ou mais fosfatos. A PG encontra-se ligada à superfície interna da membrana celular, atuando como primeiro efetor do agonista. É um heterodímero formado pelos polipeptídios alfa, beta e gama.

A subunidade alfa é a mais conhecida e a ela se liga e hidrolisa o GTP. Nesta subunidade também se encontram os determinantes estruturais da porção receptora (RG) e efetora (EG). A subunidade beta e gama isoladamente ou em conjunto com a subunidade alfa regula os efetores (enzimas citoplasmáticas), como a fosfolipase C, adenilciclase (AC) ou guanilciclase (GC) e canais iônicos de organelas e membrana plasmática. A subunidade alfa encontra-se voltada para o citoplasma e as subunidades beta e gama, para a membrana plasmática.

A subunidade alfa apresenta pelo menos três estados estruturais (Fig. 2.1): 1. inativo – ligado ao GDP (alfa-GDP); 2. transitório-deslocamento

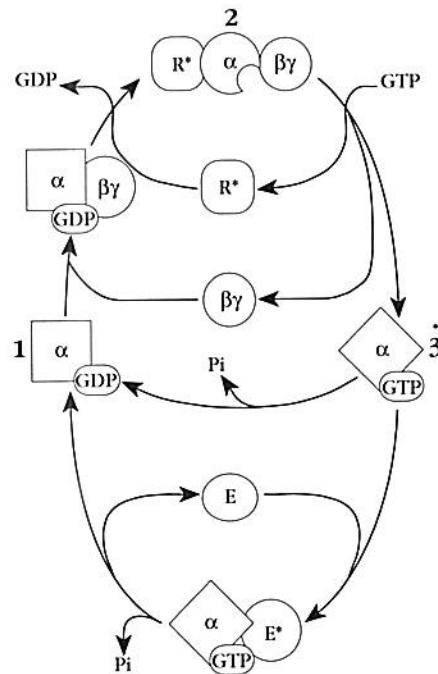


Figura 2.1 – Proteína G. Associação das três conformações da G-alfa com o receptor βγ e o efetor durante o ciclo da GTPase. R = receptor; E = efetor, GTP = guanosina trifosfato, GDP = guanosina difosfato.

do GDP e 3. ativo – estado ligado ao GTP. O estado inativo alfa-GDP tem uma alta afinidade pelo GDP. Uma vez estimulado o receptor, liga-se à subunidade alfa-GDP, deslocando o GDP, propiciando a ligação do GTP; este sofrerá uma modificação estrutural dissociando-se rapidamente e liberando as subunidades beta e gama e a porção receptora da subunidade alfa e, assim, a alfa-GTP passa a ter uma alta afinidade para ligar-se ao efector específico (fosfolipase C, AC ou GC). Esta ligação se desfaz com a hidrólise do GTP, retornando ao primeiro estado alfa-GDP inativo. Esta ativação da PG levará à ativação da fosfolipase C se o agonista for, por exemplo, a AII que, por sua vez, atuará em fosfolípidos de membrana levando à formação do fosfatidiltriinositol (IP3) e diacilglicerol (DAG). O IP3 é solúvel e se difunde no citoplasma, ligando-se ao seu receptor, localizado na membrana do retículo endoplasmático, provocando a liberação de cálcio e aumento do cálcio citoplasmático. O DAG é formado a partir do fosfatidilbiinositol (IP2) e tem a função de ativar uma cinase citoplasmática, a PKC, que juntamente com a elevação do Ca^{2+} citoplasmático tem várias funções, inclusive a de modificar a permeabilidade da membrana a cátions, como o Ca^{2+} .

Se a PG for ativada, por exemplo, pela dopamina, o fluxo intracelular será direcionado para a adenilciclase, levando à formação do composto solúvel AMPc que, por sua vez, irá estimular a cinase citoplasmática PKA, impedindo a contração celular por levar uma fosforilação das cadeias de miosina da célula. Se a PG for ativada pelo fator natriurético atrial (ANF), teremos ativada a GC, que levará a um aumento dos níveis de GMPc com ativação da PKG por mecanismos ainda não conclusivos, induzindo o relaxamento celular. Portanto, como visto na tabela 2.1, cada agonista induz a formação de um mensageiro secundário específico para a transdução do sinal do extracelular²³.

Tabela 2.1 – Mediadores pós-receptor (mensageiro secundário) formados a partir de agonistas específicos.

IP3	AMPc	GMPc
AII	NOR	ANF
AVP	ADR	EDRF
PAF	DA	
BK	Histamina	
PDGF	PGE ₂	
Serotonina	PGI ₂	

IP3 = fosfatidiltriinositol, AII = angiotensina II, AVP = arginina vasopressina, PAF = fator ativador de plaquetas, BK = bradicinina, PDGF = fator ativador derivado de plaquetas, NOR = noradrenalina, ADR = adrenalina, DA = dopamina, PGE₂ = prostaglandina E₂, PGI₂ = prostaglandina I₂, ANF = fator natriurético atrial, EDRF = fator relaxador derivado do endotélio, AMPc = adenina monofosfato cíclico e GMPc = guanosina monofosfato cíclico.

CONTRAÇÃO CELULAR

Uma vez ocorrida esta ativação bioquímica, temos os substratos necessários para a contração celular. Na CM, apesar de se conhecer as proteínas contráteis, não se sabe como estas se organizam para desencadear a contração celular. Porém, como em todo fenômeno de contração, o íon cálcio é essencial. O cálcio pode ser liberado tanto do "pool" intracelular – RE – através da ligação do IP3 com receptores na membrana do retículo, quanto do "pool" extracelular, por modificação da permeabilidade dos canais de membrana.

Papel do cálcio

As técnicas de fluorescência com indicador para o Ca^{2+} permitiram um maior entendimento da participação do Ca^{2+} na contração da CM¹³. Sabe-se que o indicador de Ca^{2+} (Fura2), uma vez no interior da célula, sofre ação de uma esterase e torna-se impermeável à membrana celular, detectando as modificações de concentração do Ca^{2+} citosólico. A ativação do receptor celular, por exemplo, pela AVP, esboça um padrão de fluorescência de duas fases. A primeira, com um aumento rápido da intensidade de fluorescência conhecida como transiente, que rapidamente tende à linha de base (Fig. 2.2). Esta resposta traduz aumento do cálcio citosólico originário do retículo endoplasmático¹¹. A segunda fase é conhecida como sustentada, onde a intensidade da fluorescência persiste por um período mais prolongado, acima dos valores basais, e traduz uma mobilização do cálcio do "pool" extracelular.

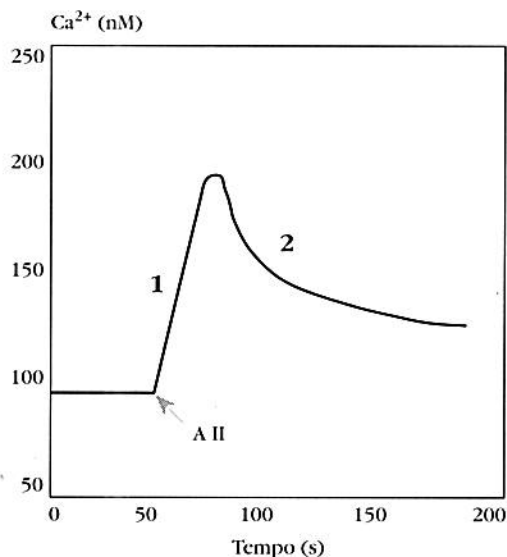


Figura 2.2 – Efeito da angiotensina II (AII) na concentração do cálcio livre citosólico nas células mesangiais. O cálcio foi medido usando-se fura-2 com 2 fases de resposta. 1 = transiente e 2 = sustentada.

Putney e cols.³⁶, trabalhando com células de glândulas salivares, mostraram que há uma interligação entre estes dois "pools" de estoque de cálcio. Assim, uma vez ocorrido o aumento do cálcio citosólico estimulado pelo IP₃, há redução dos níveis intra-organela de Ca²⁺. Isto gera estímulos à membrana plasmática, por mecanismos bioquímicos ainda desconhecidos, que aumentam a permeabilidade a cargas catiônicas, propiciando um grande influxo de Ca²⁺. Os níveis de cálcio se mantêm elevados caracterizando a fase sustentada do experimento, até que os mecanismos contra-reguladores, como interrupção da formação de IP₃, diminuição da permeabilidade dos canais de Ca²⁺ e ativação da Ca:ATPase de membrana, permitam que o estoque intracelular de cálcio se refaça, voltando à situação basal.

A contração mesangial tem importância funcional, pois, como vimos, ela está em íntimo contato com as alças capilares e MBG, podendo influenciar a hemodinâmica glomerular através de modificações na área disponível à filtração glomerular, quer por desvio de sangue dentro das alças capilares, quer pela redução do tamanho do tufo glomerular pela contração mesangial¹⁹.

Papel do coeficiente de ultrafiltração plasmática

A taxa de filtração glomerular (GFR) é o produto da pressão de ultrafiltração (PUF) pelo coeficiente de ultrafiltração plasmática (KF) que, por sua vez, é o produto da área disponível à filtração glomerular (S) pela permeabilidade hidráulica do capilar glomerular (K)²². Este parâmetro Kf pode se modificar por diversos fatores, principalmente hormonais²².

Como vimos anteriormente, a CM tem uma enorme quantidade de receptores de superfície, sendo capaz de responder a estes estímulos com, por exemplo, contração celular. Se ocorrer contração, teremos modificação na área disponível à filtração glomerular. Como visto, este parâmetro é diretamente proporcional ao Kf, que também é diretamente proporcional ao GRF. Assim, a contração da CM leva à redução do Kf e, potencialmente, do GFR, o que se traduz clinicamente por insuficiência renal aguda (IRA).

Os estudos experimentais dos modelos de IRA sugerem que, após um fenômeno de injúria renal, três mecanismos são ativados: os fenômenos vasculares, tubulares e os vasculotubulares³⁰. Se houver um predomínio dos fenômenos tubulares, teremos obstrução tubular, ou retrodifusão tubular do filtrado glomerular (rompimento da integridade da membrana basal), diminuindo as forças de ultrafiltração e, portanto, do GFR. Já o fenômeno vascular pode ocorrer por modificação no fluxo sanguíneo renal ou redução no Kf,

que também modificarão as forças de ultrafiltração e, conseqüentemente, do GFR.

Nos estudos de hemodinâmica renal nos modelos de nefrotoxicidade por aminoglicosídeos, cisplatina e imunossupressores como a ciclosporina e o FK 506^{30,33}, mostrou-se a participação direta do Kf na sua fisiopatogênese. Logo, havendo uma redução do Kf, a CM estaria potencialmente participando deste fenômeno. Assim, estudando em nosso laboratório a ação do FK 506, que é uma nova droga imunossupressora, com uma potência imunossupressora 100 vezes maior do que a ciclosporina, porém com a mesma gama de efeitos colaterais, incluindo a nefrotoxicidade, observou-se que a mesma age em CM levando a um aumento do Ca²⁺ intracelular e que este é dependente do "pool" extracelular. O FK promoveu uma redução na área das células mesangiais de forma estatisticamente significativa traduzindo uma contração celular¹⁵. Estes dados explicam a participação da CM na fisiopatogenia da nefrotoxicidade pelo FK.

Estes conhecimentos das vias bioquímicas de transdução do sinal na ação da droga podem nos propiciar uma melhor manipulação das mesmas, como, por exemplo, o nível de toxicidade do FK pode ser diminuído usando-se um bloqueador de cálcio, já que sua toxicidade, em nível de CM, está relacionada ao "pool" extracelular de cálcio.

FUNÇÃO MACROFÁGICA DO MESÂNGIO

Ao lado desta função contrátil, o mesângio é considerado como o sistema macrofágico renal¹⁴. Pelas descrições estruturais observou-se que a única separação da região mesangial do fluxo plasmático renal se faz pelas células endoteliais, pois esta região é desprovida de MBG. Portanto, o mesângio está exposto aos vários componentes plasmáticos, quer sejam endógenos como a albumina, quer exógenos como os imunocomplexos (IC). Parte destes componentes podem vencer a barreira da membrana basal e atingir a região mesangial. Como a camada de células endoteliais é a principal barreira de separação da região mesangial do fluxo plasmático renal, o conhecimento estrutural desta camada é vital para entendermos como os componentes plasmáticos atingem a região mesangial.

Estudos com ME mostraram existir separações entre as células endoteliais, formando fendas de diferentes formas geométricas, mantendo um diâmetro médio de 376 Å²¹. Estas fendas possuem cargas negativas no seu interior, decorrentes da presença de glicosaminoglicanos (sulfato de heparan) e de sialoproteínas²⁷. Assim, o principal limitante para vencer esta barreira são as características da molécula, como tamanho, es-

trutura espacial, capacidade de deformação e carga. Partículas até 376 Å e com cargas positivas atingem mais facilmente o mesângio glomerular, enquanto partículas maiores, carregadas negativamente, em situação fisiológica de integridade desta barreira, não atingirão o mesângio glomerular. Se o mesângio está sujeito a receber os componentes do ultrafiltrado, ele deve dispor de mecanismos de "limpeza" destas partículas para manter a harmonia do tufo glomerular.

Os estudos de Farquhar e cols.^{6, 10} usando ferritina, ouro coloidal e "thorostat" mostraram que, num tempo médio de 24 horas, estas partículas são encontradas no interior das CM e no máximo 4 dias após as células estão livres destas substâncias. Sugere-se, assim, que a CM seja capaz de fagocitar estes componentes, digerir-los e eliminá-los. O influxo de moléculas para o mesângio é favorecido pelo alto fluxo sanguíneo renal, diminuição da capacidade fagocítica sistêmica, características da molécula, como concentração, carga, forma espacial e tamanho, entre outros fatores²¹.

Papel dos receptores de superfície do tipo Ia*

Para a CM ter a capacidade fagocítica é preciso a presença de receptores de superfície do tipo Ia*, permitindo a ligação do complexo, com posterior internalização das partículas. As CM que possuem estas características representam apenas 2% do "pool" total de CM e a captação de vários traçadores pelas CM ocorre muito rapidamente, sugerindo que as CM residentes estão envolvidas neste processo²¹. Entretanto, ainda se faz necessário esclarecer qual o tipo de endocitose que elas utilizam. A captação de partículas pelas células Ia* ocorre tardiamente, em média três dias²¹. Logo, as CM residentes são as responsáveis pela endocitose nas primeiras 24 horas e somente depois as células Ia* iniciam o processo. Estudos *in vitro* mostram que as CM residentes podem expressar receptor Fc, dependendo da situação vigente. Assim, estas células são consideradas pluripotentes e capazes de exibir diferentes funções, dependendo da necessidade.

Eliminação de partículas por via eferente

A via eferente de eliminação destas partículas pode também ocorrer, independentemente da CM, através dos canais existentes na matriz mesangial que conduzirão estas substâncias à MBG, atingindo o espaço urinário através dos podócitos (Fig. 2.3A). Isto também pode ocorrer via fenestrações endoteliais da arteríola eferente, retornando à circulação (Fig. 2.3B); ou por último, mas de pouca relevância, através do hilo renal, pelas células agranulares do aparelho justaglomerular e pelos linfáticos, cuja real participação ainda é questionada²⁰.

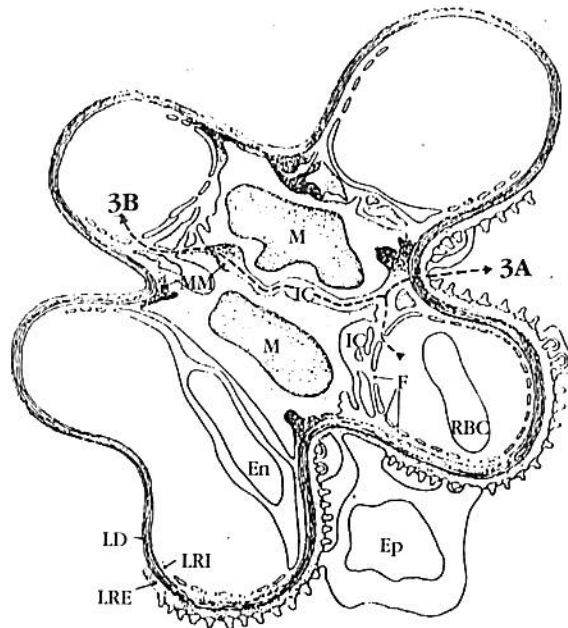


Figura 2.3 - Diagrama da região mesangial. M = célula mesangial, MM = matriz mesangial, EN = célula endotelial, Ep = célula epitelial, F = fenestrações, IC = canal intercelular, LRI = lâmina rara interna, LD = lâmina densa, LRE = lâmina rara externa.

Esta função de clareamento da região mesangial é de grande importância. O acúmulo de substâncias biologicamente ativas na região mesangial induz respostas inflamatórias que podem evoluir para esclerose e rim terminal, caracterizando o ciclo de injúria celular.

MECANISMOS DE EVOLUÇÃO DA DOENÇA RENAL

Nas últimas décadas muito se investigou sobre os mecanismos de evolução da doença renal. No momento existe o consenso de que não somente os fatores hemodinâmicos de aumento da pressão do capilar glomerular e hiperfluxo renal²⁵ justificariam esta evolução, mas juntamente com a presença de CM ativadas liberando fatores de crescimento, mediadores de resposta inflamatória e radicais de oxigênio, dentre outros fatores, explicariam o caráter evolutivo típico de uma injúria renal a partir do fator desencadeante.

Fases de agressão glomerular

A agressão glomerular é caracterizada por duas fases distintas. A primeira, uma fase aguda, onde se encontra um infiltrado de células inflamatórias de origem medular, com hiperplasia das células glomerulares. Todas estas células, quando ativadas, são capazes de liberar fatores de crescimento que permitirão a proliferação celular e síntese

de substâncias inflamatórias que atuarão na própria célula secretora como nas células vizinhas, perpetuando e modificando o fenótipo secretor das células. Nesta fase se observam poucas modificações na matriz extracelular (MEC). Porém, a manutenção deste quadro passa a induzir a síntese de componentes de MEC, como fibronectina, colágeno e mucopolissacarídeos, levando ao aparecimento da expansão de MEC, culminando em esclerose glomerular e rim terminal³⁴.

Comumente se observa nas biopsias renais de pacientes portadores de glomerulonefrites depósitos de IC e complemento. A ativação de complemento foi tida por muitos como a única fonte de fatores inflamatórios. Hoje se sabe que este é apenas mais um fator.

A CM apresenta, em sua superfície, apenas receptor para o fragmento C3, porém, é capaz de ligar-se ao complexo de ataque da membrana (C5b-9) (MAC) e liberar vários mediadores de resposta inflamatória. O MAC liga-se à membrana da CM formando um canal na membrana celular, levando a uma modificação no processo secretor, induzindo a secreção de mediadores inflamatórios, fator de crescimento e componentes da MEC, que, juntamente com as respostas de fase aguda, perpetuam o quadro, levando à fase crônica^{18, 28}.

Mecanismos bioquímicos intracelulares

Os mecanismos bioquímicos intracelulares da ligação MAC à superfície celular são semelhantes àqueles de hormônio e receptor. Após a ligação à superfície celular, há aumento no "turnover" dos fosfolípidos de membrana, levando ao aumento do IP₂, IP₃ e prostaglandinas²⁸. Isto pode ser uma das explicações para a redução do GFR na maioria das GN imunológicas, pois o aumento do IP₃ estimula a liberação do cálcio intracelular, propiciando a contração celular e redução do Kf.

Funções de complexo de ataque da membrana (MAC)

Assim, o MAC apresenta uma dupla função. Inicialmente, estimula a liberação de mediadores inflamatórios que iniciam o quadro inflamatório. Secundariamente, por liberar os mesmos mediadores e induzir a síntese de componentes de matriz e membrana basal, contribui para a progressão da inflamação aguda para a cronicidade e eventual esclerose.

O tipo histológico das glomerulonefrites está intimamente relacionado ao local inicial de deposição do IC. Assim, exemplificando, na GN membranoproliferativa clássica tipo I, os depósitos se localizam na porção subendotelial do capilar glomerular, provocando então uma reação local, com expansão da matriz mesangial neste

ponto e o aspecto histológico típico de trilho de trem, devido à interposição de matriz nesta área⁹. O mesmo se observa na nefropatia IgA, onde, devido a uma disfunção do sistema fagocítico sistêmico, haverá deposição de IgA no mesângio glomerular, com áreas de proliferação mesangial e expansão de matriz inicialmente apenas no local do depósito²⁹. Isto faz concluir que o processo inicial é localizado. Porém, como estas substâncias podem atuar na própria célula sintetizadora e nas demais células glomerulares, levando também a um aumento na síntese destes mediadores de inflamação, a resposta vai se amplificando, chegando a um momento em que é incontrollável e, mesmo que se consiga eliminar o fator causal, a lesão histológica evolui para a cronicidade.

Alguns quadros histológicos de glomerulopatia se caracterizam apenas por expansão da MEC, cujo exemplo típico é a nefropatia diabética, onde há uma grande expansão mesangial sem proliferação celular¹⁶.

Função da matriz extracelular (MEC)

A MEC foi tida, durante muitos anos, apenas como um componente estrutural para o tufo glomerular. Atualmente, sabe-se que esta região tem funções muito importantes, interferindo na polarização, proliferação, síntese e migração celular, confirmando o conceito de que a MEC é um elemento ativo na regulação do comportamento celular³⁷. Ela é constituída por componentes do tipo colágeno, proteoglicanos, fibronectina, dentre outros. Sua principal função é manter a comunicação entre as células glomerulares, transformando o tufo glomerular em um sincício funcional. Os componentes de matriz ligam-se à membrana das células através de receptores de superfície conhecidos como integrinas que, por sua vez, comunicam-se com os componentes intracelulares através das proteínas do citoesqueleto; a MEC tem continuidade pela lamina densa da MBG que, conforme as descrições de Kriz e cols.¹⁹, é o verdadeiro esqueleto do glomérulo.

Glomerulopatia diabética

A expansão da MM que caracteriza o quadro histológico da glomerulopatia diabética tem sido exaustivamente estudada. Com as técnicas de cultura de CM foi possível observar que as CM expostas a uma concentração elevada de glicose (30mM) apresentam dois tipos de resposta na dependência do tempo de exposição. Até 72 horas, observa-se um aumento da síntese dos componentes de matriz como fibronectina, laminina e colágeno tipo IV^{2, 35}. Enquanto a exposição por dias promove uma alteração na estrutura dos componentes de matriz, por induzir uma glicosi-

lação não enzimática dos componentes de matriz, modificando a função da CM³².

Embora se saiba que a hiperglicemia desempenha um papel significativo no desenvolvimento da glomerulopatia diabética, o mecanismo pelo qual ela exerce este efeito ainda não é completamente conhecido. Atualmente, sabe-se que a hiperglicemia aumenta o "pool" intracelular de DAG, por síntese de novo, mantendo a PKC ativada, sendo responsável pela síntese aumentada dos componentes de matriz e também pela modificação de respostas a diversos agonistas como AII⁸.²⁶

CONCLUSÃO

Como já visto, a célula mesangial tem uma enorme capacidade de síntese: não só produz fatores de crescimento e mediadores de inflamação, como também enzimas do tipo renina e hormônios como a eritropoetina²¹.

Concluindo, podemos referir que a região mesangial tem funções fisiológicas de sustentação do tufo glomerular, controla a hemodinâmica renal, é o sistema monocítico-macrofágico renal e tem uma significativa capacidade de síntese, sendo considerada, por alguns autores, como uma célula totipotente que em situação fisiológica desempenha apenas funções bem estabelecidas, com um baixo "turnover"; porém, quando estimulada, é capaz de aumentar exageradamente suas funções, levando a sérias complicações, inclusive a dano glomerular irreversível.

Indiscutivelmente o advento da biologia celular com a descrição por Greenspon e cols.¹² da técnica de isolamento glomerular permitiu todo esse avanço no conhecimento não só da célula mesangial, como também das células epiteliais e endoteliais glomerulares, aumentando os conhecimentos da fisiologia e fisiopatologia do universo glomerular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AUSIELLO, D.A.; KREISBERG, J. I.; ROY, C. & KARNOWISKY, M. J. – Contraction of cultured rat glomerular cells of apparent mesangial cells after stimulation with angiotensin II and arginine vasopressin. *J. Clin. Invest.* **65**:754-760, 1980.
2. AYO, S.H.; RADNIK, R.A.; GARONI, J.A.; GLASS II, W.F. & KREISBERG, J. – High glucose causes an increase in extracellular matrix proteins in cultures mesangial cells. *Am. J. Pathol.* **146**:1339-1343, 1990.
3. BECKER, C.G. – Demonstration of actomyosin in mesangial cells of the renal glomerulus. *Am. J. Pathol.* **66**:97-106, 1972.
4. BERNIK, M.B. – Contractile activity of human glomeruli in culture. *Nephron*, **6**:1-10, 1969.
5. CALDICOTT, W.J.H.; TAUB, K.J.; MARGULIES, S.S. & HOLLENBERG, N.K. – Angiotensin receptors in glomeruli differ from those in renal arterioles. *Kidney Int.* **19**:687-693, 1981.
6. CAULFIELD, J.P. & FARQUHAR, M.G. – Distribution of anionic sites in glomerular basement membranes: their possible in filtration and attachment. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **73**:1646-1650, 1976.
7. CONKLIN, B.R. & BOURNE, H.R. – Structural elements of G subunits that interact with G_i receptors, and effectors. *Cell*, **73**:631-641, 1993.
8. CRAVEN, P.A.; DAVIDSON, C.M. & DERUBERTIS, F.R. – Increase in diacylglycerol mass in isolated glomeruli by glucose from de novo synthesis of glycolipids. *Diabetes*, **39**:667-674, 1990.
9. D'AMICO, G. & FERRARIO, F. – Mesangiocapillary glomerulonephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **2**(Suppl. 2): S159-S166, 1992.
10. FARQUHAR, M.G. & PALADE, G.E. – Functional evidence for the existence of a third cell type in the renal glomerulus. *J. Cell Biol.* **13**:55-86, 1982.
11. GOLIGORSKY, M.S. – Cell biology of signal transduction: an overview of membrane receptors, G proteins, and second messengers. In: Goltsarb, S. & Viyadech, F.N. (eds.) *Hormones, Autacoids, and the Kidney*. New York, Churchill Livingstone, 1991, p. 1-21.
12. GREENSPON, S.A. & KRACKOW, C.A. – Direct evidence for the antigenicity of the glomeruli in the production of nephrotoxic serums. *Arch. Pathol.* **49**:291-297, 1950.
13. GRYNKIEWICZ, G.; POENIE, M. & TSIEN, R.Y. – A new generation of Ca²⁺ indicators with greatly improved fluorescence properties. *J. Biol. Chem.*, **260**:3440-3450, 1985.
14. GURNER, A.C.; BHIR, M.B.; SMITH, J. & CATTELL, V. – The origin of Ia Antigen-Expressing cells in the rat kidney. *Am. J. Pathol.* **127**:342-348, 1987.
15. HADAD, S.J.; FERREIRA, A.A.T.; OSHIRO, M.E.M.; SOUZA, E.R.M. & SCHOR, N. – FK 506 Actions on Intracellular Calcium on Mesangial Cell Suspension. XIIth International Congress of Nephrology, Jerusalem, 1993, p. 538. (Abstract).
16. HOSTETTER, T.H. – Diabetic nephropathy. In: Brenner, B.M. & Rector Jr., F.C. (eds.). *The Kidney*. 4th ed., Philadelphia, Saunders, 1981, vol. 2, p. 1695-1727.
17. ISHINO, T.; KOBAYASHI, R.; WAKUI, H.; FUKUSHIMA, Y.; NAKAMOTO, Y. & MIURA, A. A. – Biochemical characterization of contractile proteins of rat cultured mesangial cells. *Kidney Int.* **39**:1118-1124, 1991.
18. KOSKI, C.L.; RAMM, L.E.; HAMMER, C.H.; MAYER, M.M. & SHIN, M.L. – Cytolysis of nucleated cells by complement: cell death displays multi-hit characteristics. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **80**:3816-3820, 1983.
19. KRIZ, W.; ELGER, M.; LEMLEY, K.V. & SAKAI, T. – Mesangial cell-glomerular basement membrane connections counteract glomerular capillary and mesangium expansion. *Am. J. Nephrol.* **10**(Suppl. 1): 4-13, 1990.
20. LATTA, H. – An approach to the structure and function of the glomerular mesangium. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **2**(Suppl. 2): S65-S73, 1992.
21. LATTA, H. & FLIGIEL, S. – Mesangial fenestrations, sieving, filtration, and flow. *Lab. Invest.* **52**:591-598, 1985.
22. MADDOX, D.A. & BRENNER, B.M. – Glomerular ultrafiltration. In: Brenner, B.M. & Rector Jr., F.C. (eds.). *The Kidney*. 4th ed., Philadelphia, Saunders, 1991, vol. 1, p. 205-244.
23. MENÈ, P.; CINOTTI, G.A. & PUGLIESE, F. – Signal transduction in mesangial cells. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **2**(Suppl. 2): S 100-S 106, 1992.
24. MENÈ, P.; SIMONSON, M.S. & DUNN, M.J. – Physiology of the mesangial cell. *Physiol. Rev.* **69**:1347-1424, 1989.
25. MEYER, T.W.; SCHOLEY, J.W. & BRENNER, B.M. – Nephron adaptation to renal injury. In: Brenner, B.M. & Rector, Jr., F.C. (eds.). *The Kidney*. 4th ed., Philadelphia, Saunders, 1991, vol. 2, p. 1871-1908.
26. OSCHNER, M.; HUWILER, A.; FLECK, T. & PFEILSCHIFTER, J. – Protein kinase C inhibitors potentiate angiotensin II-induced phosphoinositide hydrolysis and intracellular Ca²⁺ mobilization in renal mesangial cells. *Eur. J. Pharmacol.* **245**:15-21, 1993.

27. PUGLIESE, F.; MENÈ, P. & CINOTTI, G.A. – Glomerular polyanion and control of cell function. *Am. J. Nephrol.*, **10**(Suppl. 1): 14-18, 1990.
28. ROTHER, R.K.; HANSCH, G.M. & RAUTERBERG, E.W. – Complement in inflammation. Induction of nephritis and progress to chronicity. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, **94**:23-37, 1991.
29. SCHENA, F.P.; GESUALDO, L. & MONTINARO, V. – Immunopathological aspects of immunoglobulin A nephropathy and other mesangial proliferative glomerulonephritides. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **2**(Suppl. 2): S167-S172, 1992.
30. SCHOR, N. – Hemodinâmica glomerular em alguns modelos nefrotóxicos. São Paulo, 1988. (Tese, Livre, Docência, Escola Paulista de Medicina).
31. SCHREINER, G.F. & UNANUE, R.E. – Origin of the rat mesangial phagocyte and its expression of the leukocyte common antigen. *Lab. Invest.*, **51**:515-523, 1984.
32. SILBINGER, S.; CROWLEY, S.; SHAN, Z.; BROWNLEE, M.; SATRIANO, J. & SCHLONDORFF, D. – Nonezymatic glycation of mesangial matrix and prolonged exposure of mesangial matrix to elevated glucose reduces collagen synthesis and proteoglycan charge. *Kidney Int.*, **43**:853-864, 1993.
33. SOUZA E.R.M.; BOIM, M.A.; BERGAMASCHI, C.; VERSO-LATO, C.; PESTANA, J.O.M. & SCHOR, N. – Acute effects of FK 506 on glomerular hemodynamics. *Transplant. Proc.*, **24**:3082, 1992.
34. STERZEL, R.B.; SCHULZE-LOHOFF, E.; WEBER, M. & GOODMAN, S.L. – Interactions between glomerular mesangial cells, cytokines, and extracellular matrix. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **2**(Suppl. 2): S126-S131, 1992.
35. STUDER, R.K.; CRAVEN, P.A. & DERUBERTIS, F.R. – Role for protein kinase C in mediation of increased fibronectin accumulation by mesangial cells grown in high – glucose medium. *Diabetes*, **42**:118-126, 1993.
36. TAKEMURA, H.; HUGHES, A.R.; THASTRUP, O. & PUTNEY, J.W.J. – Activation of calcium entry by tumor promoter Thapsigargin in paratid acinar cells. *J. Biol. Chem.*, **264**:12266-12271, 1989.
37. ZIMMERMANN, K.W. – Über den Bau des Glomerulus der Saugerniere. *Z. Mikr. Anat. Forsch.*, **32**:176-278, 1932.

3

BIOPSIA RENAL: NOVIDADES TÉCNICAS E APLICAÇÃO

William Carlos Nahas
Eduardo Mazzucchi
Rita Lúcia G. Motta Secaf
Elias David Neto
Sami Arap



INTRODUÇÃO

A biopsia renal é recurso de grande utilidade no acompanhamento de doentes com doença nefrológica, assim como naqueles submetidos a transplante renal onde sua indicação é ainda mais freqüente. Na maioria dos serviços a biopsia renal é realizada cirurgicamente, apesar de ser crescente o número de instituições que vem se utilizando da via percutânea, quer em rins transplantados, quer em rins primitivos.

Nossa experiência inicial baseou-se na realização de biopsias percutâneas em rim transplantado. A sua posição na fossa ilíaca facilita a localização e o acesso por tal via.

BIOPSIA DE RIM TRANSPLANTADO

Em um período inicial entre 1987 e 1990, 183 pacientes transplantados, com idade variando de 4 a 61 anos, foram submetidos a 257 biopsias renais percutâneas, realizadas com agulha Tru-cut, do tipo descartável (calibre 14 gauge)¹. Nas primeiras 123 biopsias consecutivas a punção foi dirigida pelo ultra-som. Subseqüentemente, 134 biopsias foram realizadas, guiadas unicamente pela palpação manual. As biopsias foram indicadas nos casos de dúvida diagnóstica (perda de função, proteinúria de etiologia não esclarecida, anúria prolongada após transplante, quadros de

rejeição duvidosa ou não responsíveis à corticoterapia) ou para reavaliação de quadro histológico em resposta à terapêutica instituída. Todos os pacientes encontravam-se com níveis pressóricos controlados no dia da biopsia e, caso estivessem fazendo uso de anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários, estes foram suspensos 48 horas antes do procedimento.

As biopsias são realizadas no leito do paciente. Após identificação do pólo renal a ser biopsiado, procede-se à anti-sepsia com iodopovidine e anestesia da pele e subcutâneo com lidocaína a 2%; com bisturi número 11, realiza-se incisão de 2 a 3mm de extensão interessando pele e subcutâneo. Introduce-se o conjunto com a agulha fechada, perpendicularmente ao maior eixo do enxerto, preferencialmente no pólo superior; imediatamente após ultrapassar-se a aponeurose, somente a agulha é introduzida mais profundamente e, a seguir, com movimento rápido e firme, a bainha progride sobre a agulha, seccionando o fragmento.

Nos casos de transplante mais antigo, devido à presença de fibrose perirrenal mais acentuada faz-se necessário maior pressão na agulha para que se possa alcançar o enxerto. Pelo menos dois fragmentos são retirados em cada procedimento, sendo um para a microscopia óptica e outro para a imunofluorescência. Após a biopsia, o local é comprimido por 10 minutos e o paciente mantido em repouso por 6 horas, com contro-

le rigoroso de pulso, pressão arterial e diurese. A diurese das primeiras micções é guardada em frascos separados para quantificação do grau de hematuria, quando presente. Desta forma, obteve-se material adequado para o estabelecimento do diagnóstico em 231 casos (89,7%), sendo em 104 casos (86,4%) e em 127 casos (94,7%) quando a punção foi guiada por ultra-som e pela palpação manual, respectivamente. Não se obteve melhora dos resultados com o auxílio do ultra-som. Em 10% dos casos ocorreram complicações relacionadas ao procedimento, sendo mais comum a hematuria, que na maioria dos casos cessou espontaneamente. Sete doentes evoluíram com anúria que obrigou à passagem de cateter ureteral, em um deles fez-se necessária a colocação de nefrostomia. A obtenção excelente de representatividade no material analisado, semelhante àquele apresentado na literatura^{1,3,6,7}, nos incentivou a buscar alternativas dentro do próprio método visando minimizar o número de complicações.

A partir de 1991, passou-se a realizar as biopsias com auxílio de um disparador automático que permite utilizar agulha mais fina (calibre 16 gauge). Foram realizados em um período de 12 meses 87 biopsias; a determinação do local a ser biopsado foi definida unicamente pela palpação manual, uma vez que o ultra-som não evidenciou melhores resultados na obtenção dos fragmentos renais, nem menor número de complicações⁵.

Os cuidados de anti-sepsia e compressão do local biopsado são semelhantes. Como a agulha utilizada é de calibre menor, são realizadas quatro biopsias, sendo duas encaminhadas à microscopia óptica e duas à imunofluorescência. Após ultrapassar-se a aponeurose, ao acionar o disparador a agulha penetra no enxerto e, em uma fração de segundo, a bainha corta o fragmento a ser analisado, diminuindo-se o risco de laceração das estruturas adjacentes e de complicações, apesar de um número maior de punções ser necessário para que se obtenha boa representatividade do parênquima renal. Obteve-se material adequado para análise em 78 pacientes (89,7%). Um único paciente apresentou hematuria mais intensa, com resolução espontânea sem necessidade de medidas complementares, nem de transfusão sanguínea.

Dentre as técnicas empregadas para se monitorizar o enxerto renal, a biopsia percutânea constitui-se no método mais acurado.

Nos últimos anos tem-se empregado a punção aspirativa no acompanhamento destes doentes. Constitui-se em método auxiliar importante e seguro na monitorização das crises de rejeição com riscos mínimos para o enxerto e paciente. Entretanto, não permite uma análise do enxerto como um todo, impossibilitando estudo dos va-

sos e glomérulos, além de necessitar da presença de um patologista experiente em citologia renal².

A posição do enxerto em fossa ilíaca, de fácil palpação, torna a biopsia percutânea procedimento simples e seguro. Entretanto, nos pacientes obesos, onde a palpação é mais difícil, o uso do ultra-som pode auxiliar em sua localização. Com a utilização do disparador automático, pode-se empregar agulha mais fina, obtendo-se resultados semelhantes com morbidade mínima. O procedimento é realizado em regime ambulatorial, permanecendo o paciente em repouso e observação por um período de 6 horas.

BIOPSIA DO RIM TÓPICO

Baseando-se em experiência acumulada na realização de biopsia percutânea de rim transplantado, passou-se à realização de biopsia de rins tópicos com a utilização do disparador automático, sendo nesta situação de fundamental importância o uso do ultra-som para guiar a punção renal, dada a impossibilidade de sua palpação. Com o auxílio do ultra-som tem-se a localização precisa do pólo inferior renal reduzindo-se os riscos de acometimento de vasos maiores e da própria via excretora.

A utilização do disparador automático, como já evidenciado, permite a retirada de fragmento renal, adequado para estudo, com mínimo risco de laceração do parênquima. Utiliza-se ultra-som com transdutor de frequência de 3,5MHz, com abertura para a passagem da agulha por seu interior, tendo-se a exata noção da direção e profundidade da mesma. Para realização da biopsia escolhe-se preferencialmente o pólo inferior do rim que se encontra mais abaixo da 12ª costela, por avaliação ultra-sonográfica. A biopsia é realizada na sala do ultra-som, com o paciente em decúbito ventral.

O preparo do local da punção é semelhante àquele realizado para a biopsia do rim transplantado, após definição do local a ser puncionado. Realizam-se no mínimo quatro punções, sendo encaminhados dois fragmentos para a microscopia óptica e dois para a imunofluorescência. Todos os pacientes permanecem em repouso por 6 horas em decúbito dorsal e 4 horas após as punções repete-se ultra-som de controle.

A experiência é inicial, com 15 doentes que apresentavam alteração da função renal de etiologia variada. Obteve-se material adequado para análise em 13 doentes; quatro apresentaram hematuria leve. Em nenhum doente ocorreu alteração hemodinâmica, nem foi necessária reposição sanguínea. Um doente apresentou pequeno hematoma laminar junto ao pólo inferior do rim com resolução espontânea.

COMENTÁRIOS

Como evidenciado, a biopsia renal percutânea tanto de rim transplantado quanto de rim tóxico é método propedêutico simples e seguro para diagnóstico e avaliação de tratamento de doenças renais. Evita-se a necessidade de procedimento cirúrgico, e minimizam-se custos.

Para a realização de biopsia em rim transplantado o ultra-som não promoveu a melhoria dos resultados nem redução das complicações. Por outro lado, nas biopsias de rins tóxicos, é de grande valia, permitindo a definição clara do local a ser biopsiado.

Após o início do uso do disparador automático e de agulha de 16 gauge, as complicações foram minimizadas formando o método ainda mais seguro. Nenhum doente evoluiu com complicações maiores, não sendo necessária nenhuma conduta intervencionista, nem reposição sangüínea.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. APPEL, G.B.; SALTZMAN, M.J.; KING, D.L. & HARDY, M.A. – Use of ultrasound for renal allograft biopsy. *Kidney Int.*, **19**:471-473, 1981.
2. CASTRO, M.C.R.; MOURA, L.A.R.; RAMOS, O.L. & SABBAGA, E. – Citologia aspirativa no pós-transplante renal. Resultados da primeira experiência brasileira. *J. Bras. Nefrol.*, **11**:12-16, 1989.
3. NAGAR, D. & WATHEM, R.L. – An improved method for renal allograft biopsy. *Kidney Int.*, **16**:519-521, 1979.
4. NAHAS, W.C.; MAZZUCCHI, E.; DILOUREUGI, R.; CAMPAGNARI, J.C.; SALDANHA, L.B.; IANHEZ, L.E.; SABBAGA, E. & ARAP, S. – Biopsia percutânea de rim transplantado: avaliação de 257 procedimentos. *J. Bras. Urol.*, **18**:25-28, 1992.
5. NAHAS, W.C.; MAZZUCCHI, E.; HENRIQUE, A.; IANHEZ, L.E.; SALDANHA, L.B.; SABBAGA, E. & ARAP, S. – Percutaneous needle biopsy of the renal allograft using the automated needle system: evaluation of 87 procedures. *J. Urol.*, **150**: 313-315, 1993.
6. PILLAY, V.K.G. & KURTZMAN, N.A. – Percutaneous biopsy of the transplanted kidney. *JAMA*, **226**: 1561-1562, 1973.
7. WILEZEK, H.E. – Percutaneous needle biopsy of the renal allograft. *Transplantation*, **50**: 790-797, 1990.

4

CONDUTA DIANTE DA CRIANÇA COM HEMATÚRIA E/OU PROTEINÚRIA

Heloisa Cattini Perrone
Nestor Schor



INTRODUÇÃO

Alterações urinárias podem ser indicativas de doença renal, principalmente modificações no aspecto da urina, volume urinário e distúrbios da micção.

A investigação da criança potencialmente nefropata inclui: exame clínico que confirma ou não a presença de doença e sua natureza, exames laboratoriais e estudo por imagem, que possibilitam avaliar o estado funcional e morfológico dos rins.

HEMATÚRIA

Ocorrência de urina avermelhada ou escura na criança, é um problema que freqüentemente leva a mãe a procurar o pediatra e/ou o nefrologista.

Alterações na coloração da urina podem ter significado patológico ou não, pois vários fatores sem significado clínico podem modificá-la. O pigmento normal, por exemplo, em amostras muito concentradas, assim como a urobilina e a bilirrubina podem produzir coloração tendendo ao marrom. A ingestão de alimentos ricos em caroteno ou complexo vitamínico B também podem alterar a coloração da urina. Cristais de urato em urina concentrada podem determinar sedimento vermelho-tijolo. Por todos esses fatores descritos, devemos sempre, diante de uma história clínica de urina escura, solicitar o exame microscópico em amostra de urina recém-emitida⁷.

Chamamos de hematúria a alteração na composição da urina caracterizada pelo encontro de glóbulos vermelhos acima do limite estabelecido.

Existem no entanto controvérsias na literatura para se estabelecer o limite de normalidade.

Define-se como hematúria a presença de mais de 1.000 eritrócitos/mL de urina ou mais de 10 eritrócitos por campo ao microscópio comum, com aumento de 40x ou então valores superiores a 500.000 hemácias em urina de 12 horas^{5, 6}.

Em nosso Serviço, adotamos como limite de normalidade quantidades acima de 6-8 eritrócitos por campo ou 8.000 a 10.000 hemácias/mL^{9, 11}.

A hematúria é um dos componentes da síndrome nefrítica, podendo ser microscópica ou macroscópica, contínua ou intermitente. Quando encontramos hematúria associada a proteinúria, cilindros urinários e perda progressiva da função renal, há associação com glomerulopatia. Podemos, no entanto, encontrar essas anormalidades também em outras doenças, por exemplo: na necrose tubular aguda, nefrite tubulointersticial e outras formas de lesão renal aguda.

Tendo em vista que a hematúria pode ser um fenômeno transitório, é importante a repetição do exame de urina antes de se iniciar uma investigação detalhada. A presença de hematúria em mais de uma amostra coletada de urina indica necessidade de avaliação clínica e se necessário a investigação laboratorial^{5, 17, 20}. Podemos dividir as causas de hematúria na infância de acordo com sua localização no trato urinário, etiologia ou em formas glomerulares e não glomerulares (Quadro 4.1). Em 250 casos estudados encontramos a seguinte distribuição (Tabela 4.1).

Avalia-se através do exame de urina, por microscopia de fase, a morfologia das células vermelhas e desta forma pode-se diferenciar as hematúrias de origem *glomerular* e *não-glomerular*. Quando os eritrócitos têm origem nos glomérulos (hematúria *glomerular*), eles variam marcadamente em tamanho, forma e conteúdo de he-

Quadro 4.1 – Etiologia das hematórias recorrentes.

Glomerular	
a)	<i>Hematúria recorrente ou persistente benigna</i>
	– Esporádica
	– Familiar
b)	<i>Glomerulopatia primária</i>
	– Glomerulonefrite aguda
	– Síndrome de Alport
	– Nefropatia por IgA (doença de Berger)
	– Nefrite purpúrica
	– Nefrite lúpica
	– Glomerulonefrites crônicas
Não glomerular	
a)	<i>Infecção do aparelho urinário</i>
b)	<i>Distúrbios metabólicos</i>
	– Hipercaleiúria
	– Hiperuricosúria
c)	<i>Nefrolitíase</i>
d)	<i>Malformações renais</i>
	– Rins císticos
e)	<i>Obstrução do aparelho urinário</i>
	– Estenose de junção ureteropélvica
f)	<i>Causas hematológicas</i>
	– Anemia falciforme
	– Coagulopatias
g)	<i>Tumores</i>
	– Tumor de Wilms
	– Leucemia
h)	<i>Trauma</i>
	– Inflamação local
	– Corpo estranho
	– Lesão externa
i)	<i>Nefrite intersticial</i>
	– Induzida por medicamentos, "alérgica"
j)	<i>Outras</i>
	– Tuberculose
	– Exercício
	– Queimaduras
	– Fístula arteriovenosa
	– Medicamentosa
	– Hemangioma vesical
	– Fenômeno de "Nutcracker"

moglobina (dismorfismo eritrocitário). Eritrócitos provenientes da parte distal dos ductos de Bellini (hematúria *não-glomerular*) apresentam morfologia uniforme (eumorfismo eritrocitário). Desta forma, a diferenciação das hematórias (*glomerular* ou *não-glomerular*) através desse exame torna-se importante, já que, através de metodologia relativamente simples, podemos direcionar as linhas de investigação¹². Entretanto, ainda não está bem estabelecido se o resultado laboratorial deve ser apresentado como positivo ou negativo ou então semiquantitativo (leve, moderado e grave). A presença de cilindros hemáticos fornece também indício para a localização da fonte de sangramento, podendo ser encontrados em 50% dos casos de origem renal. Em pacientes com hema-

Tabela 4.1 – Etiologia das hematórias recorrentes.

	Número (n)	Porcentagem (%)
Hipercaleiúria	67	27
Hiperexcreção de ácido úrico	10	4
Glomerulopatias		
Berger	15	6
Alport	19	7
Outras	45	18
Nefrolitíase	27	11
Infecção do trato urinário	14	6
Malformações	8	3
Pós-traumatismo renal	2	1
Sem diagnóstico	43	17
Total	250	100

túria persistente, acompanhada de proteinúria ou redução da função renal, geralmente se faz necessária a biópsia renal, principalmente se encontrarmos grande porcentagem de hemácias dismórficas na urina¹⁷.

Hipercaleiúria (HCa)

É caracterizada por cálcio urinário acima de 4mg/kg na urina de 24 horas^{10,13}, sendo importante causa de hematúria recorrente, sem proteinúria com alta prevalência na infância e adolescência. Por outro lado, é o principal distúrbio metabólico associado à nefrolitíase em adultos e crianças. HCa poderia explicar a etiologia das hematórias recorrentes, muitas vezes classificadas como idiopáticas, caso fosse realizada de rotina a dosagem da calcúria em 2-3 amostras de urina de 24 horas¹¹. Ao contrário da hematúria idiopática (benigna), a hematúria da HCa é geralmente macroscópica, estando algumas vezes associada à eliminação de coágulos sangüíneos. Pode preceder a formação de cálculos de meses a anos¹⁵.

Hiperuricosúria

Recentemente foi também reconhecida como causa de hematúria precedendo a formação de cálculos do trato urinário da mesma forma que a HCa^{1,2}. A excreção renal de ácido úrico é determinada pela filtração glomerular e reabsorção tubular, seguida da secreção com reabsorção pós-secretora.

Os limites superiores usuais da uricosúria em crianças foram definidos inicialmente por Stapleton e cols.¹⁴ e confirmados através de normatização realizada em 200 crianças normais, estando ao redor de 15mg/kg/dia para os pré-escolares, de 11mg/kg/dia para os escolares e de 9mg/kg/dia em adolescentes¹⁰. Outros distúrbios metabólicos podem potencialmente também propiciar a precipitação de cristais ou microcálculos, induzindo hematúria. Dentre eles, poderíamos destacar a hipocitraturia assim como a hiperossalúria¹⁹.

Glomerulonefrite difusa aguda (GNDA)

É a principal causa de hematúria não recorrente na faixa etária dos 3 aos 7 anos, sendo pouco freqüente na adolescência. Em geral, nesses casos encontramos, além da hematúria, hipertensão, edema e pode também ocorrer oligúria.

Infecção do trato urinário (ITU)

É causa importante de hematúria, podendo ser acompanhada de sintomas ligados ao trato urinário como dor lombar, disúria, polaciúria etc. Entretanto, deve-se ressaltar que ela se acompanha de proteinúria discreta, porém na maioria das vezes com leucocitúria. Todas as crianças que apresentam hematúria devem ser avaliadas com urocultura para descartar ITU.

Uma vez confirmada a hematúria através da realização de três ou mais exames de urina com positividade em duas ou mais amostras, a criança deverá ser investigada conforme o seguinte **Protocolo Laboratorial** cujos exames estão relacionados no quadro 4.2.

Quadro 4.2 – Protocolo de investigação das hematúrias recorrentes.

Urina tipo I e urocultura
Pesquisa de dismorfismo eritrocitário
Uréia e creatinina séricas
Hemograma
Eletroforese de hemoglobina
Complemento sérico
Calciúria e ácido úrico em urina de 24 horas
Proteinúria de 24 horas
Ultra-sonografia renal
Urografia excretora e/ou ureterocistografia miccional
Prova de sobrecarga oral de cálcio
Teste de audição
Fundo de olho
Arteriografia renal
Exame de urina nos familiares
Biopsia renal
Exames realizados conforme for necessário

Urina tipo I com urocultura – o achado de 6 ou mais eritrócitos/campo (aumento de 40x) confirma o diagnóstico de hematúria. A visualização de cilindros hemáticos sugere hematúria de causa glomerular.

Dismorfismo eritrocitário – realizado no sentido de se diferenciar o sangramento de origem glomerular do sangramento de origem não-glomerular.

Uréia e creatinina séricas – com a finalidade de avaliar a função renal. *Complemento sérico* total e frações, uma vez que pode ocorrer diminuição do complemento nos casos de GNDA, lúpus eritematoso sistêmico, glomerulonefrite membranoproliferativa etc. *Hemograma* – com contagem de plaquetas. Quando há antecedente de hemoglobinopatias nos familiares deve-se solicitar

também *eletroforese de hemoglobina*. Embora raramente a hematúria determine anemia, deve-se verificar os níveis de hemoglobina e o número de plaquetas para descartar discrasia sangüínea como causa etiológica.

Urina de 24 horas – para a dosagem de cálcio, ácido úrico, oxalato, citrato e outros, para o diagnóstico de hematúria por distúrbio metabólico.

Para afastar anormalidades anatômicas do trato urinário que possam ser a causa etiológica da hematúria, deverá ser realizada investigação por imagem: *ultra-som renal* e/ou *urografia excretora*. A audiometria e o *exame de fundo de olho* são reservados para os casos suspeitos de síndrome de Alport.

Biopsia renal – realizada nos casos em que o diagnóstico do tipo de lesão for de valia no sentido terapêutico e prognóstico, ou seja, quando ocorrer proteinúria ou quadro de síndrome nefrótica, no sentido de se detectar possíveis anormalidades no decorrer da doença.

O prognóstico é extremamente variável, principalmente se levarmos em consideração a grande heterogeneidade das causas etiopatológicas²⁰. Caberá ao profissional direcionar a investigação em cada caso em particular, no sentido de se detectar possíveis anormalidades no decorrer da doença. Controles ambulatoriais a cada 3-6 meses permitem observar a evolução do quadro dando-nos a opção para o uso de drogas bem como a detecção precoce dos sinais de alteração da função renal.

PROTEINÚRIA

Proteinúria é o mais importante indicador de doença renal na infância. Aproximadamente 60% das proteínas encontradas na urina derivam do "pool" protéico plasmático, sendo a albumina a maior fração. Os 40% restantes consistem de uma mucoproteína produzida no túbulo distal, cuja função na urina ainda é desconhecida, a proteína de Tamm-Horsfall¹⁸.

A proteinúria é definida como um aumento anormal da excreção de proteína na urina, pode ocorrer em resposta a vários estímulos. A quantidade de proteína encontrada na urina de crianças normais não está bem definida, porém parece variar de 60 a 288mg/24h⁸. Indivíduos normais adultos excretam na urina diariamente em média 40-80mg/24h, sendo o limite superior de 75-150mg/24h³.

A proteinúria pode ser discreta em termos de quantidade, podendo no entanto representar o único sinal de doença renal. É de particular importância na síndrome nefrótica, porém grau discreto de proteinúria pode ser resultado de alterações tubulares ou do trato urinário inferior^{1, 8, 21}.

Proteinúria secundária a elevados valores de proteína plasmática é rara no grupo pediátrico.

Enfocaremos a seguir apenas proteinúria assintomática sem causa definida, descoberta casualmente em exame de rotina.

Avaliação da proteinúria

A dosagem da proteína na urina é sem dúvida o teste de maior utilidade no manuseio do paciente renal. Entre os métodos utilizados para a detecção de proteína na urina destacamos:

"Dipstick"

Tem a vantagem de não ser afetado por materiais radiopacos, drogas etc. Podem ocorrer falso-positivos, porém a maior restrição ao seu uso é sua reduzida sensibilidade. Só se consegue detectar concentrações acima de 30mg/dL.

Excreção urinária de 24 horas

É o método quantitativo mais adequado na avaliação de pacientes com proteinúria.

Excreção em amostra isolada

A excreção diária de proteína também pode ser avaliada através da dosagem da proteína em relação à creatinina da amostra isolada de urina. O resultado é fácil de ser interpretado, uma vez que essa relação é numericamente semelhante à excreção urinária da proteína. Entretanto, deve-se considerar que a excreção protéica varia ao longo do dia, na decorrência de fatores extrínsecos como exercício, alimentação etc.

Avaliação de proteinúria tubular

Através da dosagem de microalbuminúria e, mais recentemente, da dosagem da beta-2-microglobulina e da RBP ("retinol bound protein"), que são marcadores de lesão tubular, podendo servir para controle e acompanhamento dos pacientes com tubulopatias¹.

Significado clínico da proteinúria assintomática

A proteinúria pode ser:

Intermitente ou funcional

Ocorre em geral após exercícios físicos extenuantes, processos febris, estresse etc. Mesmo admitindo-se que alterações glomerulotubulares mínimas podem ser encontradas na avaliação da biópsia renal, os estudos a longo prazo demonstram boa evolução clínica nestes pacientes e o risco de evolução para insuficiência renal crônica é semelhante ao grupo de indivíduos normais²¹.

Exceção se faz quando a criança é diabética, uma vez que esses pacientes podem apresentar albuminúria após exercício, e essa alteração em geral significa comprometimento renal. Esta observação pode ser confirmada através do teste de esforço com coleta de urina para proteinúria simultaneamente.

Postural ou ortostática

Também de evolução favorável. Estudos com acompanhamento de mais de 20 anos sugerem função renal normal em todos os indivíduos até então acompanhados¹⁶.

Persistente

Proteinúria elevada em todas as amostras, acima dos valores considerados normais, em exames repetidos e independente da posição. Essa forma de proteinúria é invariavelmente indicativa de doença renal. A avaliação clínico-laboratorial através de exames subsidiários pode identificar doença renal em muitos pacientes, no entanto o subtipo anátomo-patológico só poderá ser identificado através da biópsia renal.

As principais causas de proteinúria são apresentadas no quadro 4.3.

Quadro 4.3 – Classificação da proteinúria.

Proteinúria não-patológica

Ortostática
Exercício
Febre

Proteinúria patológica

Tubular
a) hereditária
b) adquirida

Glomerular
a) glomerulonefrite
b) síndrome nefrótica idiopática
c) alterações hereditárias
d) defeitos anatômicos
e) drogas e produtos químicos
f) proteinúria assintomática persistente etc.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDRES, A.; PRAGA, M.; BELLO, I.; DIAZ-ROLON, J.A.; MILLET, V.G.; MORALES, J.M. & RODICIO, J.L. – Hematuria due to hypercalciuria and hyperuricosuria in adults patients. *Kidney Int.*, **36**:96-99, 1989.
2. BAYLE, M.S. & MANCHENO, C.R. – Hyperuricosuria and microhematuria in childhood. *Am. J. Dis. Child.*, **143**:878-880, 1989.
3. BERGGARD, I. – Plasma proteins in normal human urine. In: Manuel, Y.; Ravillard, J.P. & Betuel, H. (eds.). *Protein in Normal and Pathological Urine*. Baltimore, University Park Press, 1970, p. 7-26.

4. HALL, P.W. – Ba-Microglobulin in the diferencial diagnosis of renal disorders. In: Andersten, A. (ed.). *B₂Microglobulin in Renal Diseases*. Upsala, Sweden, Pharmacia Diagnostics AB, 1979, p. 39-45.
5. KALLA, A. & TRAVIS, L.B. – Hematuria, leucocyturia and cylindruria. In: Edelman Jr., C.M. (ed.). *Pediatric Kidney Disease*. 2nd ed., Boston, Little, Brown and Co., 1992, vol. 1, p. 553-556.
6. KALLA, A.; TRAVIS, L.B. & BONHARD, B.H. – The association of idiopathic hypercalciuria in children. *J. Pediatr.*, **99**: 716-719, 1981.
7. KAPLAN, M.R. – Hematuria in childhood. *Pediatr. Rev.*, **5**:99-105, 1983.
8. MILTÉNYI, M. – Urinary protein excretion in healthy children. *Clin. Nephrol.*, **12**:216-221, 1979.
9. PERRONE, H.C.; AJZEN, H.; TOPOROVSKI, J. & SCHOR, N. – Associação de hematúria e hipercalcúria na infância. *Rev. Ass. Med. Brasil.*, **34**:129-132, 1988.
10. PERRONE, H.C.; SIGULEM, D.; TOPOROVSKI, J. & SCHOR, N. – Normatização da excreção urinária de cálcio e ácido úrico em crianças. *J. Bras. Nefrol.*, **12**:23-28, 1990.
11. PERRONE, H.C.; TOPOROVSKI, J.; AJZEN, H. & SCHOR, N. – Metabolic disturbance as cause of hematuria in children. *Kidney Int.*, **39**:707-710, 1991.
12. POLLOCK, C.; GYORY, A.Z.; GRIGG, R.; GALLERY, E.D.M.; CATERSON, R.; IBELS, L.; MAHONY, J. & WAUGH, D. – Dimorphism of urinary red blood cells-value in diagnosis. *Kidney Int.*, **36**:1045-1049, 1989.
13. STAPLETON, F.B. – Hypercalciuria (HCU) in children with hematuria: report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group (SPNSG). *Kidney Int.*, **37**:807-811, 1990.
14. STAPLETON, F.B.; LINSHAW, M.A.; HASSANEIN, K. & GRUSKIN, A.B. – Uric acid excretion in normal children. *J. Pediatr.*, **92**:911-914, 1978.
15. STAPLETON, F.B.; MacKAY, C.P. & NOE, H.N. – Urolithiasis in children: the role of hypercalciuria. *Pediatr. Ann.*, **16**:980-997, 1987.
16. THOMPSON, A.L.; DURRET, R.R. & ROBINSON, R.R. – Fixed and reproducible orthostatic proteinuria. *Ann. Intern. Med.*, **73**:235-244, 1982.
17. TRACHTMAN, H.; WEISS, R.A.; BENNET, B. & GREIFER, I. – Isolated hematuria in children: indications for a renal biopsy. *Kidney Int.*, **25**:94-99, 1984.
18. VEHASKARI, V.M. & ROBSON, A.M. – Proteinuria. In: Edelman Jr., C.M. (ed.). *Pediatric Kidney Disease*. 2nd ed., Boston, Little, Brown and Co., 1992, vol. 1, p. 531-551.
19. VOGHENZI, A.; BEZZI, T.M.; LUSARD, P., & SORIANI, S. – Acquired hyperoxaluria and haematuria in children. *Pediatr. Nephrol.*, **6**:356-357, 1992.
20. WHITE, R.H.R. – The investigation of haematuria. *Arch. Dis. Child.*, **64**:159-165, 1989.
21. YOSHIKAWA, N.; KITAGAWA, K.; OHTA, K.; TANAKA, R. & NAKAMURA, H. – Asymptomatic constant isolated proteinuria in children. *J. Pediatr.*, **119**:375-379, 1991.

5

SISTEMA COMPLEMENTO E GLOMERULOPATIAS

Euthymia Brandão de Almeida Prado
Frederico Castelo Branco Cavalcanti



INTRODUÇÃO

Entre os diversos mediadores solúveis relacionados a processos inflamatórios em doenças de ordem imunológica, especialmente glomerulonefrites, um dos componentes mais estudados, já há várias décadas, é o sistema complemento (SC). Inicialmente, o enfoque apresentado tinha em conta o intenso efeito pró-inflamatório e citolítico, responsável por lesões teciduais e celulares. Depois, foi-se reconhecendo um papel mais amplo, inclusive com características protetoras, especialmente nas doenças por imunocomplexos e, mais recentemente, tem-se dado ênfase ao seu envolvimento também em processos considerados não imunes, como a glomeruloesclerose diabética, a hipertensão arterial, a isquemia renal, o tromboembolismo etc.⁷

CONSTITUINTES DO SISTEMA E MECANISMOS DE ATIVAÇÃO

Atualmente, o SC é descrito como um conjunto de aproximadamente 30 proteínas plasmáticas que, funcionando como enzimas ou como proteínas de ligação, atuam como um amplo sistema modulador da resposta imunológica¹⁷. Este objetivo é alcançado pelos componentes do SC isoladamente ou em cooperação com anticorpos e/ou células que expressam seus receptores. A ativação do SC ocorre por duas vias, uma clássica e uma alternativa. Ativado, o SC exerce, através de seus componentes, ações sobre receptores específicos presentes em superfícies de membranas celulares, podendo sofrer o controle de proteínas reguladoras, que evitam sua ativação autóloga e protegem células próprias. São basicamente três

as atividades mais estudadas do SC¹¹: a) opsonização de microrganismos e outros antígenos para a ligação a células que expressam seus receptores, favorecendo seu clareamento; b) recrutamento de células fagocíticas para a área de ativação; c) destruição da membrana-alvo através do complexo de ataque à membrana (CAM). Além destas funções básicas, o SC parece estar envolvido no controle da resposta imune antígeno-específica. Fragmentos de C3 imobilizados parecem estar envolvidos na modulação da resposta anticórpica normal, facilitando a cooperação entre células imunocompetentes³. Esta influência pode se dar tanto em nível de processamento e apresentação de antígenos quanto em nível de interação intercelular e ativação de células T.

Na via clássica, a ativação ocorre através da ativação de C1, C4 e C2. O primeiro componente envolvido é o C1. É composto por dois subcomponentes, uma molécula de C1q constituída por 18 cadeias polipeptídicas arranjadas em seis subunidades como tripla hélice e um tetrâmero C1r₂C1s₂. A associação entre C1q e C1r₂C1s₂ é dependente de Ca⁺⁺. O passo inicial ocorre com a ligação de imunocomplexos de IgG ou de IgM à molécula de C1q. Esta ligação leva à clivagem autolítica de ambas as subunidades de C1r e subsequentemente de C1s. Este ativado cliva C4 em C4a e C4b. O C4a é uma anafilotoxina. C4b liga-se a C2, que é então clivado em C2a e C2b por um C1s adjacente. O C2b permanece ligado ao C4b.

O complexo C4b2b, anteriormente denominado C4b2a, é a C3-convertease da via clássica. A porção C2b contém uma esterase que cliva o C3 em C3a (anafilotoxina) e C3b. A clivagem do C3 desestabiliza uma ligação tioéster interna no C3, permitindo que o C3b possa ligar-se a estruturas adjacentes. Ocorre então a ligação do C5 ao C3b.

Se esta ligação ocorre em associação com C4b2b, dá-se a formação da C5-convertase, C4b2b3b, com a clivagem do C5 em C5a (anafilotoxina) e C5b, que permanece ligado a C3b.

Neste momento, o C5b é capaz de formar o complexo lipofílico C5b, 6, 7, que é então liberado de C3b. Este complexo insere-se em membranas celulares e, após a inserção, liga-se a C8 e a C9 formando um complexo multimolecular, o complexo de ataque à membrana (CAM), que perfura a membrana celular com formação de poros ou canais transmembrana, que provocam lise celular.

A ativação da via alternativa ocorre na ausência de anticorpos ou com anticorpos ativadores como a IgA. É basicamente espontânea, bastando estar em fase fluida ou componentes para haver favorecimento do início de ativação. O C3 no plasma interage com a água, havendo hidrólise e alteração da configuração estrutural da molécula, formando o C3(H₂O), que possui atividade C3b-“like”. Desta forma, ocorre ligação desta molécula com o fator B, na presença de íons magnésio. Neste momento, o fator B sofre clivagem por ação do fator D, em Ba e Bb. A molécula resultante, C3(H₂O)Bb, é a C3-convertase da via alternativa na fase fluida, que tem sua meia-vida aumentada com a ligação com a properdina. O componente Bb da C3-convertase cliva então o C3 fluido em C3a e C3b, de forma constante e lenta, havendo hidrolisação rápida da maioria das moléculas de C3b formadas, que são então degradadas pelo fator I e seus co-fatores. No entanto, na presença de uma superfície aceptora, como parede bacteriana ou tecido lesado, ocorrerá ligação do C3b. Havendo capacidade desta superfície de impedir a interação do C3b com os fatores H e I, o processo de ativação da via alternativa continuará. O fator B ligar-se-á ao C3b ligado à superfície aceptora, sofrerá clivagem pelo fator D como descrito anteriormente na fase fluida e será formada a C3-convertase ligada à superfície, a C3bBb. O componente Bb irá clivar mais C3 em fase fluida, resultando na deposição de mais C3b. Este processo, característico da via alternativa, é denominado via ou alça de amplificação, por ser capaz de induzir uma ativação progressivamente mais rápida.

Neste momento, o C5 pode ligar-se ao C3b livre na superfície ativadora e sofre clivagem a C5a e C5b por ação do componente Bb da C3-convertase adjacente (C3bBb). Com a formação do C5b ocorrerá, de maneira semelhante à via clássica, a ativação da via terminal do complemento, com a ligação de C6, C7, C8 e C9 (CAM).

Os fragmentos C3a, C4a e C5a são anafilotoxinas. O C3 é capaz de degranular mastócitos e basófilos e de contrair células musculares. O C5a é um potente agente quimiotático para neutrófilos,

monócitos e eosinófilos e tem ação de agregação neutrofílica e também anafilotóxica. O C4a tem baixa afinidade a receptores celulares e ação *in vivo* questionável.

O SC exerce suas ações biológicas em grande parte pela ligação de seus componentes ativados a superfícies celulares através de receptores específicos. Receptores são moléculas de superfície celular que podem ser isoladas e caracterizadas físico-quimicamente; a ligação de um receptor ao seu ligante deve ocorrer de forma não-covalente, específica, com alta afinidade e saturável. A formação do complexo ligante-receptor deverá induzir uma resposta biológica⁵. Moléculas que não preenchem estes requisitos e que podem ligar-se a moléculas livres são denominadas aceptores. Alguns componentes do SC podem interagir com aceptores antes de se ligarem aos seus receptores específicos. Os receptores dos produtos de clivagem do SC são expressos em uma grande variedade de células que agem sobre microrganismos e outros antígenos. Suas principais funções são o reconhecimento dos ligantes, a transdução de sinais para a célula e a indução de respostas celulares, como fagocitose. São conhecidos, até o momento, CR1 (CD35), CR2 (CD21), CR3 (CD11b/CD18), CR4 (CD11c/CD18 ou p150,95), receptor do C3a, receptor do C5a, receptor do C1q.

O CR1 é um receptor de C3b e está expresso em eritrócitos, granulócitos, monócitos, macrófagos, linfócitos B, alguns linfócitos T e em podócitos glomerulares⁴. Tem ação como co-fator para o fator I, modificando a estrutura do C3b para C3bi. Também é co-fator do fator I na clivagem do C4b a C4c e C4d. Eritrócitos de primatas expressam CR1, e através deste receptor ligam-se a imunocomplexos com fragmentos de C3 ou de C4. Esta é talvez a principal via de transporte e clareamento de imunocomplexos para células fagocíticas no fígado e no baço. Outra ação importante do CR1, além da função de receptor, é a inativação das C3 e C5-convertases, além da prevenção de sua síntese. Por esta razão, ele também é classificado como uma proteína reguladora do SC. CR1 recombinante humano solúvel mostrou-se um potente inibidor das C3 e C5-convertases das vias clássica e alternativa em modelos de isquemia miocárdica²⁵ e vasculite mediada por imunocomplexos em ratos²⁹.

O iC3 é clivado pelo fator I em C3c e C3dg. Este último é clivado em C3d e C3g por enzimas tripsina-“like”. Tanto o C3dg quanto o C3d ligam-se ao mesmo receptor, o CR2. Este está expresso em linfócitos B e em algumas células K e é responsável pela ligação dos complexos carregados de C3d e de C3dg¹⁵. Um dos efeitos biológicos desta ligação é a indução de citotoxicidade celular mediada por anticorpo. Também através do

CR2 ocorre inibição da proliferação de linfócitos induzida por mitógenos. Em fagócitos, a ligação do C3d estimula a fagocitose.

Outros dois receptores, CR3 e CR4, pertencem à família das integrinas leucocitárias. O CR3 ou receptor de iC3b expressa-se em granulócitos, macrófagos e em uma subpopulação de linfócitos envolvida na citotoxicidade celular mediada por anticorpo. As funções do CR3 são similares às do CR1¹⁴. O CR3 tem grande importância biológica, já que o C3b é rapidamente transformado em iC3b. Pacientes com deficiência de CR3 apresentam infecções recorrentes. O CR3, sendo uma molécula de adesão, apresenta ainda funções independentes da ligação com iC3b. Talvez a mais importante seja a promoção da interação entre neutrófilos e o endotélio vascular durante fenômenos de quimiotaxia. O CR4 (p150-95) é uma integrina particularmente expressa em macrófagos tissulares, alguns linfócitos ativados e em células de Langerhans da epiderme. Como o CR3, o CR4 liga-se ao iC3b18. Em comparação ao CR3, o CR4 tem aparentemente menor importância biológica.

Nas atividades biológicas do SC, os processos de inibição natural e controle de sua ativação são fundamentais para um equilíbrio de ação. Este controle é exercido por uma série de proteínas plasmáticas e por proteínas expressas em membranas celulares. São objetivos fundamentais deste controle: a) limitação da quantidade de componentes do SC ativados ou consumidos por um dado estímulo; b) proteção de células próprias durante a ativação e lesão de células-alvo (bactérias e células anormais); c) controle da geração de fragmentos do SC biologicamente ativos que podem modificar as respostas inflamatórias e imunológicas.

Dentre as proteínas plasmáticas reguladoras da ativação do SC podemos citar o inibidor de C1, o fator I, o fator H, a proteína ligante de C4 ("C4 binding protein", C4bp) e a proteína S. O inibidor de C1 é uma protease que se liga à forma ativada de C1 (C1q + 2C1r + 2C1s) e causa a dissociação do C1q de C1r + C1s. É um eficiente inibidor da ativação da via clássica. O fator I é uma protease que tem a capacidade de degradar C3 e C4 na presença de co-fatores séricos ("C4bp" ou fator H) ou ligados a células (co-fator protéico de membrana, "membrane cofactor protein" ou MCP; CR1). O fator I cliva o C4b em iC4b, C4c e C4d. Também cliva o C3b em iC3b, C3c e C3dg. Esta ação de clivagem de C3 e de C4 tem dois efeitos principais: a) inibição de ativação subsequente de C3 e de C5 pelas vias clássica e alternativa; b) geração de produtos de C3 biologicamente ativos que permanecem ligados à superfície de ativação. iC3b e C3dg permitem a ligação da partícula aos receptores CR3 e CR2, respectivamente,

levando à mediação de fagocitose da partícula e modificação da resposta imune. Os co-fatores "C4bp" e fator H podem ligar-se a C3b e a C4b, incorporando-se a imunocomplexos²¹, que são encontrados em glomérulos de pacientes com doenças mediadas por imunocomplexos. A proteína S ou vitronectina liga-se ao complexo C5b-7 liberado na fase fluida, tornando-o hidrofílico e inibindo sua inserção à membrana celular. A vitronectina já foi demonstrada em glomérulos de pacientes com glomerulonefrites com ativação do complemento¹.

As proteínas reguladoras que são expressas em superfícies celulares são também denominadas fatores homólogos de restrição¹⁵. São proteínas de membrana associadas a glicolípides que têm ação ou através da indução da dissociação das C3 convertases ou através da prevenção da formação do complexo de ataque à membrana. Esta inibição do SC em nível celular é importante na proteção das células próprias da ação lítica do SC. O C3b liga-se indiscriminadamente a membranas celulares e outras superfícies, inclusive células próprias não-relacionadas à atividade imunológica. A ativação de mais C3b através da via alternativa, com ativação de C5 e dos demais componentes terminais do SC, poderia levar à lise destas células. No entanto, os fatores homólogos de restrição conferem a proteção necessária às células próprias contra a ativação do SC. Foram descritos até o momento na literatura cinco moléculas com estas características: a) DAF (fator acelerador de decaimento, "decay accelerating factor" ou CD55); b) MCP (co-fator protéico de membrana, "membrane cofactor protein" ou CD46); c) CR1 (receptor de complemento tipo 1, "complement receptor type 1"); d) C8bp (proteína ligante de C8, "C8 binding protein") ou fator de restrição homólogo ("homologous restriction factor", HRF); e) CD59 ou 20 kDa HRF (HRF20) ou fator inibidor do complexo de ataque à membrana ("membrane attack complex inhibition factor" ou MACIF) ou inibidor de lise reativa de membrana ("membrane inhibitor of reactive lysis" ou MIRL).

O DAF inibe a ativação de C3 e de C5, nas vias clássica e alternativa, através da inibição da associação do C4b com o C2b na via clássica e do C3b com o fator B na via alternativa ou através da dissociação destes complexos (C3-convertases). O MCP inibe a ativação de C3 e de C5 atuando como co-fator do fator I plasmático, ligando-se a C3b e a C4b e catalisando suas clivagens. Um de seus efeitos biológicos é a geração de produtos de degradação do C3b (iC3b e C3dg), permitindo as ações de fagocitose e de modificação da resposta imune através dos receptores CR3 e CR2. O CR1 também atua como co-fator de fator I, além de catalisar a clivagem do iC3b a C3c e C3dg. O C8bp e o CD59 protegem a célula própria

ligando-se ao C8, inibindo sua ligação ao complexo C5b-7 e a formação do complexo de ataque à membrana.

AValiação LABORATORIAL DO SISTEMA COMPLEMENTO

As alterações do SC são freqüentemente consideradas e pesquisadas na prática clínica. O interesse principal consiste em detectar se houve ativação do SC e qual a via utilizada, além de verificar a presença de deficiências hereditárias ou adquiridas de componentes específicos. Têm sido incorporadas muitas técnicas apuradas, de grande valor diagnóstico e que servem como importante instrumento de avaliação prognóstica e terapêutica.

No estudo laboratorial do SC, é importante a realização de testes iniciais práticos e não-dispendiosos, que possam demonstrar e avaliar os possíveis distúrbios existentes, indicando quais ensaios seqüenciais serão necessários para explicar o tipo de alteração observada²¹. Estes testes iniciais são denominados **ensaios funcionais do SC**, que funcionam como verdadeiros testes de "screening", demonstrando, de forma relativamente grosseira, o nível de uma potencial ativação do SC. Basicamente são: complemento hemolítico total, via clássica (CH50)¹⁰ e complemento hemolítico total, via alternativa (APH50)⁹.

Após esta avaliação inicial, faz-se necessária a identificação dos componentes individuais consumidos ou deficientes através de **ensaios de imunoprecipitação**²¹ (entre eles a imunodifusão radial, a eletroforese em foguete e a nefelometria, para componentes individuais, especialmente C3, C4, fator B, C1, C5), ou até mesmo a utilização de **novos métodos de demonstração e de quantificação de ativação do SC**, baseados na detecção de produtos de clivagem, de complexos entre componentes ativados ou de complexos com proteínas reguladoras, dosagem de C1rsC1inib, para via clássica⁶, de C3bBbP para via alternativa¹⁶, complexo C5b-C9²⁵, anafilatoxinas, como C3a-desArg³⁰.

Participação do sistema complemento em glomerulonefrites imunomediadas

Inicialmente, a linha de investigação mais estudada envolveu modelos experimentais de glomerulonefrite, como a nefrite nefrotóxica, a doença do soro em suas formas aguda e crônica, a nefrite de Heymann, a nefrite mesangial por soro antitímocitário e variantes dos modelos clássicos já expostos²⁸. Na grande maioria, a alteração de permeabilidade glomerular a proteínas e o infiltrado celular mostraram-se dependentes da ativação do sistema complemento, freqüentemente

em associação a outros sistemas pró-inflamatórios. Nas situações sem infiltrado celular, como na nefrite de Heymann, o SC participa na alteração de permeabilidade por ativação sublítica de células epiteliais, com liberação de outros mediadores (radicais livres de oxigênio, leucotrienos, interleucina-1 etc.)²².

Na clínica, temos quadros comparáveis aos modelos experimentais⁸ com doenças por anticorpo antimembrana basal glomerular (glomerulonefrites rapidamente progressivas, síndrome de Goodpasture), doenças por imunocomplexos circulantes ou formados *in situ*, como lúpus eritematoso sistêmico, glomerulonefrite aguda pós-estreptocócica, glomerulonefrites pós-infecciosas em geral induzidas por drogas, crioglobulinemias etc. As formas membranosas, especialmente as idiopáticas, correlacionam-se bem com o modelo experimental da nefrite de Heymann, com espessamento da membrana basal e proteinúria, na ausência de infiltrado celular. Como a ativação se dá exclusivamente na região subepitelial, não há liberação de fragmentos quimiotáticos para a circulação. Em todos estes quadros, mostra-se com freqüência tanto a deposição tecidual renal de componentes do sistema complemento, como sua ativação sistêmica, com queda dos níveis de complemento total ou de componentes, especialmente C3, C4, C2, C1q, fator B. Com freqüência, especialmente no lúpus eritematoso sistêmico, há participação simultânea das vias clássica e alternativa, por ativação inicial da via clássica e posterior recrutamento de via alternativa devido à geração de C3b, ligando-se a fator B disponível na circulação.

O papel das proteínas reguladoras é ainda assunto de estudo, já que muitas delas são expressas por células renais em condições normais, com aumento na vigência de glomerulonefrites, enquanto outras só são expressas na medida em que esteja em curso a doença inflamatória. Assim, CR1 está presente em células epiteliais glomerulares; DAF no pólo vascular do glomérulo e em células mesangiais; CD59 em cápsula de Bowman e células mesangiais, em condições normais. Pode haver aumento de expressão na vigência de agressão imune local envolvendo o SC.

As doenças imunes em que a ativação de complemento se dá com freqüência, participando na patogênese da proteinúria e progressão da doença renal, podem ser agrupadas em quatro grandes grupos:

Formação de imunocomplexos circulantes em quantidade excessiva² - incluem-se o lúpus eritematoso sistêmico, com outros mecanismos associados, as glomerulonefrites pós-infecciosas, a crioglobulinemia, as nefropatias mesangiais com deposição de imunocomplexos circulantes por excesso de oferta.

O perfil de ativação mostra basicamente ativação da via clássica, no lúpus²⁶, com acentuada depressão dos níveis de C4. A ativação do SC pode servir de monitorização da atividade da doença e da resposta terapêutica. Além da intensa deposição tecidual de imunoglobulinas, mostram-se ainda presença de C3, C5b-9 e aumento de expressão de proteínas reguladoras, como o DAF e o CD59, protegendo da atividade lesiva da inserção do CAM nas membranas celulares. Foi descrita correlação entre presença de C5b-9 em capilares glomerulares e na região peritubular com evolução para piora do quadro de nefropatia intersticial e cronificação da doença. Nas glomerulonefrites pós-infecciosas o padrão de ativação é variável; na forma pós-estreptocócica é freqüente a ativação de via clássica, enquanto alguns antígenos bacterianos de tipo polissacarídico, em glomerulonefrites pós-infecciosas, podem ativar a via alternativa²⁶, com consumo intenso de complemento na fase inicial da doença e reversão aos níveis normais entre seis e oito semanas. A persistência de hipocomplementemia por tempo superior a este sugere a possibilidade de tratar-se de glomerulonefrite membranoproliferativa tipo II, com presença de fator nefrítico, um anticorpo dirigido contra a C3-convertase da via alternativa, justificando muitas vezes a indicação de biópsia renal, de interesse basicamente prognóstico. Na endocardite bacteriana, o perfil mais freqüente é de ativação da via clássica; enquanto nas formas mesangiais a ativação, quando detectada, é da via alternativa²⁶.

Produção de anticorpos dirigidos a antígenos glomerulares endógenos¹⁹ – fazem parte deste grupo a síndrome de Goodpasture, com produção de anticorpos antimembrana basal glomerular, algumas formas de glomerulonefrites rapidamente progressivas e de glomerulonefrites membranosas idiopáticas. Na vigência de interação antígeno-anticorpo, podem-se distinguir diferentes padrões decorrentes da ativação de complemento de acordo com o local: subendotelial, intramembranoso ou subepitelial. Enquanto a ativação subendotelial ou intramembranosa se acompanha com freqüência de infiltrado e proliferação celular, a subepitelial caracteriza-se pela ausência de infiltrado, como é visto nas formas membranosas. Com freqüência detecta-se deposição tecidual de C3, mas o padrão de ativação sistêmica é mais variável, não havendo queda significativa dos níveis de complemento, provavelmente em decorrência da limitação da ativação a uma superfície relativamente restrita, com reposição adequada mediante síntese dos componentes consumidos.

Produção de anticorpos contra antígenos "plantados" no capilar glomerular²⁷ – entram nes-

se grupo especialmente algumas formas de glomerulonefrite membranosa associadas a antígenos endógenos com afinidade pela membrana basal (antígenos nucleares em doenças auto-imunes), uso de drogas, antígenos bacterianos, especialmente os catiônicos, sendo o padrão de deposição e de consumo sistêmico semelhante ao do item anterior, na deposição subepitelial, que é o local mais freqüente de localização de antígenos "plantados", podendo no entanto dar-se em alguma das outras regiões (subendotelial ou mesangial, especialmente), quando também se acompanha com mais freqüência de infiltrado e/ou proliferação celular.

Na prática clínica, muitas vezes é impossível encontrar um quadro exclusivamente classificável em um destes 3 grupos, sendo típico o lúpus eritematoso sistêmico, em que podemos ter simultaneamente mecanismos associados a todos eles, como a formação sistêmica de imunocomplexos circulantes, a produção de anticorpos contra antígenos glomerulares e a interação antígeno-anticorpo *in situ*, com antígenos plantados. Dependendo do predomínio de um destes fatores, haverá diferentes lesões histológicas, com possibilidade de modificação das mesmas no decorrer da doença.

Rejeição em transplante renal¹² – nesse caso, a participação do SC é mais descrita nas suas formas humorais, dependentes de anticorpos, sendo importante a detecção de produtos de ativação, por métodos sensíveis como ELISA, já que a simples avaliação dos níveis de complemento hemolítico não costuma servir para documentar a ativação, mas sim a elevação dos níveis de C1rsC1inh, demonstrando um aumento sérico de componentes já ativados e associados com proteína reguladora.

Doenças não imunes com participação do sistema complemento

Atualmente, vem-se reconhecendo um número grande de situações de caráter não imunológico, envolvendo a ativação do sistema e sua participação na lesão tecidual⁷. Entre estas, destacam-se: proteinúrias não seletivas associadas a síndrome nefrótica e glomeruloesclerose diabética, isquemia, doença ateroembólica, hipertensão arterial e o próprio envelhecimento normal. As proteinúrias não seletivas, a isquemia e o envelhecimento são mais associados à ativação da via alternativa, enquanto o tromboembolismo o é em ambas as vias. Na hipertensão arterial, há evidências de clivagem direta de C5 por enzimas não constitutivas do sistema complemento, mas o mecanismo exato necessita ainda de maiores esclarecimentos²⁰.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARIETY, J.; HINGLAIS, N.; BHAKDI, S.; MANDET, C.; ROUCHON, M. & KAZATCHKINE, M.D. – Immunohistochemical study of complement S protein (vitronectin) in normal and diseased human kidneys: relationship to neoantigens of the C5b-9 terminal complex. *Clin. Exp. Immunol.*, **75**:76-81, 1989.
2. COUSER, W.G. – Mediation of immune glomerular injury. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **1**:13-29, 1991.
3. ERDEI, A.; FUST, G. & GERGELY, J. – The role of C3 in the immune response. *Immunol. Today*, **12**:332-337, 1991.
4. FEARON, D.T. – The human C3b receptor. *Springer Semin. Immunopathol.*, **6**:159-172, 1983.
5. FEARON, D.T. & WONG, W.W. – Complement ligand-receptor interactions that mediate biological responses. *Annu. Rev. Immunol.*, **1**:243-271, 1983.
6. HARPEL, P.C. – Circulating C1 inactivator – C1s – C1r complexes. Quantification by an enzyme-linked differential antibody immunosorbent assay. *Clin. Res.*, **30**:566A, 1982. (Abstract).
7. HERBERT, L.A.; COSIO, F.G. & BIRMINGHAM, D.J. – The role of the complement system in renal injury. *Semin. Nephrol.*, **12**:408-497, 1992.
8. HOEDEMAEKER, P.J. & WEENING, J.J. – Relevance of experimental models for human nephropathology. *Kidney Int.*, **35**:1015-1025, 1989.
9. JOINER, K.A.; HAWINGER, A. & GELFAND, J.A. – A study of optimal reaction conditions for an assay of the human alternative pathway. *Am. J. Clin. Pathol.*, **79**:65-72, 1983.
10. KABAT, E.A. & MAYER, M.M. – Complement and complement fixation. In: Kabat, E.A. & Mayer, M.M. (eds.). *Experimental Immunology*; 2nd ed., Springfield, Charles C. Thomas, 1961, p. 113-154.
11. KINOSHITA, T. – Biology of complement: the overture. *Immunol. Today*, **12**:291-295, 1991.
12. KIRSCHFINK, M.; ROTHER, K. & POMER, S. – Complement activation in renal allograft recipients. *Transplant. Proc.*, **24**:2556-2557, 1992.
13. LACHMANN, P.J. – The control of homologous lysis. *Immunol. Today*, **12**:312-315, 1991.
14. MANTHEI, U.; NICKELLS, M.W.; BARNES, S.H.; BALLARD, L.L.; CUI, W.Y. & ATKINSON, J.P. – Identification of a C3b/iC3 binding protein of rabbit platelets and leukocytes. A CR1-like candidate for the immune adherence receptor. *J. Immunol.*, **140**:1228-1235, 1988.
15. MATSUMOTO, A.K.; KOPICKY-BURD, J.; CARTER, R.H.; TUVESON, D.A.; TEDDER, T.F. & FEARON, D.T. – Intersection of the complement and immune systems: a signal transduction complex of the B lymphocyte-containing complement receptor type 2 and CD19. *J. Exp. Med.*, **173**:55-64, 1991.
16. MAYES, J.T.; SCHREIBER, R.D. & COOPER, N.R. – Development and application of an enzyme-linked immunosorbent assay for the quantitation of alternative complement pathway activation in human serum. *J. Clin. Invest.*, **73**:160-170, 1984.
17. MÜLLER-EBERHARD, H.J. – Molecular organization and function of the complement system. *Annu. Rev. Biochem.*, **57**:321-347, 1988.
18. MYONES, B.L.; DALZELL, J.G.; HOGG, N. & ROSS, G.D. – Neutrophil and monocyte cell surface p150,95 has iC3b-receptor (CR4) activity resembling CR3. *J. Clin. Invest.*, **82**: 640-651, 1988.
19. QUIGG, R.J. – Glomerular injury induced by antibody and complement. *Semin. Nephrol.*, **11**:259-267, 1991.
20. RAJ, L.; DALMASSO, A.P.; STALEY, N.A. & FISH, A.J. – Renal injury in DOCA-salt hypertensive C5-sufficient and C5-deficient mice. *Kidney Int.*, **36**:582-592, 1989.
21. ROSENFELD, S.I. – Interpretation of complement and immune complex assays. In: Grieco, M.H. & Meriney, D.K. (eds.). *Immunodiagnosis for Clinicians. Interpretation of Immunoassays*. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1983, p. 161-186.
22. SALANT, D.J.; QUIGG, R.J. & CY BULSKY, A.V. – Heymann nephritis: mechanisms of renal injury. *Kidney Int.*, **35**:976-984, 1989.
23. SANDERS, M.E.; SCHMETZ, M.A.; HAMMER, C.H.; FRANK, M.M. & JOINER, K.A. – Quantitation of activation of the human terminal complement pathway by ELISA. *J. Immunol. Methods.*, **85**:245-256, 1985.
24. SCHFARSTEIN, J.; CORREA, E.B. & GALLO, G.R. – Human C4-binding protein: Association with immune complexes in vitro and in vivo. *J. Clin. Invest.*, **63**:437-442, 1979.
25. WEISMAN, H.F.; BARTOW, T. & KEPPON, M.K. – Soluble human complement receptor type 1. In vivo inhibitor of complement suppressing post-ischemic myocardial inflammation and necrosis. *Science*, **249**:146-151, 1990.
26. WEST, C.D. – The complement profile in clinical medicine. *Complement Inflamm.*, **6**:49-64, 1989.
27. WILSON, C.B. – Antibody reactions with native or planted glomerular antigens producing nephritogenic immune deposits or selective cell injury. In: Wilson, C.G.; Brenner, B.M. & Stein, J.H. (eds.). *Immunopathology of Renal Disease*. New York, Churchill Livingstone, 1988, p. 1-34.
28. WILSON, C.B. & DIXON, F.J. – The renal response to immunological injury. In: Brenner, B.M. & Rector Jr., F.C. (eds.). *The Kidney*; 4th ed., Philadelphia, Saunders, 1991, p. 1062-1181.
29. YEH, C.G.; MARSH Jr. H.C.; CARSON, G.R.; BERMAN, L.; CONCINO, M.F.; SCESNEY, S.M.; KUESTNER, R.E.; SKIBBENS, R.; DONAHUE, K.A. & IP, S.H. – Recombinant soluble human complement receptor type 1 inhibits inflammation in the reversed passive Arthus reaction in rats. *J. Immunol.*, **146**:250-256, 1991.
30. ZILLOW, G.; NASER, W.; RUTZ, R. & BURGER, R. – Quantitation of the anaphylatoxin C3a in the presence of C3 by a novel sandwich ELISA using monoclonal antibody to a C3a neopeptide. *J. Immunol. Methods*, **121**:261-268, 1989.

6

FATORES HEMODINÂMICOS E PROGRESSÃO DAS NEFROPATIAS

Pasqual Barretti
Maria Fernanda Cordeiro Carvalho
Vitor Augusto Soares



INTRODUÇÃO

A nefrologia mundial tem experimentado, nas duas últimas décadas, grandes avanços no tratamento do paciente portador de insuficiência renal crônica terminal (IRCT). Ainda hoje, porém, pouco pode ser feito no sentido de se evitar que o paciente portador de nefropatia evolua para perda da função renal. O desenvolvimento de esclerose glomerular e a deterioração progressiva da função renal são características comuns nesses pacientes, independentemente do tratamento utilizado.

A importância da causa básica da nefropatia nessa progressão é claramente demonstrada quando se observa que diversas glomerulonefrites apresentam diferentes velocidades de deterioração de função renal. Assim, por exemplo, em torno de 50% dos pacientes portadores de glomerulonefrite membranoproliferativa estão em IRCT após aproximadamente oito anos de seguimento^{7, 18, 19}, enquanto na glomerulonefrite membranosa, após 10 anos de seguimento, o desenvolvimento de IRCT ocorre em torno de 10-15% dos pacientes^{5, 22, 47}.

Além da causa básica da lesão glomerular, outros fatores contribuem para o agravamento da lesão renal. Kleinknecht e cols.³⁹, estudando pacientes portadores de necrose cortical bilateral focal, observaram que estes evoluem para IRCT após períodos variáveis de melhora funcional. Da mesma forma, Torres e cols.⁶⁴ observaram em pacientes com refluxo vesicoureteral corrigido cirurgicamente o desenvolvimento de esclerose glomerular progressiva, mesmo na ausência de

condições tais como hipertensão arterial ou infecções do trato urinário.

Em ratos submetidos a ablação de massa renal de diferentes proporções, podem-se observar em nível do parênquima renal remanescente, inicialmente normal, alterações estruturais que progridem para esclerose glomerular^{53, 55}.

Por esses motivos, nas duas últimas décadas têm sido proposto que, além dos eventos responsáveis pela agressão inicial que podem permanecer ativos durante todo o curso da nefropatia², a partir de determinado momento da evolução mecanismos independentes da causa básica desempenham papel preponderante na progressão da doença renal.

Vários fatores têm sido propostos como responsáveis pela progressão da esclerose glomerular. Os mais intensamente estudados são: hipertensão intraglomerular¹⁶, hipertrofia glomerular⁶⁷, deposição de lípidos no mesângio³⁰, deposição renal de cálcio e fósforo³⁵ e lesões tubulointersticiais⁶⁰. Nesse ponto é importante ressaltar que estes mecanismos não são mutuamente exclusivos e que, na dependência do modelo estudado e da fase da lesão, é provável que determinado mecanismo possa ser mais importante que o outro ou que eles estejam co-existindo.

Os objetivos básicos do presente capítulo são a descrição e a análise crítica da teoria que propõe que a hipertensão intraglomerular ("teoria hemodinâmica") é o principal mecanismo de progressão da lesão renal, bem como o seu possível papel na progressão das nefropatias humanas.

TEORIA HEMODINÂMICA

Após a ablação de massa renal em ratos adultos normais observa-se, depois de alguns meses, o aparecimento de esclerose glomerular⁶¹. A intensidade e o tempo para desenvolver essa esclerose dependem da quantidade de massa renal retirada⁵³. As alterações morfológicas caracterizam-se pela ocorrência de hipertrofia glomerular precoce, vacuolização e retração podocitária no terceiro mês, expansão progressiva da matriz mesangial, seguida de colapso do tufo capilar e esclerose glomerular, a partir do sexto mês⁶¹.

Sob o ponto de vista funcional, este modelo apresenta elevação da filtração glomerular e do fluxo sanguíneo renal, que se estabelece precocemente no rim remanescente¹⁷. Estudos de micropunção revelam presença de vasodilatação e queda de resistência arteriolar, particularmente em nível de arteríola aferente, o que determina elevações do fluxo plasmático e da pressão hidrostática do capilar glomerular, do gradiente pressórico transcápsular e da filtração glomerular por néfron isolado, que se manifestam de forma tão mais intensa quanto maior a quantidade de parênquima renal removido²⁰.

Hostetter & cols.⁵⁵ demonstraram que estas alterações hemodinâmicas guardavam nítida correlação com o desenvolvimento de esclerose dos glomérulos remanescentes. Estes autores avaliaram os efeitos da ingestão protéica sobre as alterações hemodinâmicas e estruturais, tendo observado que a restrição protéica atenuava as alterações hemodinâmicas e o desenvolvimento de glomeruloesclerose, enquanto a dieta hiperprotéica promovia maior aumento da filtração glomerular por néfron isolado e maior aumento da pressão intracapilar com o agravamento da esclerose⁵⁵.

Os estudos em ratos com *Diabetes mellitus* induzidos com estreptozotocina e mantidos com hiperglicemia relativamente controlada com uso de insulina demonstraram que esses animais desenvolvem proteinúria precoce e esclerose glomerular tardia. A avaliação dos parâmetros de hemodinâmica glomerular revelou que neste modelo existe diminuição da resistência da arteríola aferente e aumento da pressão intraglomerular^{34, 41}.

Estas observações levaram à hipótese de que a diminuição de massa renal induzida por ablação e outras modalidades de doença renal, tais como o *Diabetes mellitus* com hiperglicemia moderada, determinam estado de vasodilatação renal crônica, com conseqüente aumento de fluxo sanguíneo e da filtração glomerular, que seriam os responsáveis pelo desenvolvimento de esclerose independentemente da agressão inicial. Esta hipótese foi posteriormente reformulada pela demonstração de que o efeito protetor da dieta hi-

poprotéica e de bloqueadores da enzima conversora da angiotensina I (ECA) nestes modelos^{4, 45, 69} se faz através da redução da pressão do capilar glomerular, mesmo na ausência de alteração do fluxo sanguíneo glomerular e do ritmo de filtração por néfron.

Com base nestes fatos, propôs-se que a alteração hemodinâmica responsável pelo desenvolvimento de esclerose glomerular seria somente o aumento da pressão intraglomerular^{51, 45, 69}.

Os mecanismos através dos quais o aumento da pressão do capilar glomerular desencadeia o processo de esclerose glomerular não estão completamente estabelecidos.

Um dos possíveis fatores patogênicos propostos é o aumento da passagem de macromoléculas para o mesângio, secundário à hipertensão glomerular⁶⁵. Os estudos de Olson e cols.⁵³ e Odum e cols.⁵⁰ no modelo de ablação renal reforçam esta hipótese. Estes autores observaram aumento da captação mesangial de macromoléculas ("sobrecarga mesangial"), que foi prevenido pelo uso de dieta hipoprotéica em fases precoces da nefropatia quando a esclerose glomerular encontrava-se ausente. Tal alteração foi prevenida pelo uso de dieta restrita em proteína.

O possível mecanismo através do qual a "sobrecarga mesangial" desencadearia o processo de esclerose glomerular seria a proliferação de células e o aumento da síntese de matriz extracelular, estimuladas pelas macromoléculas captadas pelo mesângio¹⁶.

Outra via para se explicar a evolução da esclerose glomerular a partir da hipertensão capilar seria a agressão mecânica da parede vascular pela elevada pressão hidrostática, que ocorreria de forma semelhante ao observado em outros territórios vasculares⁶⁸. Em ratos com ablação renal foi encontrada lesão de endotélio com exposição de tecido colágeno da membrana basal e formação de microaneurismas, fatores estes que pre-dispõem à formação de microtrombos. Nestes animais a diminuição da agregação plaquetária associou-se à menor freqüência de esclerose glomerular⁷¹.

Recentemente Riser e cols.⁵⁷, em estudos de perfusão glomerular "ex-vivo" e cultura de células mesangiais, onde se produziu um aumento de tensão intracapilar de magnitude semelhante ao observado em ratos com ablação renal, observaram que o grau de distensão do capilar e do estiramento da célula mesangial subjacente correlacionaram-se com o ritmo de produção de matriz extracelular.

A análise conjunta dos dados relatados sugere que o aumento da pressão do capilar glomerular poderia determinar a gênese da esclerose glomerular através de três possíveis mecanismos que são a "sobrecarga mesangial", a agressão di-

reta da parede vascular e o estiramento das células mesangiais.

No esquema 6.1 acham-se expressas, esquematicamente, as vias através das quais as alterações hemodinâmicas podem conduzir ao desenvolvimento de esclerose glomerular.

O efeito protetor tanto dos bloqueadores da ECA como da dieta hipoprotéica foi posteriormente confirmado em outros modelos de agressão renal que apresentam hipertensão intraglomerular, tais como nefrite nefrotóxica⁴⁶ e hipertensão arterial induzida com o uso de desoxicorticosterona e NaCl²³.

Os estudos que levaram a propor a teoria hemodinâmica foram realizados principalmente nos modelos de ablação de massa renal e *Diabetes mellitus* induzido por estreptozotocina com hiperglicemia moderada. A generalização dessa teoria é bastante difícil porque estes modelos apresentam características bem particulares.

Na ablação renal provoca-se agudamente intensa redução na quantidade de néfrons funcionantes, sendo que os néfrons remanescentes inicialmente estão normais, sob o ponto de vista estrutural e funcional, situação bastante distinta daquela observada na grande maioria das doenças renais. Outro fator que dificulta a extrapolação dos resultados obtidos no modelo de ablação de massa renal para as outras nefropatias é que a proteinúria existente nesse modelo é tardia quando comparada com os outros modelos^{14, 70}.

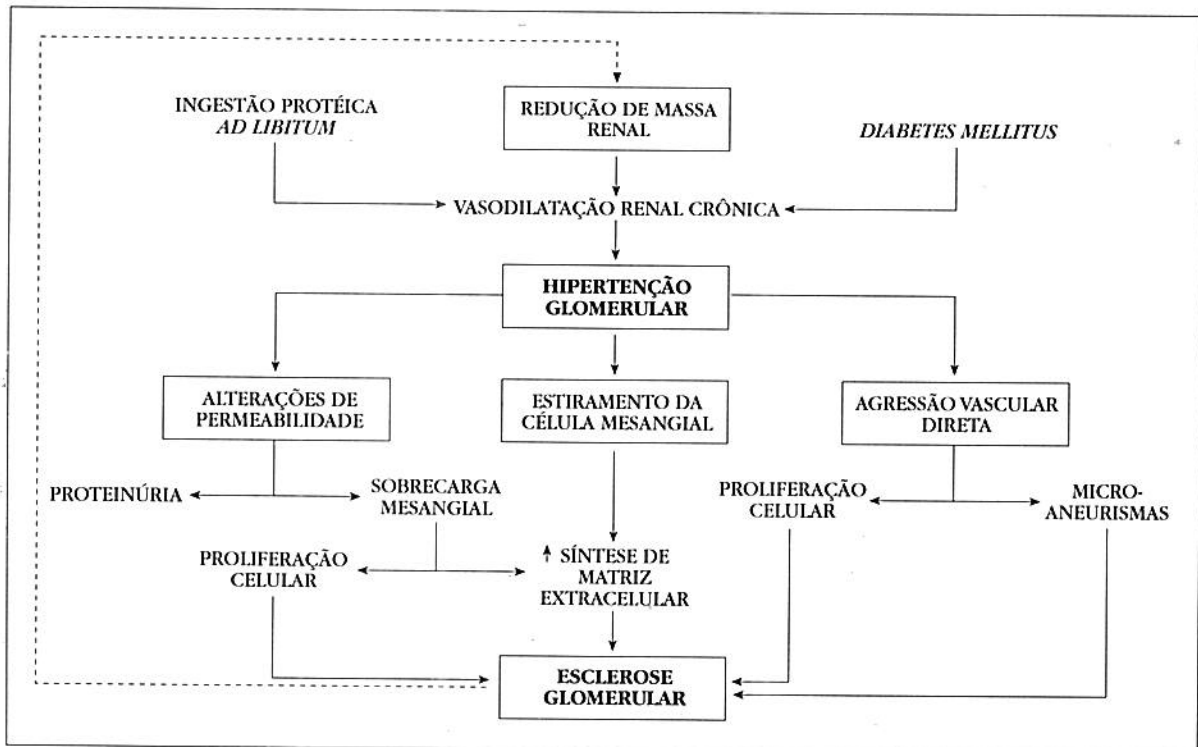
A observação de que a hipertensão glomerular é importante fator na gênese da glomerulosclerose em ratos diabéticos não é universal.

Ratos Sprague-Dawley^{43, 44} ou ratos Wistar³⁷ com *Diabetes mellitus* e hiperglicemia moderada apresentam pressão intracapilar normal e esclerose glomerular. A comparação entre ratos Wistar Kyoto e ratos espontaneamente hipertensos com hiperglicemia moderada demonstrou que, em ambos os grupos, existia aumento da pressão intraglomerular, sendo mais intensa no grupo espontaneamente hipertenso, e que não houve diferença na intensidade da lesão glomerular⁶.

Os estudos em ratos diabéticos com hiperglicemia grave demonstram que estes animais apresentam esclerose glomerular, apesar da pressão intraglomerular estar normal³¹ ou diminuída^{43, 44}. A nefrectomia unilateral realizada em ratos com hiperglicemia grave, apesar de agravar a lesão glomerular, não altera a pressão intracapilar¹⁹.

Em conclusão, os achados em ratos diabéticos variam na dependência da cepa de rato estudada e dos níveis séricos de glicose e/ou do uso ou não de insulina.

Outro modelo que tem sido utilizado para se estudar a progressão da lesão renal é o de nefropatia induzida por adriamicina (ADR). A ADR quando injetada em dose única em ratos induz lesão renal progressiva com síndrome nefrótica e desenvolvimento tardio de esclerose glomerular¹⁴.



Esquema 6.1 – Representação dos mecanismos de desenvolvimento de esclerose glomerular a partir da hipertensão glomerular (modificado de Brenner e cols.¹⁶).

Esta alteração decorre de agressão única limitada no tempo¹³, não existindo diminuição abrupta de massa renal funcionante ou dependência de fatores imunológicos⁹. Tais características tornam este modelo bastante útil no estudo dos mecanismos de desenvolvimento de esclerose glomerular.

Diferentes estudos, na nefropatia por ADR, têm demonstrado que o desenvolvimento de glomeruloesclerose independe da hipertensão glomerular. Fogo e cols.²⁷, utilizando técnica de micropunções repetidas, observaram que em um mesmo glomérulo não houve correlação entre o valor da pressão intraglomerular e o desenvolvimento de esclerose. Nesta nefropatia, a diminuição da pressão intraglomerular e da pressão arterial sistêmica com o uso de enalapril não se associou com atenuação da proteinúria ou das alterações histológicas⁶⁶.

Outro fator proposto no mecanismo de progressão da lesão glomerular é a presença de sobrecarga mesangial como descrito anteriormente. Na nefropatia induzida por ADR, com duração de três meses, quando os glomérulos ainda não apresentam esclerose, o tráfego de macromoléculas para o mesângio está normal³⁰. Estudos feitos após o aparecimento da esclerose glomerular têm demonstrado que nesta fase existe acúmulo de macromoléculas no mesângio, porém este acúmulo não é influenciado pelo uso de enalapril¹⁰. O conjunto destas observações sugere que a sobrecarga mesangial existente nesta nefropatia é consequência e não causa da esclerose glomerular.

Ratos com nefropatia induzida por ADR tratados com dieta hipoprotéica apresentaram diminuição da proteinúria e da esclerose glomerular^{9, 25, 51, 56}, mesmo quando a dieta foi introduzida tardiamente⁸. Como nesta nefropatia não parece haver hipertensão intraglomerular²⁷, estes achados sugerem que o efeito benéfico da dieta hipoprotéica possa ser decorrente de outro mecanismo que não a sua ação hemodinâmica.

Pelo exposto fica claro que existem outros mecanismos, além da hipertensão glomerular, capazes de provocar o aparecimento de esclerose glomerular e que a extrapolação dos resultados obtidos nos modelos de ablação renal e no *Diabetes mellitus* com hiperglicemia moderada para outros modelos deve ser feita com cautela.

IMPORTÂNCIA DA HIPERTENSÃO GLOMERULAR NAS NEFROPATIAS HUMANAS

O objetivo dos estudos experimentais é o de levantar hipóteses que deverão ser confirmadas ou excluídas no ser humano. Um dos erros freqüentes que se observa é a tentativa de se extra-

polar, sem o senso crítico necessário, os dados obtidos em animais de experimentação para o ser humano.

O primeiro passo para se afirmar que a hipertensão glomerular é importante na gênese da glomeruloesclerose no homem seria o de se analisar o que ocorre em indivíduos que sofreram ablação de massa renal.

Existem, na literatura, diferentes relatos que descrevem a presença de glomeruloesclerose focal e segmentar em pacientes com rim único^{31, 38, 63}. Hakim e cols.³², estudando 52 doadores renais com seguimento por pelo menos 10 anos, observaram que 4 pacientes apresentaram proteinúria superior a 500mg/24h e que a função renal destes indivíduos se manteve estável durante o seguimento. Recentemente, Baudoin e cols.¹² avaliaram 111 indivíduos nefrectomizados na infância com seguimento de até 50 anos e concluíram que a nefrectomia realizada na infância não acarretou danos importantes no rim remanescente.

A análise de pacientes que apresentam perda de parênquima renal maior do que 50% é pouco freqüente. Solomon e cols.⁶² relataram o desenvolvimento de glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) acompanhada de proteinúria em níveis nefróticos e de insuficiência renal em um paciente que apresentou a perda de aproximadamente 3/4 da massa renal total. Recentemente, Novick e cols.⁴⁸, estudando uma série de 14 pacientes nefrectomizados no passado e submetidos à retirada cirúrgica de 25 a 75% do rim remanescente, após um seguimento entre 5 e 17 anos, observaram que 83% dos pacientes apresentavam filtração glomerular estável e que 5 apresentavam proteinúria entre 0,9 e 6,7g/24h. Destes, quatro pacientes apresentavam GESF e o outro apresentava esclerose glomerular global. Estas alterações ocorreram nos pacientes que apresentavam maior ablação de massa renal. Assim, os dados publicados sugerem que quando existe intensa redução de massa renal o homem apresenta lesões glomerulares semelhantes às observadas no rato, sugerindo que nestas situações a hipertensão intraglomerular deva ser fator importante na gênese da glomeruloesclerose.

Para se analisár a importância da hipertensão glomerular na progressão da nefropatia diabética humana, faz-se necessário comparar os dados obtidos na nefropatia diabética murina com aqueles da nefropatia humana. As alterações morfológicas mais freqüentemente encontradas na nefropatia diabética humana são: espessamento da membrana basal glomerular, aumento da matriz mesangial, hialinização das arteríolas aferente e eferente e glomeruloesclerose nodular (glomeruloesclerose de Kimmestiel-Wilson)⁵². Ratos diabéticos tratados com insulina desenvolvem apenas esclerose glomerular focal e seg-

mentar em pequena percentagem dos glomérulos e mesmo quando seguidos por longo período de tempo não desenvolvem lesão renal difusa^{69, 70}, como ocorre na nefropatia diabética humana⁵². Desta forma, a nefropatia encontrada em ratos diabéticos não reproduz os achados da nefropatia diabética humana.

Um modo indireto de se testar a teoria hemodinâmica no ser humano é avaliar os efeitos do uso de dietas hipoprotéicas e de bloqueadores da ECA na progressão da doença renal.

É importante ressaltar que estas formas de tratamento podem interferir com outros mecanismos envolvidos com a progressão das nefropatias. A dieta hipoprotéica associou-se à diminuição da formação de radicais livres²⁹, de prostanóides²¹ e do nível de anticorpos circulantes¹¹. Por sua vez o bloqueio da ECA pode interferir com outras ações deste hormônio como por exemplo a estimulação da proliferação e do crescimento celular⁵⁶.

A quase totalidade dos estudos clínicos que analisaram a importância do teor protéico da dieta na evolução das nefropatias crônicas sugerem que a redução da ingestão protéica diminui o ritmo de progressão da lesão renal^{1, 3, 40, 42, 59}. Vários fatores, entretanto, tornam questionáveis esta conclusão. A grande maioria destes trabalhos foi realizada de forma retrospectiva e com ausência de grupo controle adequado²⁸. Os métodos predominantemente utilizados para avaliação da filtração glomerular foram derivados da determinação da creatinina sérica, sendo que tais métodos não se correlacionam adequadamente com a filtração glomerular em fases avançadas das nefropatias²⁴. Há grande heterogeneidade nos protocolos de estudo no que diz respeito ao conteúdo protéico da dieta utilizada (de 0,2 a 0,6g/kg/dia), ao nível da função renal no início da terapêutica, bem como às doenças renais de base²⁸. Dois trabalhos prospectivos e randomizados com grande número de pacientes têm merecido destaque na literatura, apresentando resultados conflitantes. Rossman e cols.⁵⁹, estudando 228 pacientes, observaram que a dieta hipoprotéica atenuou a evolução para a IRCT, independentemente da fase de evolução da doença renal. Locatelli e cols.⁴⁰, em estudo com 475 pacientes, encontraram efeitos benéficos apenas naqueles em que a dieta foi introduzida em fase precoce da nefropatia.

Quanto aos bloqueadores da ECA, os estudos mostrando que seu uso se associou à redução da proteinúria e da velocidade de progressão da insuficiência renal nas nefropatias humanas, de forma análoga ao descrito para os estudos com dietas hipoprotéicas, foram na sua maior parte retrospectivos ou não controlados^{26, 41, 54, 58}. Dois estudos avaliaram, de forma prospectiva e com grupo controle, os efeitos dos bloqueadores da ECA

na evolução da IRC. Na nefropatia diabética, Björck e cols.¹⁵, estudando pequeno número de pacientes, observaram que o bloqueio da ECA associou-se à melhor evolução da filtração glomerular quando comparado à terapêutica anti-hipertensiva com metoprolol. Zuchelli e cols.⁷², estudando 142 pacientes com outras nefropatias, não observaram diferenças quanto ao ritmo de deterioração da função renal naqueles tratados com captopril comparados aos pacientes que receberam nifedipina, agente que teoricamente produziria elevação da pressão do capilar glomerular.

Desta forma, tanto os trabalhos em que se utilizou dieta hipoprotéica, como os estudos com bloqueadores da ECA não são conclusivos quanto ao papel das alterações hemodinâmicas no ser humano, nem tampouco quanto à sua efetividade na terapêutica das nefropatias humanas.

Novos estudos prospectivos e controlados com adequado número de pacientes são necessários para elucidar o papel da restrição protéica e dos bloqueadores da ECA na doença renal humana, não havendo dados, no presente momento, que nos permitam recomendar seu uso clínico indiscriminado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACCIARDO, S.R.; MOORE, L.W. & COCKRELL, S. – Does low protein diet halt the progression of renal insufficiency? *Clin. Nephrol.*, **25**:289-294, 1986.
2. ALMEIDA, D.B. & FRANCO, M.F. – Rat nephrotoxic nephritis. The relation between the type and the intensity of induced histological lesions and the content of anti-glomerular basement membrane antibodies of the inoculated serum determined by immunofluorescence on isolated glomerular basement membrane. *Patologia (Mexico)*, **14**:151-170, 1976.
3. ALVESTRAND, A.; AHLBERG, M. & BERGSTRON, J. – Retardation of the progression of renal insufficiency in patients treated with low protein diets. *Kidney Int.*, **24**(Suppl. 16):S266-S272, 1983.
4. ANDERSON, S.; MEYER, T.H.; RENNKE, H.G. & BRENNER, B.M. – Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J. Clin. Invest.*, **76**:612-619, 1985.
5. BALBI, A.L.; MARTIN, L.C.; SAMPAIO, M.; CHENG, S.C.; PEREIRA, A.C.C.; BIGNARDI, J.H.; CHEIDDE, L. & SOARES, V.A. – Glomerulonefrite membranosa (GNM): Estudo retrospectivo, VIII Congresso Latino-Americano de Nefrologia (Anais), Quito, p. 72, 1992 (Abstract).
6. BANK, N.; KLOSE, R.; AYNEDJIAN, H.S.; NGUYEN, D. & SABLAY, L.B. – Evidence against increased glomerular pressure initiating diabetic nephropathy. *Kidney Int.*, **31**:898-905, 1987.
7. BARBIANI di BEGLIOJOSO, G.; TARANTINO, A. & COLASANTI, G. – The prognosis of some clinical and histological parameters in membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephron*, **19**:250-258, 1977.
8. BARRETTI, P. & SOARES, V.A. – Efeito do uso precoce ou tardio da dieta hipoprotéica sobre a evolução na nefropatia por adriamicina. *J. Bras. Nefrol.*, **15**:S1, 1993.
9. BARRETTI, P. – Influência do teor protéico da dieta sobre a evolução da nefropatia induzida por adriamicina, Tese de Mestrado, Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, Botucatu, 1990.

10. BARRETTI, P.; VIERO, R.M. & SOARES, V.A. – Adriamycin nephropathy: different effect of low protein diet and angiotensin I converting enzyme inhibitor, XIth International Congress of Nephrology, Tokyo, 1990, p. 349A (Abstract).
11. BATSFORD, S.; SCHWEDTFEGER, R.; ROHBACH, R.; CAMBIASCO, C. & KLUTHE, R. – Synthetic amino-acid diet prolongs survival in autoimmune murine disease. *Clin. Nephrol.*, **21**:60-63, 1984.
12. BAUDOIN, P.; PROVOOST, A.P. & MOLENAAR, J.C. – Renal function up to 50 years after unilateral nephrectomy in childhood. *Am. J. Kidney Dis.*, **21**:603-611, 1993.
13. BERTANI, T.; POGGI, A.; POZZONI, R.; DELAINI, F.; SACCHI, G.; THOUA, Y.; MECCA, G. & REMUZZI, G. – Adriamycin-induced nephrotic syndrome in rats. Sequence of pathologic events. *Lab. Invest.*, **46**:16-23, 1982.
14. BERTANI, T.; ROCCHI, G.; SACCHI, G.; MECCA, G. & REMUZZI, G. – Adriamycin-induced glomerulosclerosis in the rat. *Am. J. Kidney Dis.*, **7**:12-19, 1986.
15. DJÖRCK, S.; MULEC, H.; JOHNSEN, S.A.; NORDÉN, G. & AURELL, M. – Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *BMJ*, **304**:339-343, 1992.
16. BRENNER, B.M.; MEYER, T.W. & HOSTETTER, T.H. – Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N. Engl. J. Med.*, **307**:652-666, 1982.
17. BRICKER, N.S. & FINE, L.G. – The renal response to progressive nephron loss. In: Brenner, B.M. & Rector Jr, F.C. (eds.). *The Kidney*. 2nd ed., Philadelphia, Saunders, 1981, p. 1056-1096.
18. CAMERON, J.S.; TURNER, D.R.; HEATON, J.; WILLIAMS, D.G.; OGG, C.S.; CHARTLER, C.; HAYCOCK, G.B. & HICKS, J. – Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis. Comparison of types I and II in children and adults and long-term prognosis. *Am. J. Med.*, **74**:175-191, 1983.
19. CHENG, S.C.; BALBI, A.L.; VIERO, R.M.; THEREZO, A.L.S. & SOARES, V.A. – Glomerulonefrite membranoproliferativa: estudo anátomo-clínico e evolutivo de 22 pacientes. *J. Bras. Nefrol.*, **11**:122-130, 1989.
20. DEEN, W.M.; MADDOX, P.A.; ROBERTSON, C.R. & BRENNER, B.M. – Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. VII. Response to reduced renal mass. *Am. J. Physiol.*, **227**:556-562, 1974.
21. DON, B.R.; BLAKE, S.; HUTCHINSON, F.N.; KAYSEN, G.A. & SCHAMBELAN, M. – Dietary protein modulates glomerular eicosanoid production in the rat. *Am. J. Physiol.*, **256**:F711-F718, 1978.
22. DONADIO, J.V.; TORRES, V.E.; WAGONER, R.D.; KEITH K.E.; OKAMURA, M.; ILSTRUP, D.M. & CHU, C.P. – Idiopathic membranous nephropathy: the natural history of untreated patients. *Kidney Int.*, **33**:708-715, 1988.
23. DWORKIN, L.D.; HOSTETTER, T.H.; RENNKE, H.G. & BRENNER, B.M. – Hemodynamic basis for glomerular injury in rats with desoxycorticosterone-salt hypertension. *J. Clin. Invest.*, **73**:1448-1461, 1984.
24. EL NAHAS, A.M. & COLES, G.A. – Dietary treatment of chronic renal failure: ten unanswered questions. *Lancet*, **1**:597-600, 1986.
25. FEEHALY, J.; BAKER, F. & WALLS, J. – Dietary protein manipulation in experimental nephrotic syndrome. *Nephron*, **50**:247-252, 1988.
26. FERDER, L.F.; INSERRA, F.; DACCORDI, H. & SMITH, R.D. – Enalapril improved renal function and proteinuria in chronic glomerulopathies. *Nephron*, **55**(Suppl. 1):90-95, 1990.
27. FOGO, A.; YOSHIDA, Y.; GLICK, A.D.; HOMMA, T. & ICHIKAWA, I. – Serial micropunctures analysis of glomerular function in two rat models of glomerular sclerosis. *J. Clin. Invest.*, **82**:322-330, 1988.
28. FOUQUE, D.; LAVILLE, M.; BOISSEL, J.P.; CHIFFLET, R.; LABEEUW, M. & ZECH, P.Y. – Controlled low proteins diets in chronic renal insufficiency: meta-analysis. *BMJ*, **304**:216-220, 1992.
29. GHIGGERI, G.M.; GINEVRI, F.; CERCIGNANI, G.; OLLEGINI, R.; GARBERI, A.; CANDIANO, G.; ALTIERI, P. & GUSMANO, R. – Effect of dietary protein on renal purines and purine-metabolizing enzymes in adriamycin nephrosis in rats: a mechanism for protection against acute proteinuria involving xanthine oxidase inhibition. *Clin. Sci.*, **79**:647-656, 1990.
30. GROND, J.; WEENING, J.S. & ELEMA, J.B. – Comparison of the long term effect of adriamycin and aminonucleoside. *Lab. Invest.*, **51**:277-285, 1984.
31. GUTTERREZ-MILLET, V.; NIETO, J.; PRAGA, M.; MARTINEZ, M.A. & MORALES, J.M. – Focal glomerulosclerosis and proteinuria in patients with solitary kidney. *Arch. Intern. Med.*, **146**:705-709, 1986.
32. HAKIM, M.R.; GOLDSZER, R.C. & BRENNER, B.M. – Hypertension and proteinuria: long-term sequelae of uninephrectomy in humans. *Kidney Int.*, **25**:930-936, 1984.
33. HOSTETTER, T.H.; OLSON, J.L.; RENNKE, H.G.; VENKATACHALAM, M.A. & BRENNER, B.M. – Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am. J. Physiol.*, **241**:F85-93, 1981.
34. HOSTETTER, T.H.; TROY, J.L. & BRENNER, B.M. – Glomerular hemodynamics in experimental diabetes mellitus. *Kidney Int.*, **19**:410-45, 1981.
35. IBELS, L.S.; ALFREY, A.C.; HAUTT, L.L. & HUFFER, W.E. – Preservation of function in experimental renal disease by dietary restriction of phosphate. *N. Engl. J. Med.*, **298**:122-126, 1978.
36. ICHIKAWA, I. & HARRIS, R.C. – Angiotensin actions in the kidney: renewed insight into the old hormone. *Kidney Int.*, **40**:583-596, 1991.
37. JENSEN, P.K.; CHRISTIANSEN, J.S.; STEVEN, K. & PARVING, H.H. – Renal function in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia*, **21**:409-414, 1981.
38. KIPROV, D.D.; COLVIN, R.B. & McCLUSKEY, R.T. – Focal and segmental glomerulosclerosis and proteinuria associated with unilateral renal agenesis. *Lab. Invest.*, **46**:275-281, 1982.
39. KLEINKNECHT, C.; GRUNFELD, J.P.; GOMEZ, P.C.; MOREAU, J.F. & GARCIA-TORRES, R. – Diagnostic procedure and long term prognosis in bilateral cortical necrosis. *Kidney Int.*, **4**:390-400, 1973.
40. LOCATELLI, F.; ABERTI, D.; GRAZIANI, G.; BUCCIANI, G.; REDAELLI, B. & GIANGRANDE, A. – Prospective, randomized, multicentre trial of effect of protein restriction of chronic renal insufficiency. *Lancet*, **337**:1299-1304, 1991.
41. MANN, J.F.E.; REISH, C. & RITZ, E. – Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors for the preservation of kidney function. *Nephron*, **55**(Suppl. 1):38-42, 1992.
42. MASCHIO, G.; OLDRIZZI, L.; TESSITORE, N.; D'ANGELO, A.; VALVO, E.; LUPO, A.; LOSCHIAVO, C.; FABRIS, A.; GAMMARO, L.; RUGIU, C. & PANZETTA, G. – Early dietary protein and phosphorus restriction is effective in delaying progression of chronic renal failure. *Kidney Int.*, **24**(Suppl. 16):272-276, 1983.
43. MICHAELS, L.D.; DAVIDMAN, M. & KEANE, W.F. – Determinants of glomerular filtration and plasma flow in experimental diabetic rats. *J. Lab. Clin. Med.*, **98**:869-885, 1991.
44. MICHAELS, L.D.; O'DONNELL, M.P. & KEANE, W.F. – Glomerular hemodynamic and structural correlations in long-term experimental diabetic rats. *J. Lab. Clin. Med.*, **103**:840-847, 1984.
45. NATH, K.A.; KREN, S.M. & HOSTETTER, T.H. – Dietary protein restriction in established renal injury in the rat. Selective role of glomerular capillary pressure in progressive glomerular dysfunction. *J. Clin. Invest.*, **78**:1199-1205, 1986.
46. NEUGARTEN, J.; KAMINETSKY, B.; FEINER, H.; SCHACHT, R.G.; LIU, D.T. & BALDWIN, D.S. – Nephrotoxic serum nephritis with hypertension: amelioration by antihypertensive therapy. *Kidney Int.*, **31**:718-724, 1987.
47. NOEL, L.H.; ZANETTI, M.; DROZ, D. & BARBANEL, C. – Long-term prognosis of idiopathic membranous glomerulonephritis. Study of 116 untreated patients. *Am. J. Med.*, **66**:82-90, 1979.

48. NOVICK, A.C.; GEPHARDT, B.; GUZ, B.; STEINMULLER, D. & TUBBS R.R. – Long-term follow-up after partial removal of a solitary kidney. *N. Engl. J. Med.*, **325**:1058-1062, 1991.
49. O'DONELL, M.P.; KASISKE, B.L.; DANIELS, F.X. & KEANE, W.F. – Effects of nephron loss on glomerular hemodynamics and morphology in diabetic rats. *Diabetes*, **35**:1011-1015, 1986.
50. ODUM, J.; PURKISS, J. & NAISH, P.F. – Mesangial kinetics after partial nephrectomy in rats fed a normal or a low protein diet. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **8**:419-425, 1993.
51. OKUDA, S.; MOTOMURA, K.; SANAI, T.; HIRAKATA, H.; NANISHI, F.; ONOYAMA, K. & FUJISHIMA, M. – Effect of different levels of protein intake in renal deterioration and nutritional estate in experimental renal disease. *Clin. Sci.*, **73**:33-39, 1987.
52. OLSON, J.L. – Diabetes mellitus. In: Heptinstall, R.H. (ed.). *Pathology of the Kidney*. 4th ed., Boston, Little, Brown, 1992, vol. 3, p. 1715-1764.
53. OLSON, J.L.; HOSTETTER, T.H.; RENNKE, H.G.; BRENNER, B.M. & VENKATACHALAM, M.A. – Altered permselectivity and progressive sclerosis following extreme ablation of renal mass. *Kidney Int.*, **22**:112-126, 1982.
54. PARVING, H.H.; HOMMEL, E. & SMIDT, U.M. – Protection of kidney function and decrease in albuminuria by captopril in insulin dependent diabetics with nephropathy. *BMJ*, **297**:1086-1091, 1988.
55. PURKERSON, M.L.; HOFSEN, P.E. & KLAHR, S. – Pathogenesis of the glomerulopathy associated with infarction in rats. *Kidney Int.*, **9**:407-417, 1976.
56. REMUZZI, G.; ZOJA, C.; REMUZZI, A.; ROSSINI, M.; BATAGLIA, C.; BROGGINI, M. & BERTANI, T. – Low protein diet prevents glomerular damage in adriamycin treated rats. *Kidney Int.*, **28**:21-27, 1985.
57. RISER, B.L.; CORTES, P.; ZHAO, X.; BERNSTEIN, J.; DUMLER, F. & NARINS, R. – Intraglomerular pressure and mesangial stretching stimulate extracellular matrix formation in rat. *J. Clin. Invest.*, **90**:1932-1943, 1992.
58. RODICIO, J.L.; ALCAZAR, J.M. & RUILOPE, L.M. – Influence of converting enzyme inhibition on glomerular filtration rate and proteinuria. *Kidney Int.*, **38**:590-594, 1990.
59. ROSMAN, J.B.; MEIJER, S.; SLUITER, W.J.; ter WEE, P.M.; PIERSBRECHT, T.P.M. & DONKER, A.J.M. – Prospective randomized trial of early dietary protein restriction in chronic renal failure. *Lancet*, **2**:1291-1295, 1985.
60. SCHRIER, R.W.; HARRIS, D.C.M.; CHAN, L.; SHAPIRO, J.C. & CARAMELO, C. – Tubular hypermetabolism as a factor in the progression of chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.*, **12**:243-249, 1988.
61. SHIMAMURA, I. & MORRISON, A.B. – A progressive glomerulosclerosis occurring in partial five-sixths nephrectomy. *Am. J. Pathol.*, **79**:95-101, 1975.
62. SOLOMON, L.R.; MALLICK, N.P. & LAWLER, W. – Progressive renal failure in a remnant kidney. *Br. Med. J.*, **291**:1610-1611, 1985.
63. THORNER P.S.; ARBUS G.S.; CELERMAJER, D.S. & BAUMAL, R. – Focal Segmental glomerulosclerosis and progressive renal failure associated with unilateral kidney. *Pediatrics*, **73**:806-810, 1984.
64. TORRES, V.E.; VELOSA, J.A.; HOLLEY, K.E.; KELALIS, P.P.; STICKLER, G.B. & KURTZ, S.B. – The progression of vesicoureteral reflux nephropathy. *Ann. Intern. Med.*, **92**:776-784, 1980.
65. VELOSA, J.A.; GLASSER, R.J.; NEVINS, T.E. & MICHAELS, A.F. – Experimental model of focal sclerosis II. Correlation with immunopathologic changes, macromolecular kinetics and polyanion loss. *Lab. Invest.*, **36**:527-534, 1977.
66. VIERO, R.M. – Influência do bloqueio da enzima de conversão na evolução da nefropatia induzida por adriamicina. Tese de Doutorado, Faculdade de Medicina de Botucatu, Botucatu, 1991.
67. YOSHIDA, Y.; FOGO, A. & ICHIKAWA, I. – Glomerular hemodynamic changes vs hypertrophy in experimental glomerular sclerosis. *Kidney Int.*, **35**:654-660, 1990.
68. ZATZ, R. & BRENNER, B.M. – Diabetic microangiopathy: the hemodynamic point of view. *Am. J. Med.*, **80**:443-453, 1986.
69. 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.
70. ZATZ, R.; MEYER, T.W.; RENNKE, H.G. & BRENNER, B.M. – Predominance of hemodynamic rather than metabolic factor in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **82**:5963-5967, 1985.
71. ZOJA, C.; PERICO, N.; BERGANELLI, A.; PASSINI, M.; MORIGI, M.; BELLONI, A.; DADAN, J.; BELLONI, A.; BERTANI, T. & REMUZZI, G. – Ticlopidine prevents renal disease progression in rats with reduced renal mass. *Kidney Int.*, **37**:934-942, 1990.
72. ZUCHELLI, P.; ZUCALLA, A.; BORGUI, M.; FUSAROLI, M.; SASDELLI, M.; STALLONE, C.; SANNA, G. & GAGGI, R. – Long-term comparison between captopril and nifedipine in progression of renal insufficiency. *Kidney Int.*, **42**:452-458, 1992.

A PARTICIPAÇÃO DOS EVENTOS TUBULOINTERSTICIAIS NA PROGRESSÃO DAS GLOMERULONEFRITES

José Hermógenes Rocco Suassuna
John Stewart Cameron



RESUMO

Todos os estudos recentes a respeito da evolução de diferentes formas de glomerulonefrites progressivas concordam que aparentemente o principal fator que determina a evolução da doença é a presença e a gravidade das alterações tubulointersticiais e não o grau de acometimento glomerular. Mais ainda, no momento da biópsia as alterações intersticiais apresentam correlação bem melhor com a taxa de filtração glomerular. Estes achados, inicialmente surpreendentes, não são apenas úteis do ponto de vista clínico, como também deve nos levar a repensar nossos modelos atuais de progressão nas chamadas nefrites glomerulares. De fato, um importante infiltrado tubulointersticial de células imunocompetentes está presente em todas as formas de glomerulonefrites progressivas e novamente se correlaciona com a evolução. Além disso, é agora evidente que o epitélio tubular é capaz de sintetizar e secretar diversos fatores importantes na fibrogênese e de expressar antígenos MHC classe II e moléculas de adesão. Deste modo, as células tubulares podem apresentar peptídios para linfócitos T auxiliares e amplificar ou mesmo, talvez, iniciar reações imunes. Por último, a fibrogênese no interior do rim está finalmente sendo estudada, com anos de atraso em relação aos estudos realizados no fígado e nos pulmões. No passado prestou-se muita atenção à inflamação renal reversível em detrimento da cirrose irreversível do rim.

INTRODUÇÃO

Até há pouco tempo, havia grave erro em nossas idéias a respeito das glomerulonefrites: prestava-se muita atenção à inflamação glomerular que é, ao menos, potencialmente curável, e quase nenhuma aos eventos intersticiais, em particular à fibrose intersticial crônica. Isto ocorreu apesar do fato, óbvio por mais de um século, de que é frequente nas glomerulonefrites a presença, em maior ou menor grau, de um infiltrado mononuclear tubulointersticial que se acompanha por graus variáveis de fibrose intersticial, atrofia tubular e alterações vasculares. Atualmente constatamos que os principais eventos que determinam a evolução das glomerulonefrites residem, quase com certeza, não no glomérulo, mas no interstício.

CORRELAÇÕES ENTRE EVENTOS INTERSTICIAIS E FUNÇÃO GLOMERULAR

A primeira pista de que isto podia ser verdade foi a surpreendente pouca correlação entre os achados glomerulares e a taxa de filtração glomerular (TFG) ao tempo da biópsia. Em contraste, como primeiramente relatado há mais de 20 anos por Tony Risdon & Hugh de Wardener¹²⁸, e logo após por Gary Striker^{139, 148}, a correlação com os eventos intersticiais era muito melhor. Observações posteriores feitas por grupos diversos^{1, 11, 28, 29, 76, 104} vieram confirmar amplamente estas observações, particularmente as de Bohle^{11, 104}, assim co-

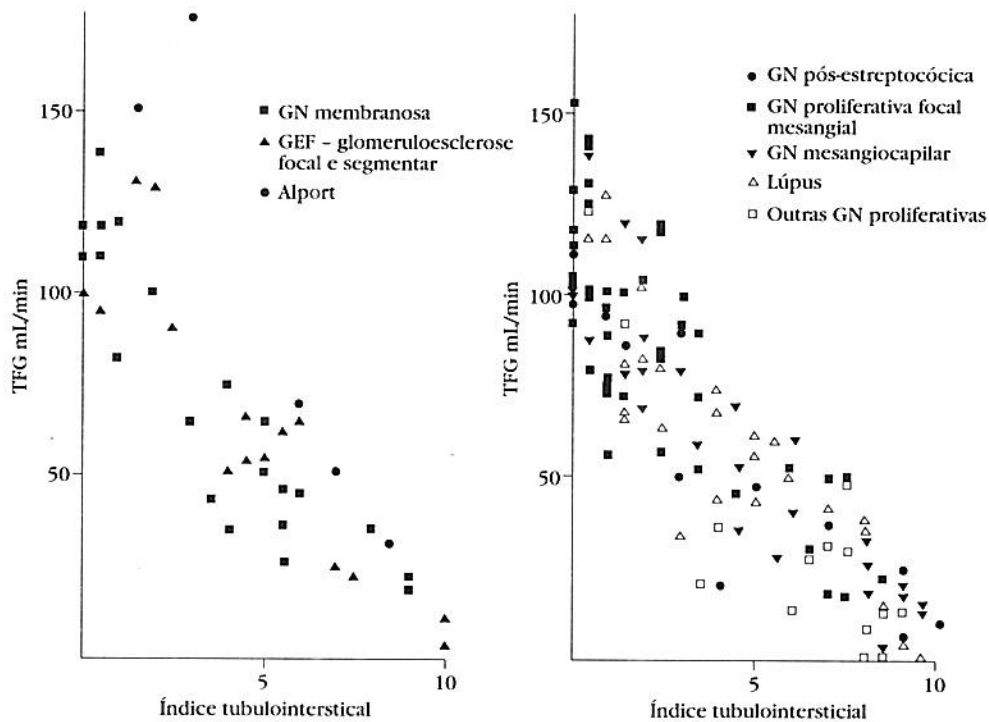


Gráfico 7.1 – Relação entre índice de dano tubulointersticial²⁸ e taxa de filtração glomerular (medida com o método de injeção única de edetato de Cr⁵¹) no momento da biópsia em pacientes com formas diversas de glomerulonefrite proliferativa/infiltrativa (painel direito) e não proliferativa (painel esquerdo)²⁹.

mo nossos próprios dados^{28, 29} que comprovaram que estas correlações se aplicavam igualmente a formas específicas de doença glomerular, primárias ou secundárias. Além da correlação com a função glomerular no momento da biópsia (Gráfico 7.1), as alterações intersticiais também se correlacionam com eventos subsequentes. O aspecto do interstício tanto como a extensão da fibrose^{1, 11, 28, 29, 76, 103, 128, 139, 148} quanto a extensão e natureza do infiltrado intersticial^{4, 5} (Gráfico 7.2), predizem com grande precisão a função renal mesmo após cinco ou mais anos.

Quando se avalia estas correlações, deve-se sempre ter em conta o fato que, em paralelo a graus crescentes de glomerulosclerose^{16, 75}, túbulos e interstício mostram danos progressivos com a idade. Em rins pediátricos este não é um fator importante, já que as alterações decorrem inteiramente da doença, sem as modificações produzidas pelo envelhecimento. Em todas as idades, no entanto, deve-se atentar para a presença e conseqüências da nefrite tubulointersticial induzida por drogas, superimposta à glomerulopatia. Das drogas com este potencial, os diuréticos são

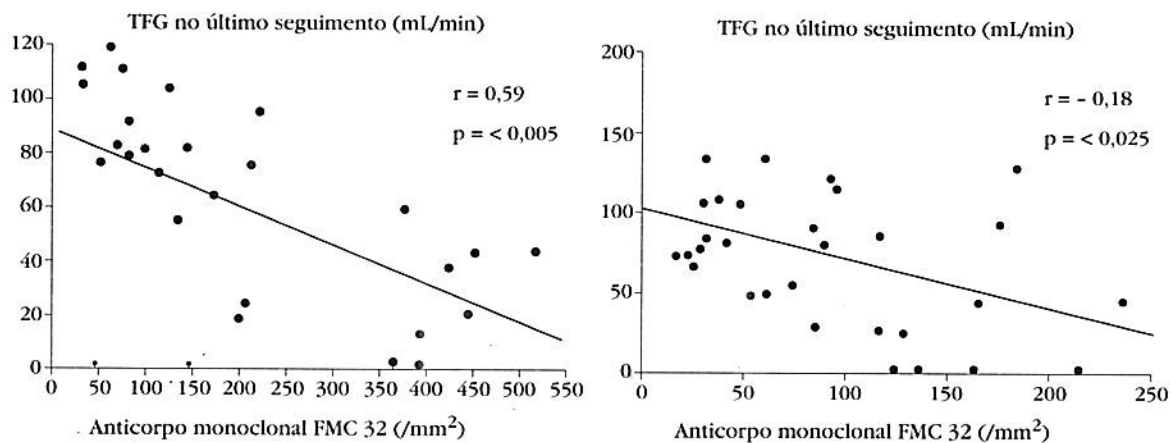


Gráfico 7.2 – Relação entre o número de monócitos/macrófagos intersticiais determinados pela coloração com o anticorpo monoclonal FMC 32, e a taxa de filtração glomerular (medida com o método de injeção única de edetato de Cr⁵¹) avaliada em média 5 anos após a biópsia. No painel esquerdo, dados de pacientes com nefropatia membranosa^{4, 5}. No painel direito, dados de pacientes com nefrite lúpica⁴.

os mais freqüentemente administrados a pacientes proteinúricos^{2, 101}, embora ciclosporina e anti-inflamatórios não esteróides^{28, 37} também possam induzir dano intersticial.

MEDIADORES DA AGRESSÃO TUBULOINTERSTICIAL

Agregados imunes na membrana basal tubular e anticorpos antimembrana basal tubular

Caso mecanismos de agressão dependentes da porção Fc das imunoglobulinas participassem da indução de lesão tubulointersticial nas glomerulonefrites, era de se esperar a presença de imunoglobulinas (Igs e componentes do complemento depositados nos túbulos renais, talvez ao longo da membrana basal tubular -MBT). Entretanto, e apesar de Lehman & Dixon⁹³ terem observado agregados extraglomerulares em pelo menos 30% de pacientes com doenças glomerulares, nas formas mais comuns de glomerulonefrites primárias, raras são as ocasiões onde são encontrados *agregados imunes granulares* ou depósitos descontínuos irregulares, contendo Igs e componentes do complemento. Estes agregados imunes são particularmente comuns na glomerulonefrite mesangiocapilar tipo I⁹³, enquanto na do tipo II o material, um tanto birrefringente, que envolve a lâmina densa da membrana basal glomerular (MBG) também é encontrado na MBT e na cápsula de Bowman⁹¹. Material imune irregular também pode ser encontrado na MBT de pacientes ocasionais com nefrite pós-infecciosa⁹⁷ e na doença do soro experimental^{20, 21}.

Depósitos imunes lineares de Igs e complemento têm sido descritos ao longo da MBT de alguns pacientes com doenças glomerulares primárias, especialmente na nefrite anti-MBG, embora também na nefropatia membranosa^{77, 96} e na nefrite pós-estreptocócica¹¹⁰. Em alguns destes pacientes um anticorpo anti-MBT, dirigido contra um antígeno da MBT com 58kD, também pôde ser demonstrado no soro⁷⁷. O número de casos relatados, no entanto, é muito pequeno.

Em contraste, na glomerulopatia do **lúpus eritematoso sistêmico**, agregados tubulares óbvios compostos por material imune são vistos em dois terços dos pacientes^{4, 22}, sendo mais comuns nas formas mais graves (classe OMS III e IV) do que nas formas mais leves (classe OMS I, II e V) da nefrite lúpica. Em alguns pacientes, os anticorpos anti-MBT apresentam deposição linear de IgG ao longo da MBT¹⁰⁶. A disfunção tubular é comum na nefrite lúpica^{87, 161} e as lesões tubulares^{34, 105, 112, 126, 141}, assim como as células inters-

ticiais¹, são capazes de predizer a evolução da função renal com maior precisão do que as alterações glomerulares.

Portanto, parece pouco provável que a lesão dirigida por anticorpos seja através de agregados imunes, seja por nefrite anti-MBT, seja o principal componente de agressão tubulointersticial nas glomerulonefrites humanas primárias. A principal exceção seria a nefrite no contexto do lúpus eritematoso. Inclusive, a nefropatia lúpica pode apresentar-se ocasionalmente com lesão tubulointersticial dominante ou exclusiva, tendo como manifestação clínica a insuficiência renal aguda^{38, 41, 147, 150}.

Células do interstício normal e infiltrados celulares nas glomerulonefrites

Não existem descrições detalhadas da anatomia microscópica e da ultra-estrutura do interstício do rim humano normal, porém estudos detalhados foram feitos em ratos e coelhos.

Do ponto de vista imunológico, uma das *células residentes* mais importantes são as **células dendríticas** intersticiais¹⁴⁷, que juntamente com macrófagos e, na medula, células carregadas de lípidos ("lipid-laden") formam a população de células intersticiais do tipo II^{13, 94}. Estas células, estudadas predominantemente no rato, aparentam ser oriundas da medula óssea, demonstram rotatividade relativamente rápida após apenas alguns dias e expressam antígenos principais de histocompatibilidade (MHC) da classe II, sendo portanto potencialmente capazes de apresentar antígenos. Elas são normalmente encontradas próximas aos capilares peritubulares, particularmente no interstício em torno dos glomérulos. Embora seu papel na gênese da rejeição de enxertos já tenha sido discutido extensamente⁷, elas podem, de modo semelhante, desempenhar algum papel na indução da lesão tubulointersticial nas glomerulonefrites.

O outro tipo celular residente no interstício, as células tipo I ou fibroblastóides^{13, 94}, são provavelmente a origem tanto do colágeno normal do interstício cortical - dos tipos I, III e V, enquanto os colágenos tipos IV e V são encontrados na membrana basal dos glomérulos e túbulos - quanto do colágeno anormal produzido em situações patológicas (ver a seguir).

Desde 1985, diversos grupos "fenotiparam" com anticorpos monoclonais, as *células infiltrantes* do interstício cortical nas várias formas de nefrites^{5, 6, 19, 25, 26, 35, 43, 44, 70, 76, 99, 107, 137, 146}. Foram também relatados estudos baseados em aspiração por agulha fina^{33, 60, 69}. O infiltrado que se observa é semelhante em quase todas as formas de nefrite (Gráfico 7.3) e lembra o que é visto nas nefropatias tubulointersticiais primárias e na rejeição

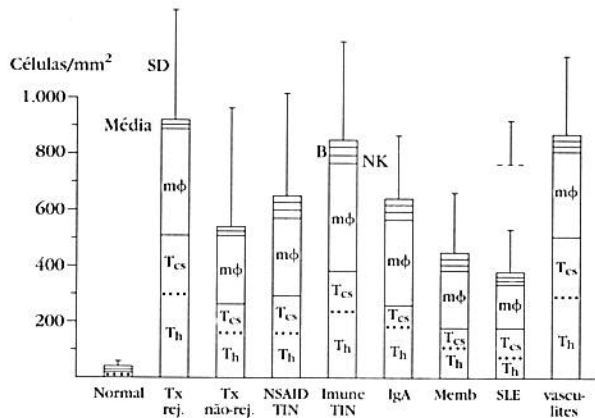


Gráfico 7.3 – Número de fenótipos de células infiltrantes no interstício de enxertos com (*Tx rej.*) e sem rejeição (*Tx não-rej.*), nefrite tubulointersticial por agentes antiinflamatórios não esteróides (*NSAID TIN*) ou por doença imunológica (*Imune TIN*) e diversas formas de glomerulonefrites primárias e secundárias potencialmente progressivas: nefropatia membranosa (*Memb*), nefropatia por IgA (*IgA*), nefrite lúpica (*SLE*) e vasculites. Os números e a composição dos infiltrados são semelhantes em todos os casos^{4,6}. Mφ = macrófago/monócito, Th = linfócitos T auxiliar (CD4⁺), Tcs = linfócitos T supressor (CD8⁺), B = linfócitos B, NK = células “natural killer”.

do transplante renal. De modo geral, o infiltrado das **glomerulonefrites primárias** mostra uma maioria de linfócitos T, com um predomínio de células CD4 auxiliares/indutoras e relação CD4:CD8 entre 1,5 e 3,0. As células restantes são principalmente monócitos, com pouquíssimos linfócitos B, plasmócitos ou células “natural killer” (NK). Na **nefrite lúpica**, especialmente quando não tratada, o quadro é ligeiramente diferente. Os linfócitos T continuam a ser a população predominante, mas em muitos pacientes – 16 entre 35 em nosso próprio estudo⁵ – as células CD8 predominam sobre as CD4 e, como consequência, a relação CD4:CD8 cai para menos do que uma unidade. Existem duas outras circunstâncias onde este padrão é encontrado: nos estágios iniciais das nefrites tubulointersticiais primárias por drogas³⁷ (especialmente por antiinflamatórios não esteróides) e em algumas rejeições de transplante não tratadas⁶¹.

Em todas as formas de glomerulonefrites, assim como na nefropatia tubulointersticial primária e na rejeição do transplante, as células infiltrantes expressam marcadores de ativação como o antígeno Ki67, receptores de transferrina e (nas células T CD4⁺) receptores para interleucina-2^{4,5}. As células infiltrantes também podem conter, e presumivelmente secretar, citocinas como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e o interferon-γ⁵³. Assim, nas glomerulonefrites, a população celular infiltrante encontra-se ativada e aparentemente participa dos eventos imunes.

Deste modo, nas glomerulonefrites primárias, os dois principais tipos celulares envolvidos em

reações de hipersensibilidade retardada – linfócitos T CD4⁺ e monócitos^{81, 127} – compõem a maior parte do infiltrado celular. Isto sugere que, em humanos, este mecanismo é o principal mediador de agressão tubulointersticial nas glomerulonefrites, a exemplo das nefrites tubulointersticiais primárias³⁷. No entanto, numerosas células citotóxicas CD8⁺ podem também ser encontradas, principalmente no lúpus, algumas vezes invadindo os túbulos. Portanto, também pode ocorrer agressão tubular por **citólise direta**, pelo menos em uma proporção dos pacientes. Ainda não está claro se as pequenas quantidades de eosinófilos quase sempre presentes indicam a participação de reações do **tipo I (IgE-mastócito)**. No lúpus, nosso grupo⁵ encontrou uma relação entre pequenos números de células NK e a presença ou ausência de agregados imunes tubulares. As células NK medeiam reações de **citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC)** e pode-se especular a ocorrência desta reação, talvez desencadeada por agregados imunes ao longo da MBT.

Nas formas crônicas de glomerulopatia proteinúrica, **células espumosas** (“foam-cells”) são vistas com freqüência no interstício. Por um longo tempo, a origem destas células foi debatida, com proposições de origem a partir de células tubulares, células intersticiais ou monócitos^{132, 162}. Através de análise fenotípica com anticorpos monoclonais ficou evidente que elas expressam marcadores da linhagem monócito/macrófago^{57, 120}, de modo semelhante às placas de ateroma⁸³. Em nosso estudo¹²⁰, a presença e o número de células espumosas intersticiais se correlacionaram com a duração, mas não com a intensidade da proteinúria.

O número de células intersticiais na nefrite tubulointersticial das glomerulonefrites primárias¹¹¹ e de nefrite lúpica⁸ é tão grande que os rins podem ser visualizados com cintilografia por gálio⁶⁷, do mesmo modo que em outras nefropatias tubulointersticiais primárias, como sarcoidose. Deste modo, é possível evitar biopsias renais de repetição ao avaliar o resultado da terapia.

Lesão tubulointersticial não imunológica

Evidências crescentes indicam que a proteinúria em si é lesiva, não apenas para as células epiteliais e mesangiais glomerulares, como também para os túbulos e interstício^{30, 45}. Eddy & Michael⁵⁵ demonstraram, na esclerose focal e na proteinúria induzida em ratos por adriamicina, que o infiltrado e a fibrose intersticiais se correlacionam estreitamente com a proteinúria. Além disso, proteinúria por sobrecarga protéica também leva à formação de infiltrado intersticial⁵³. Mais recentemente, o mesmo grupo⁵⁴ estudou os efeitos da redução

da proteinúria por meio de dieta hipoprotéica na síndrome nefrótica induzida por puromicina em ratos. A diminuição da albuminúria associou-se com uma redução no número de leucócitos infiltrantes intersticiais, que tinham comportamento independente das células radiossensíveis (semelhantes a macrófagos) intersticiais. A lesão tubular pura induzida por maleato não levou à infiltração inespecífica. É interessante que neste estudo a inibição da enzima conversora da angiotensina **não** reduziu a proteinúria, nem teve qualquer ação sobre o infiltrado, embora o período de estudo talvez tenha sido curto demais para detectar este efeito. Recentemente Jones & Eddy revisaram extensamente o tópico das nefrites tubulointersticiais⁷¹.

É quase desnecessário enfatizar as conhecidas observações de que a presença e a magnitude da proteinúria se correlaciona com, e é capaz de prever, a progressão das glomerulopatias humanas. Nós⁴⁰, assim como outros autores⁴⁵, já discutimos este assunto com maiores detalhes em outras publicações. Entretanto, Okuda e cols.¹²⁵ estudaram recentemente os efeitos da adriamicina em ratos analbuminêmicos. Eles observaram que, a despeito da ausência de albuminúria após o tratamento, as alterações glomerulares e tubulointersticiais eram iguais às dos ratos normais.

Ainda é especulativo o mecanismo de como a proteinúria é capaz de mediar o dano a células glomerulares e tubulares. Uma das possibilidades é que o simples tráfico de macromoléculas tenha um papel na lesão das células epiteliais do glomérulo e do epitélio tubular¹⁰². Entretanto, Kees-Folts & Schreiner⁷⁹ descreveram a excreção de lipíde de origem renal na urina de ratos com proteinúria induzida por sobrecarga de proteína. Este lipíde seria extremamente quimiotático para monócitos e, se confirmado, poderia explicar a infiltração observada nos estados proteinúricos "não imunológicos". Um papel possível também é atribuído à amônia, já que a sua excreção se correlaciona com a magnitude da proteinúria em humanos¹³⁶, além de ser capaz de, nas concentrações encontradas no rim, ativar diretamente o complemento. Nath¹¹⁷ revisou esta e outras vias metabólicas de ativação do complemento.

PARTICIPAÇÃO ATIVA DO EPITÉLIO TUBULAR RENAL NA LESÃO IMUNE

Como revisado por Schnaper¹⁴⁰, longe de serem "espectadores inocentes" durante a lesão imune, na última década ficou claro que as células dos glomérulos e dos túbulos têm participação ativa nos eventos inflamatórios do rim.

Expressão tubular de antígenos do MHC

No rim humano normal apenas as células dendríticas e o endotélio capilar apresentam expressão significativa de moléculas da classe I ou II do MHC^{63, 66}. No entanto, presumivelmente como resultado da secreção de citocinas como interferon- γ e IL-1^{62, 85}, alterações dramáticas ocorrem durante a infiltração celular em casos de nefrites tubulointersticiais primárias³⁷ e de rejeições de transplantes^{58, 61, 67, 135}, assim como nas glomerulonefrites^{5, 6, 76, 113}. Nestas situações, a quantidade de antígenos MHC classe I expressos pelas células tubulares aumenta substancialmente, enquanto a expressão de antígenos da classe II, normalmente inexistente no epitélio proximal tubular, torna-se abundante^{58, 61, 67, 135}. Isto pode permitir a atuação destas células como apresentadoras de antígeno e, a exemplo do que pode ocorrer na tireoidite auto-imune¹⁸, na insulinite no diabetes tipo I¹⁷ e em várias outras alterações imunologicamente mediadas em outros órgãos¹³⁴, formar-se um "círculo vicioso" potencial de iniciação ou amplificação da resposta imune, envolvendo a participação do epitélio do próprio órgão-alvo (Fig. 7.1). Deve-se notar, no entanto, que queratinócitos⁹ e células da tireóide^{12, 100, 134}, embora expres-

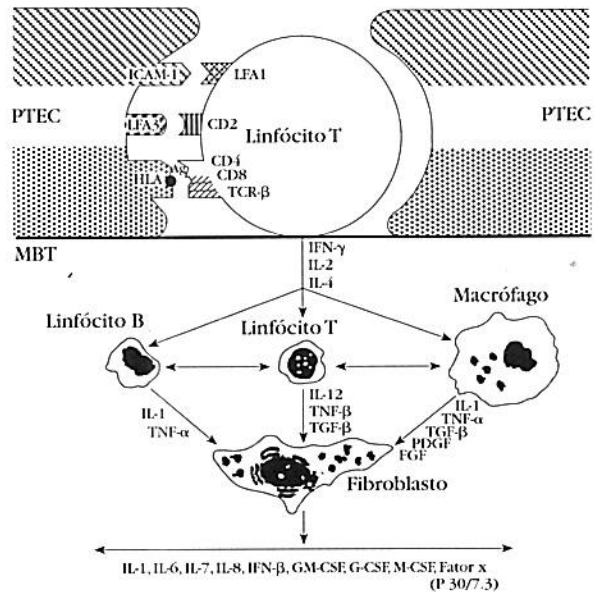


Figura 7.1 – Células epiteliais tubulares renais (PTEC) representadas como uma célula apresentadora de antígeno capaz de iniciar resposta imune ou de servir de alvo para linfócitos citotóxicos. Duas células epiteliais (parte superior) interagem, através dos antígenos MHC classes I ou II expressos na sua superfície, com o receptor de células T (TCR- $\alpha\beta$) de um linfócito T. As moléculas CD4 e CD8 atuam como fatores acessórios de ligação, respectivamente, para as moléculas do MHC classe II ou I. Além disso, moléculas de adesão são demonstradas posicionando e consolidando o contato com a célula epitelial. ICAM-1 é mostrado ligando-se a LFA-1 no linfócito e LFA-3 ao antígeno CD2 também no linfócito¹¹⁵. TBM = membrana basal tubular.

sem antígenos de histocompatibilidade da classe II, podem não ser capazes de apresentar antígenos a células T *in vitro*. É possível porém que estas células tenham um importante papel ao influenciar a atividade biológica do endotélio vascular adjacente⁹.

Em modelos murinos de nefrite tubulointersticial e lúpus, Hines e cols.⁶⁸ e Rubin-Kelley & Jevnikar¹³¹ e Wuthrich e cols.¹⁵⁴ demonstraram que células tubulares renais expressando antígenos MHC classe II podem, de fato, apresentar antígenos *in vitro*. Não está claro, porém, se células tubulares humanas cultivadas podem apresentar antígenos *in vitro* ou *in vivo*. Recentemente, Kirby e cols.⁸² mostraram que células epiteliais renais humanas cultivadas não tratadas não são capazes de induzir proliferação de células alogênicas, embora o sejam na presença de IL-2, que a julgar pela supra-regulação de receptores de IL-2 nas células T no interior do órgão estão presentes em abundância em rins glomerulonefríticos humanos^{4, 99, 107}. Para que um linfócito T auxiliar torne-se especificamente sensibilizado, a apresentação de antígeno entre a célula apresentadora e a célula T necessita da participação de uma série de sinais acessórios (co-estimulatórios)¹³¹. Novamente, ainda não está claro se o epitélio renal tubular é capaz desta sinalização acessória (ver o próximo tópico) ou se todos estes dados *in vitro* são refletidos por eventos *in vivo*. Toda a questão da participação ativa de células tubulares na lesão imunológica renal foi revista por Rubin-Kelley & Jevnikar¹³¹ com ênfase em estudos no camundongo propenso ao lúpus MRL/lpr e por Müller e cols.¹¹⁵.

Nas glomerulonefrites humanas, assim como nas rejeições de enxerto^{58, 61, 135} e nefrites tubulointersticiais primárias³⁷, a expressão tubular de todas as moléculas das classes I e II do MHC encontra-se supra-regulada^{5, 6, 76, 115, 145}. Como a lesão direta por células citotóxicas CD8⁺ ocorre no contexto de reconhecimento de antígenos de histocompatibilidade da classe I, o aumento da expressão destes antígenos no epitélio tubular pode tornar estas células mais suscetíveis a este tipo de agressão⁸⁵.

Expressão de moléculas de adesão pelos túbulos renais

Algumas moléculas de adesão do grupo das integrinas e selectinas^{92, 145} – por exemplo ICAM-1 e 2, ELAM-1, VCAM-1 e PECAN – funcionam como fatores acessórios durante a apresentação de antígenos restrita pelo MHC classe II¹³¹. É provável que a expressão tubular destas moléculas também aumente a probabilidade de reações de hipersensibilidade e ataques citolíticos e, através da li-

gação com ligantes específicos nas células mononucleares (ICAM-1 e 2 com LFA-1, VCAM-1 a CD49/29 etc.), permita migrações de leucócitos e células mononucleares^{92, 145}. Moléculas de adesão têm ainda um papel na adesão de células citolíticas aos seus alvos, incluindo células renais¹¹⁵, havendo anticorpos monoclonais – anti-ICAM-1 – suprimidos, e rejeições de enxertos experimentais³⁹. No contexto da adesão celular, as moléculas CD4 e CD8, características das células T auxiliares/indutoras e citotóxicas, respectivamente, também atuam como fatores acessórios promotores de adesão, consolidando o contato célula a célula mediado pela interação MHC/CD3.

Aumentos na expressão de ICAM-1 em células epiteliais tubulares renais foram descritos em glomerulonefrites primárias e secundárias de seres humanos^{98, 108, 145, 153} e de camundongos¹⁵⁶. Esta expressão pode ser aumentada *in vitro* por citocinas como IL-1 e TNF- α ^{113, 149}. Em rins nefríticos humanos nosso grupo demonstrou que isto se acompanha por aumento da expressão de VCAM-1 – interessantemente apenas nas células tubulares renais e aparentemente não no endotélio capilar¹⁴³ – sem expressão de ELAM-1. Os túbulos de camundongos lúpicos também expressam VCAM-1¹⁵⁷ em associação com o infiltrado inflamatório. Wuthrich¹⁵⁵ revisou recentemente o possível papel de VCAM-1 na lesão renal. A expressão de ICAM-1, nestes estudos imuno-histoquímicos, é observada principalmente na porção apical das células tubulares, em contraste com a expressão de antígeno do MHC, que é predominantemente basolateral. O significado funcional desta observação, se é que existe, ainda não está claro⁷². Embora não tenham sido feitas tentativas de melhorar a lesão intersticial com anticorpos monoclonais dirigidos contra moléculas de adesão, a administração conjunta de anticorpos anti-ICAM-1 e anti-LFA-1 foi capaz de proteger contra o aparecimento de lesão glomerular em um modelo de nefrite por soro nefrotóxico⁷⁸.

Expressão e secreção de citocinas pelo epitélio tubular renal

Embora as células tubulares renais aparentem produzir IL-1⁶⁸, esta observação tem sido questionada¹³⁴. Certamente, no entanto, células tubulares murinas⁷¹ e humanas¹⁵⁹ são capazes de expressar e secretar TNF- α . Além disso, recentemente foi descrita a síntese de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) por células tubulares renais medulares, mas não corticais^{84, 113}. O epitélio tubular renal também secreta C3²⁴ e C4²³ *in vitro*. Estudos adicionais são necessários para determinar se esta secreção leva a dano, proteção ou ambos.

Ativação de complemento pelas células epiteliais tubulares

Camussi e cols.³² demonstraram que a borda em escova tubular proximal do rato pode ativar a via alternativa do complemento. Em estados proteínuricos, as células tubulares renais são banhadas por todos os componentes desta via, nenhum dos quais (ao contrário de C1q da via clássica) é de peso molecular elevado. Não se sabe se, na ausência de IgG (isto é, sem agregados imunes), a quimiotaxia mediada pelo sistema complemento é importante para determinar infiltração intersticial de células inflamatórias. Entretanto, Eddy⁵⁶ não conseguiu, após a depleção do complemento com veneno de cobra, prevenir o influxo de macrófagos e linfócitos no interstício de ratos com nefrite anti-MBG heteróloga.

COMO SE INICIA A LESÃO TUBULOINTERSTICIAL NAS GLOMERULONEFRITES?

Uma pergunta que deve ser feita neste momento é *como* a lesão tubular e intersticial é desencadeada quando, em muitas formas de glomerulonefrites, o glomérulo é o único local onde existem agregados imunes. Como sugerido, o principal mecanismo de lesão tubulointersticial parece ser uma forma de hipersensibilidade retardada envolvendo monócitos e linfócitos citotóxicos como agentes efetores. Mas de que maneira o processo de sensibilização é iniciado?

A explicação mais plausível é que, como parte dos eventos levando ao aparecimento de inflamação renal, ocorra perda da autotolerância a alguns antígenos tubulares ou intersticiais, sendo montado um ataque de imunidade mediada por células contra estes antígenos putativos^{68, 100}. Até agora pensávamos que as glomerulonefrites eram primariamente um grupo de doenças com base imunológica humoral, com produtos dos linfócitos B (anticorpos) sendo os principais motores na formação de agregados imunes, seja com antígenos em circulação ou plantados no rim, seja com auto-antígenos expressos no rim. A raridade com que agregados imunes podem ser identificados na MBT já foi enfatizada, mas não se deve esquecer que anticorpos capazes de se ligar à MBT, assim como à MBG, são encontrados com frequência na nefrite "anti-MBG" humana e na fase heteróloga da nefrite anti-MBG experimental⁵⁶.

Entretanto, a própria existência de células B comprometidas depende da geração de células T auxiliares em uma etapa anterior. Estas podem, do mesmo modo que com as células B, estimular a geração e expansão de clones de células T

comprometidas. Portanto, os dois braços do sistema imune – mediado por células e humoral – podem ser estimulados simultaneamente pelo mesmo evento. Esta tese é fácil de sustentar nas formas de glomerulonefrite onde existe evidente infiltração glomerular com linfócitos T e monócitos, tal como nas glomerulonefrites mesangiocapilar, pós-infecciosa e crescênticas em geral. No entanto, é mais difícil explicar porque no caso da nefropatia membranosa, livre de qualquer tipo de infiltração celular glomerular, existem evidências de agressão tubular mediada por células⁵, sendo ainda esta alteração talvez o principal determinante da evolução.

Uma explicação possível seria o mimetismo de antígenos, virais ou bacterianos com auto-antígenos, presentes nos túbulos mas ausentes nos glomérulos. Alternativamente, a lesão glomerular pode, como um evento secundário, revelar neo-antígenos contra os quais o organismo montaria uma resposta. Em nível inespecífico, os túbulos podem ser "banhados" por citocinas produzidas pela lesão glomerular, seja por células infiltrantes, seja por estruturas glomerulares, vazando para o interstício e, como discutido na seção anterior, gerando ciclos secundários de agressão com a participação de moléculas de adesão e antígenos de histocompatibilidade das classes I e II. Esta idéia recebeu sustentação através dos estudos recentes de Lan e cols.⁹¹. Estes autores demonstraram que o infiltrado celular na nefropatia anti-MBG acelerada em ratos é visto inicialmente na região peri-hilar e somente depois se dissemina pelo resto do interstício. No início predominam as células T, ao passo que o infiltrado tardio é composto principalmente por monócitos. Finalmente, pelo menos na fase inicial, a lesão aos túbulos pode não ser imunológica, através da ação de fatores como a toxicidade direta de proteínas filtradas^{30, 45, 53, 54, 55} ou a clivagem de C3 pela amônia¹¹⁰. Deve-se admitir, entretanto, que até o momento não se tem uma idéia clara de como a lesão tubulointersticial é desencadeada.

FIBROGÊNESE

Em princípio, todos os eventos inflamatórios intersticiais delineados são passíveis de resolução integral, com cura completa e retorno à estrutura e à função normais. Como enfatizado por nós, em um ensaio há mais de 20 anos²⁷, de modo paradoxal é a *cura* destes eventos inflamatórios, com formação excessiva de colágeno e matriz não colágena, que leva à perturbação da delicada estrutura e função dos glomérulos e túbulos^{52, 90, 145}. Mesmo o colágeno já depositado é capaz de sofrer alguma remoção através da ação de zinco-metaloproteases (por exemplo estromelina), collagenases e

outras proteases derivadas de macrófagos^{3,88}. Portanto, alguma resolução ainda pode ocorrer mesmo *após* a deposição de colágeno.

Recentemente os mecanismos de indução de fibrose começaram a ser esclarecidos, principalmente a partir de estudos em esclerodermia, cirrose hepática, fibrose pulmonar e fechamento de feridas. É importante lembrar que o processo é o mesmo na cura com ou sem formação de fibrose. Embora geralmente a referência à cura com fibrose implique contexto inapropriado, a biologia permanece a mesma. Até o momento relativamente pouco trabalho foi feito nesta área, especificamente com tecido renal, principalmente humano^{80, 145}.

Os processos inflamatórios imunologicamente mediados ou não⁹⁰ são apenas uma das vias que podem desencadear a síntese de matriz e a formação de fibrose. Entretanto, parece provável que, em fibroses resultantes de origens diversas, os processos e os produtos finais são semelhantes se não forem idênticos. A indução de fibrose e a distorção tecidual podem ser separadas em três fases (embora, na realidade, os processos possam ser coincidentes localmente ou ocorrer simultaneamente em áreas diversas dentro do órgão que sofre a lesão): uma fase de indução envolvendo a secreção de citocinas⁸⁶, uma fase de deposição de matriz glicoprotéica⁸⁰ e uma fase de secreção de colágeno por células transformadas em fibroblastos^{52, 90, 145}. Finalmente, uma quarta fase, a de resolução, completa ou parcial (remodelamento), pode ocorrer em algumas circunstâncias^{3, 80}.

Uma série crescente de peptídios que atuam como fatores de crescimento (Quadro 7.1) vem sendo descrita, cada um dos quais potencialmente capaz de atuar nos eventos tubulointersticiais das glomerulonefrites. Sabe-se que os principais fatores de crescimento envolvidos no crescimento do epitélio tubular renal são fator de crescimento transformador alfa (TGF- α) e fator de crescimento epidérmico (EGF). Nenhum destes agen-

tes, entretanto, parece responsável pela fibrose. Na fase de *secreção de citocinas*, é quase certo que o mais importante mensageiro é o fator de crescimento transformador beta (TGF- β)^{36, 129, 151} (Fig. 7.2 e Gráfico 7.4). O TGF- β é um peptídio de 25kD que existe em duas formas, TGF- β_1 e TGF- β_2 , sendo secretado não apenas por monócitos e plaquetas, mas também por glomérulos em cultura¹⁰³. Apresenta diversas ações no fechamento de feridas e na formação de fibrose, inibindo algumas células estimuladas e, ao mesmo tempo, estimulando outras (ver Fig. 7.2). Por exemplo, o TGF- β é um forte quimiotático para fibroblastos renais, além de estimulá-los a produzir colágeno¹⁵¹. Enquanto isso, por outro lado, inibe a proliferação induzida pelo fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e a expansão de clones de células T comprometidas, estimuladas por IL-2.

A importância deste peptídio é demonstrada por um número de observações: Border e cols. mostraram que o tratamento de ratos nefríticos com anti-soro dirigido contra TGF- β ¹⁵, ou com seu antagonista natural, o proteoglicano de matriz decorina¹¹, é capaz de levar à prevenção da lesão¹⁵. Em um modelo similar de glomerulonefrite, a excreção urinária de TGF- β se correlacionou com a intensidade da fibrose¹¹⁹ e a interrupção do gene de TGF- β em camundongos resultou em síndrome multiinflamatória sistêmica, embora o rim não estivesse envolvido¹⁴¹. Por fim, um grande número de células expressando TGF- β está presente no interstício renal de pacientes com nefropatia por IgA¹²² e com vasculites¹²¹.

A interleucina-1^{50, 51}, secretada por plaquetas, monócitos e células mesangiais, também promove a diferenciação e multiplicação de fibroblastos. Como notado, células tubulares renais podem secretar TNF- α ⁷¹ e possivelmente outras citocinas incluindo IL-1⁶⁸, deste modo, mais uma vez, cumprindo um papel ativo ao invés de passivo no processo inflamatório.

Quadro 7.1 – Fatores de crescimento potencialmente envolvidos nos eventos tubulointersticiais nas glomerulonefrites.

Fatores de crescimento		Promove migração/ proliferação de fibroblastos – síntese de colágeno	Promove divisão e crescimento de células tubulares
Fator de crescimento epidérmico	(EGF)	-	+++
Fator de crescimento semelhante à insulina	(IGFs)	-	++
Fatores de crescimento transformador	(TGF- β)	+++	-
	(TGF- α)	-	+++
Fator de crescimento para fibroblastos	(FGF)	+++	-
Fator de crescimento derivado de plaquetas	(PDGF)	+++	+

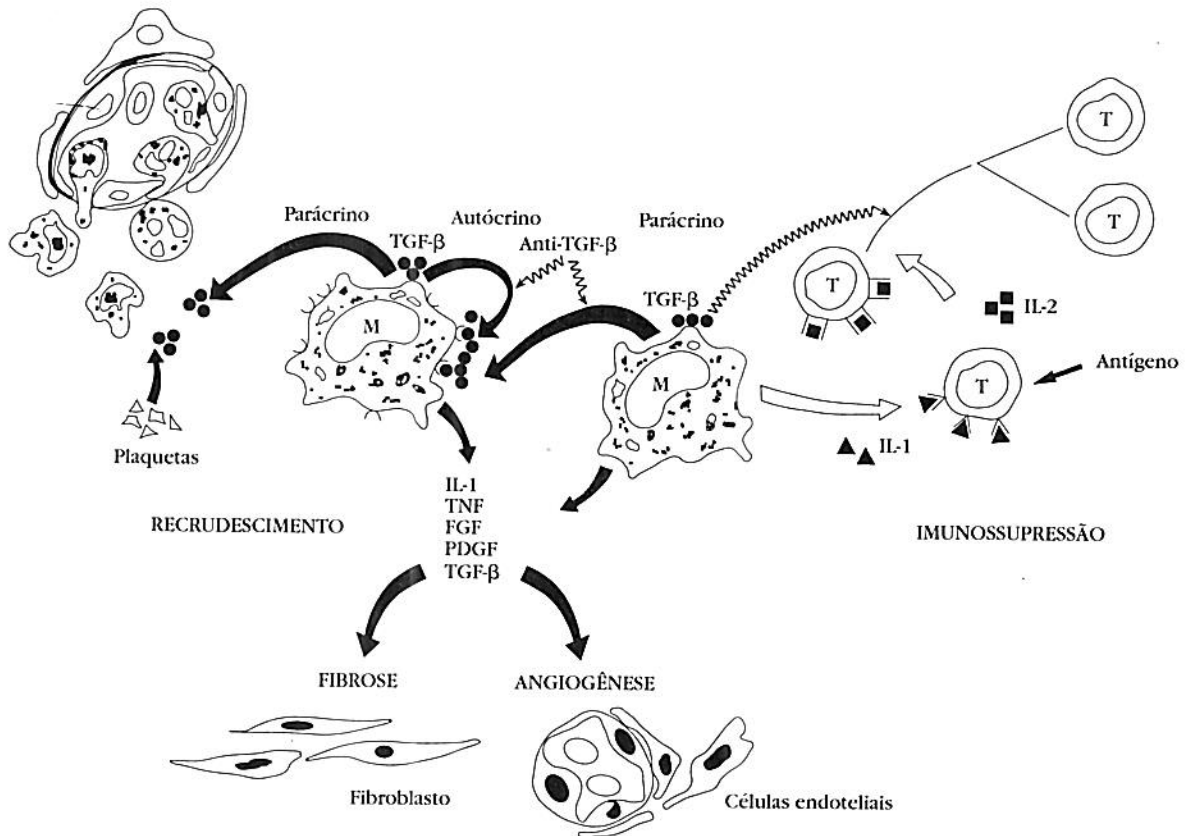


Figura 7.2 – Algumas das muitas ações do fator de crescimento transformador beta (TGF-β)¹⁵¹. Observe que esta poderosa e complexa citocina é mostrada como oriunda de monócitos e de plaquetas.

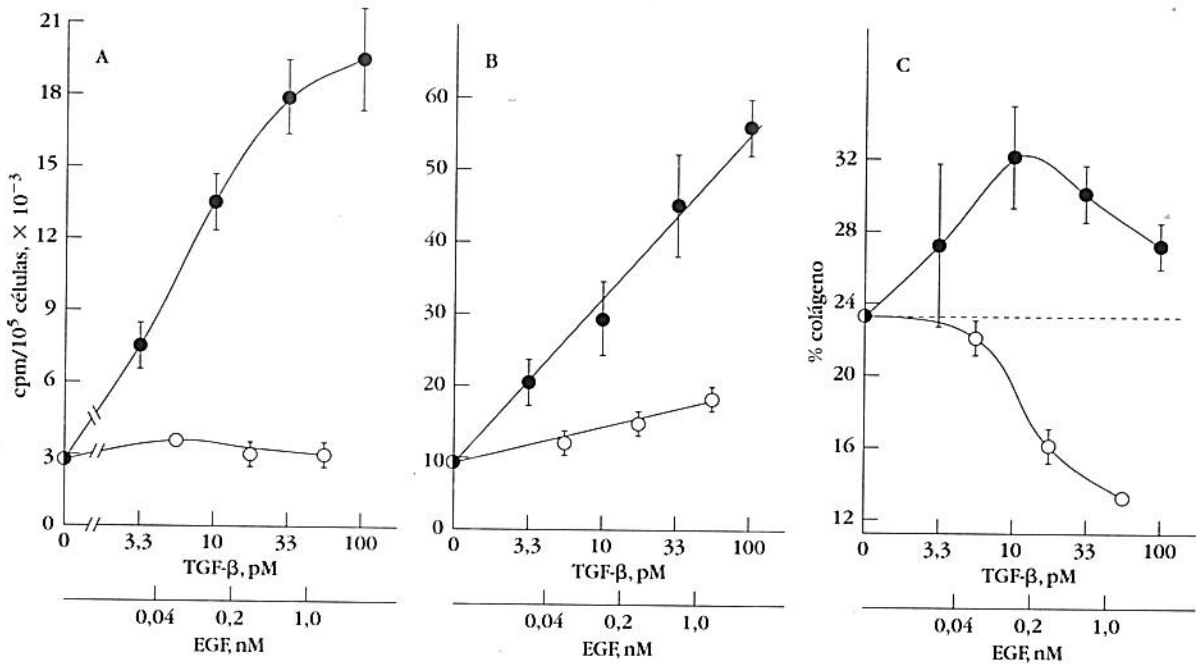


Gráfico 7.4 – Efeito do fator de crescimento epidérmico (EGF) e do fator de crescimento transformador beta (TGF-β) purificados de plaquetas humanas sobre a incorporação de prolina-[H³] (cpm) nas células e no colágeno secretado por células NRK 49F (uma linhagem de fibroblastos de rato). TGF-β produz forte estimulação na incorporação de prolina e secreção de colágeno, ao passo que EGF é desprovido deste efeito e, na realidade, inibe a incorporação do marcador ao colágeno¹²⁹.

Os monócitos e particularmente as plaquetas também secretam o potente mitógeno PDGF, uma proteína heterodimérica cuja cadeia alfa é idênti-

ca ao oncogene *c-sis*^{139, 133, 145}. Ademais, o PDGF é outra substância quimiotática para fibroblastos. Evidências recentes indicam que pelo menos cé-

lulas epiteliais tubulares papilares renais podem sintetizar PDGF. É quase certo o envolvimento adicional de outros fatores de crescimento: alguns secretados por linfócitos T, há muito tempo conhecidos pela íntima participação no processo de fibrogênese^{48, 118}, e os fatores de crescimento de fibroblastos, mitógenos secretados por monócitos e não tão bem caracterizados^{86, 145}.

Com relação ao complemento, fragmentos de C5a são quimiotáticos para fibroblastos e o complexo C5b-9 também parece ser capaz de induzir *in vitro* a síntese de colágeno por células epiteliais glomerulares cultivadas⁶⁵, apesar de outros autores (W. Couser, comunicação pessoal) não terem conseguido confirmar estes dados.

Todos os estímulos descritos promovem ou aumentam a síntese de colágeno. Em contraste, deve-se ressaltar que o interferon- γ inibe a síntese de colágeno⁸⁶. A propósito, deve-se lembrar que ainda permanece obscura a origem dos fibroblastos maduros secretores de colágeno. Não está claro se eles são todos derivados das células "fibroblásticas" tipo I já mencionadas^{94, 147} ou se outras células de origem intersticial ou vascular diferenciam-se em fibroblastos. Outra área que necessita de mais investigação é o papel da *angiogênese* no processo de fibrose^{10, 129}, a despeito dos nossos estudos¹⁴² e os de Bohle¹² terem revelado uma *redução* no número de secções transversas dos capilares peritubulares em áreas de dano tubulointersticial, tanto na fase infiltrativa quanto na fase de fibrose.

Claramente, tanto aumentos na síntese de matriz quanto reduções na sua degradação^{3, 80} podem ser responsáveis pelo acúmulo de material de matriz. Na nefrose por aminonucleosídeo, Jones e cols.⁷³ obtiveram evidências de que ambos os processos participavam no acúmulo de matriz intersticial.

Secreção de matriz não colágena

Em muitos rins afetados por glomerulonefrites pode-se observar um aumento na quantidade de material PAS-positivo em glomérulos, túbulos e interstício, indicando portanto a presença de proteoglicanos. Um outro evento constante nas fases iniciais da fibrose parece ser o aumento na síntese de fibronectina pelos fibroblastos⁵⁹. Esta é uma observação importante, pois sabe-se agora que a matriz normal é uma substância ativa que interage com as células, afetando sua divisão, migração e outras atividades^{16, 47, 95}. Os linfócitos são uma das famílias celulares que podem ser afetados pela matriz. Na glomerulonefrite em ratos, o TGF- β leva a aumento da produção glomerular dos proteoglicanos decorina e diglicana¹²⁴, as quais, por sua vez, regulam a secreção de TGF-

β ¹⁵⁸. A fibronectina, também secretada, propicia a formação de uma armadura de sustentação onde pode se fixar o colágeno elaborado posteriormente⁵⁹. A laminina não é encontrada no interstício, mas é obviamente um dos principais componentes das membranas basais, incluindo a membrana basal tubular.

Secreção de colágeno

Finalmente, os fibroblastos, ativados pelos vários estímulos já delineados, secretam colágeno. Este processo demora cerca de uma semana nas nefrites experimentais (Gráfico 7.5). Existe pelo menos uma dúzia de tipos diferentes de colágeno⁸⁹, cada um deles com sua distribuição tecidual característica e com vários genes controlando sua síntese, algumas vezes dispersos por diferentes cromossomos. Além de pouco se saber sobre os controles de tradução e transcrição do colágeno, os produtos secretados sofrem extensa remodelação extracelular antes do aparecimento do colágeno maduro. Os colágenos dos tipos I e III são característicos do interstício renal^{52, 90, 145}.

É interessante que, além da secreção de laminina e do colágeno IV, esperados por se tratar de uma célula epitelial, as células tubulares renais também sejam capazes de secretar pequenas quantidades de colágeno dos tipos I e III⁴⁰. Desta maneira, mais uma vez, ao invés de ser um alvo passivo, o epitélio tubular, além da expressão de antígenos do MHC, secreção de citocinas e expressão de moléculas de adesão, parece ter um papel modulador importante no processo de fibrogênese.

Através da cultura de fibroblastos obtidos de biopsias de rins humanos em processo de fibrose, Müller e cols. demonstraram, em uma importante série de publicações^{84, 114, 115, 130, 131}, que as quantidades de fibroblastos renais aumentam durante condições fibrosantes (47% *versus* 7%). Eles também mostraram um prolongamento da sobrevivência de fibroblastos mitóticos (mas não pós-mitóticos) subcultivados a partir de condições fibrosantes renais quando comparados com controles. Por fim, os fibroblastos de rins patológicos sintetizavam três a cinco vezes mais colágeno, e a proporção de colágeno tipo III sobre o tipo I era maior do que em rins controles ou fibroblastos cutâneos normais.

Na cirrose hepática⁸⁶, o nível sérico do peptídeo aminoterminal do pró-colágeno tipo III reflete os níveis hepáticos de RNA mensageiro do próprio colágeno e de TGF- β (Gráfico 7.6.) e pode portanto ser usado para monitorizar a progressão da fibrose intra-hepática. Até o momento, no entanto, este teste potencialmente importante foi pouco utilizado em Nefrologia⁸⁰.

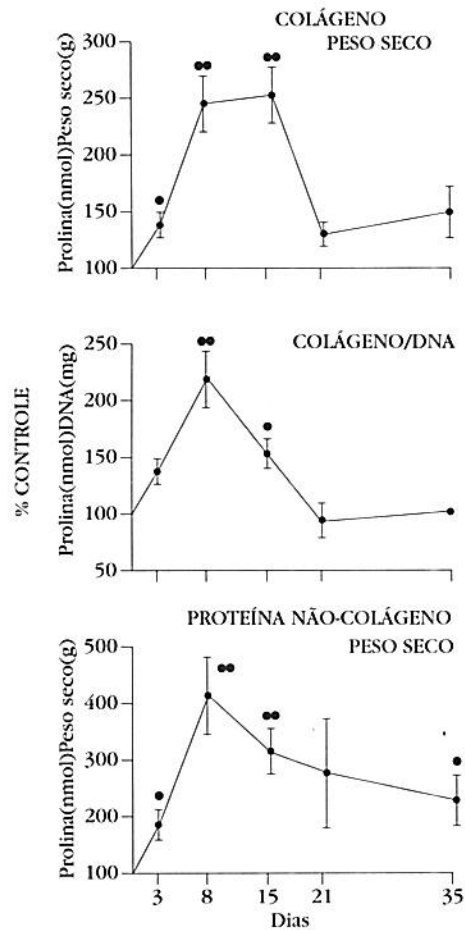


Gráfico 7.5 – Curso temporal do aparecimento de colágeno em um modelo experimental de nefrite anti-MBG acelerada no coelho. A síntese de colágeno foi estimulada através da incorporação de prolina-[H³] em fatias de tecido (painel inferior). A quantidade de prolina no córtex aumenta progressivamente ao longo do período de observação e se correlaciona com a avaliação histológica de esclerose (painel superior)⁵².

Remodelagem

No momento, esta é a fase mais obscura da organização da matriz^{3,88}. Proteases, incluindo colagenase derivada de macrófagos e estromelina, são capazes de degradar colágeno, mas o controle destes eventos não é compreendido. Novamente é possível que a matriz^{17, 95, 109, 123, 130} e o TGF- β ^{117, 152}, agora em seu papel inibitório, tenham um papel ativo neste processo.

IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

O envolvimento preponderante do interstício na determinação da progressão das doenças glomerulares sugere que quando nossas, ainda pouco específicas, manobras terapêuticas atingem algum resultado, é provável – ou mais provável – que isto se faça mais pelo efeito no interstício do

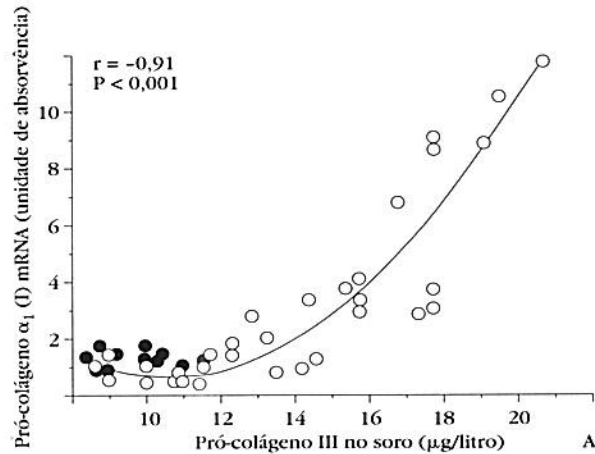


Gráfico 7.6 – Relação entre as concentrações séricas do peptídeo aminoterminal do pró-colágeno III e o mRNA hepático para colágeno tipo III em pacientes portadores de cirrose hepática³⁶.

que nos glomérulos. Existem algumas evidências experimentais que sugerem a realidade desta suposição¹³⁸. Isto também sugere que estratégias terapêuticas futuras devam ser dirigidas para tentar inibir os eventos tubulointersticiais – evitando a entrada, adesão, multiplicação e secreção das células imunes – usando anticorpos, peptídeos bloqueadores e agentes como corticosteróides que inibem a ativação e a multiplicação de macrófagos. A seguir poder-se-á visar a indução de alterações da matriz. O emprego destas estratégias deverá ser realizado em um tempo anterior ao aparecimento de alterações irreversíveis no interstício. Para tanto, será útil um maior conhecimento das fases iniciais da fibrose e também alguma medida não invasiva da evolução do processo de fibrogênese renal. Os níveis de pró-colágeno III apresentam boa correlação com diversos eventos no fígado, incluindo a expressão dos genes de TGF- β e pró-colágeno III³⁶. Pesquisas já foram iniciadas visando aplicar este tipo de análise ao estudo das doenças renais¹⁶. Certamente ainda há muito o que aprender sobre a indução da lesão tubulointersticial nas glomerulonefrites.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABE, S.; AMAGASAKI, Y.; IYORI, S.; KONISHI, K.; KATO, E. & SAKAGUCHI, H. – Significance of tubulointerstitial lesions in biopsy specimens of glomerulonephritis patients. *Am. J. Nephrol.*, **9**:30-37, 1989.
2. ABT, A.B. & GORDON, J.A. – Drug-induced interstitial nephritis. Co-existence with glomerular disease. *Arch. Intern. Med.*, **145**:1063-1069, 1985.
3. ALEXANDER, C.M. & WERB, Z. – Proteinases and extracellular matrix remodelling. *Curr. Opin. Cell Biol.*, **1**:974-982, 1989.
4. ALEXOPOULOS, E.; SERÓN, D.; HARTLEY, R.B. & CAMERON, J.S. – Lupus nephritis: correlation of interstitial cells with glomerular function. *Kidney Int.*, **37**:100-109, 1990.

5. ALEXOPOULOS, E.; SERON, D.; HARTLEY, R.B.; NOLASCO, F. & CAMERON, J.S. – Immune mechanisms in idiopathic membranous nephropathy: the role of the interstitial infiltrates. *Am. J. Kidney Dis.*, **13**:404-412, 1989.
6. ALEXOPOULOS, E.; SERON, D.; HARTLEY, R.B.; NOLASCO, F. & CAMERON, J.S. – The role of interstitial infiltrates in IgA nephropathy: a study with monoclonal antibodies. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **4**:187-195, 1989.
7. AUSTYN, J. & STEINMAN, R. – The passenger leukocyte – a fresh look. *Transplant. Rev.*, **2**:139-176, 1988.
8. BAKIR, A.A.; LOPEZ-MAJANO, V.; HRYHORCZUK, D.O.; RHEE, H.L. & DUNEA, G. – Appraisal of lupus nephritis by renal imaging with gallium-67. *Am. J. Med.*, **79**:175-182, 1985.
9. BARKER, J.N.W.N.; MITRA, R.S.; GRIFFITHS, C.E.M.; DIXIT, V.M. & NICKOLOFF, B.J. – Keratinocytes as initiators of inflammation. *Lancet*, **337**:211-214, 1991.
10. BERANEK, J.T. & MASSEYEFF, R. – Commentary: hyperplastic capillaries and their possible involvement in the pathogenesis of fibrosis. *Histopathology*, **10**:543-551, 1986.
11. BOHLE, A.; CHRIST, H. & MACKENSEN, S. – The role of the interstitium of the renal cortex in renal disease. *Contrib. Nephrol.*, **16**:109-114, 1979.
12. BOHLE, A.; VON GIESE, H.; MACKENSEN-HAEN, S. & STARK-JACOB, B. – The obliteration of the post-glomerular capillaries and its influence upon the function of both glomeruli and tubuli. Functional interpretation of morphologic findings. *Klin. Wochenschr.*, **59**:1043-1051, 1981.
13. BOHMAN, S.O. – The ultrastructure of the renal interstitium. In: Cotran, R.S. (ed.). *Tubulointerstitial Nephropathies*. New York, Churchill-Livingstone, 1983, p. 1-34.
14. BORDER, W.A.; NOBLE, N.A.; YAMAMOTO, T.; HARPER, J.R.; YAMAGUCHI, Y.; PIERSCHBACHER, M.D. & RUOSLAHTI, E. – Natural inhibitor of transforming growth factor- β protects against scarring in experimental kidney disease. *Nature*, **360**:361-364, 1992.
15. BORDER, W.A.; OKUDA, S.; LANGUINO, L.R.; SPORN, M.B. & RUOSLAHTI, E. – Suppression of experimental glomerulonephritis by antiserum against transforming growth factor β 1. *Nature*, **346**:371-374, 1990.
16. BORDER, W.A.; OKUDA, S. & NAKAMURA, T. – Extracellular matrix and glomerular disease. *Semin. Nephrol.*, **9**:307-317, 1989.
17. BOTTAZZO, G.F.; DEAN, B.M.; MCNALLY, J.M.; MACKAY, E.H.; SWIFT, P.G.F. & GAMBLE, D.R. – In situ characterization of autoimmune phenomena and expression of HLA molecules in the pancreas in diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, **313**:353-360, 1985.
18. BOTTAZZO, G.F.; PUJOL-BORRELL, R.; HANAFUSA, T. & FELDMANN, D. – Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity. *Lancet*, **2**:1115-1119, 1983.
19. BOUCHER, A.; DROZ, D.; ADAFER, E. & NOEL, L.H. – Characterization of mononuclear cell subsets in renal cellular interstitial infiltrates. *Kidney Int.*, **29**:1043-1049, 1986.
20. BRENTJENS, J.R.; NOBLE, B. & ANDRES, G.A. – Immunologically mediated lesions of kidney tubules and interstitium in laboratory animals and man. *Springer Semin. Immunopathol.*, **5**:357-378, 1982.
21. BRENTJENS, J.R.; O'CONNELL, D.W.; PAWLOWSKI, I.B. & ANDRES, G.A. – Extra-glomerular lesions associated with deposition of circulating antigen-antibody complexes in kidneys of rabbits with chronic serum sickness. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, **3**:112-126, 1974.
22. BRENTJENS, J.R.; SEPULVEDA, M.; BALIAH, T.; BENTZEL, C.; ERLANGER, B.F.; ELWOOD, C.; MONTES, M.; HSU, K.C. & ANDRES, G.A. – Interstitial immune complex nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Kidney Int.*, **7**:342-350, 1975.
23. BROOIMANS, R.A.; SEELEN, M.; VAN ES, L. & DAHA, M.R. – Synthesis of complement C4 in human proximal tubular epithelial cells (PTEC) in regulated by IFN- γ . In: Lachmann, P.J.; Harrison, R.A.; Hobart, M.J. & Warzner, R. (eds.). *XIVth International Complement Workshop*. Cambridge, Baser, Karger, 1991, p. 132. (Abstract).
24. BROOIMANS, R.A.; STEGMAN, A.P.A.; VAN DORP, W.T.; VAN DER ARK, A.A.J.; VAN DER WOUDE, F.J.; VAN ES, L.A. & DAHA, M.R. – Interleukin 2 mediates stimulation of complement C3 biosynthesis in human proximal tubular epithelial cells. *J. Clin. Invest.*, **88**:379-384, 1992.
25. BRUNATI, C.; BRANDO, B.; CONFALONIERI, R.; BELLI, L.S.; LAVAGNI, M.G. & MINETTI, L. – Immunophenotyping of mononuclear cell infiltrates associated with renal disease. *Clin. Nephrol.*, **26**:15-20, 1986.
26. CALIGARIS-CAPPIO, F.; BERGUI, L.; TESIO, L.; ZIANO, R. & CAMUSSI, G. – HLA DR* Leu 3 (helper) type infiltrate the kidneys of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Immunol.*, **59**:185-189, 1985.
27. CAMERON, J.S. – Bright's disease today: the pathogenesis and treatment of glomerulonephritis. *Brit. Med. J.*, **4**:87-90, 1972.
28. CAMERON, J.S. – Immunologically mediated interstitial nephritis: primary and secondary. *Adv. Nephrol.*, **18**:207-248, 1989.
29. CAMERON, J.S. – Interstitial changes in glomerulonephritis. In: Buccianti, G. (ed.). *Prevention in Nephrology*. Milano, Masson, 1987, p. 8-18.
30. CAMERON, J.S. – Proteinuria and progression in human glomerular diseases. *Am. J. Nephrol.*, **10**(Suppl.1):81-87, 1990.
31. CAMPBELL-BOSWELL, M.V.; LINDER, D.; NAYLOR, B.R. & BROOKS, R.E. – Kidney tubule basement membrane alterations in type II membranoproliferative glomerulonephritis. *Virchows Arch. A (Pathol. Anat.)*, **382**:49-61, 1979.
32. CAMUSSI, G.; ROTUNNO, M.; SEGOLONI, G.; BRENTJENS, J.R. & ANDRES, G.A. – In vitro alternative pathway activation of complement by the brush borders of proximal tubules of normal rat kidney. *J. Immunol.*, **128**:1659-1663, 1982.
33. CAPODICASA, G.; DE SANTO, N.G.; NUZZI, F. & GIOR-DANO, C. – Sequential fine needle aspiration biopsy in glomerulonephritis. *Int. J. Pediatr. Nephrol.*, **7**:3-8, 1986.
34. Case Records of the Massachusetts General Hospital – Case 2 – 1976. *N. Engl. J. Med.*, **294**:100-105, 1976.
35. CASTIGLIONE, A.; BUCCI, A.; FELLIN, G.; D'AMICO, G. & ATKINS, R.C. – The relationship of infiltrating renal leukocytes to disease activity in lupus and cryoglobulinemic nephritis. *Nephron* **50**:14-23, 1988.
36. CASTILLA, A.; PRIETO, J. & FAUSTO, N. – Transforming growth factors β 1 and α in chronic liver disease. Effects of interferon alfa therapy. *N. Engl. J. Med.*, **324**:933-940, 1991.
37. CHENG, H-F.; NOLASCO, F.; CAMERON, J.S.; HILDRETH, G.; NEILD, G. & HARTLEY, B. – HLA-DR display by renal tubular epithelium and phenotype of infiltrate in interstitial nephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **4**:205-215, 1989.
38. Clinicopathologic Conference – Interstitial nephritis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med.*, **69**:775-781, 1980.
39. COSIMI, A.B.; CONTI, D.; DELMONICO, F.L. & cols. – In vivo effects of monoclonal antibody to ICAM1 (CD54) in nonhuman primates with renal allografts. *J. Immunol.*, **44**:4604-4612, 1990.
40. CREELY, J.J.; COMMERS, P.A. & HARALSON, M.A. – Synthesis of type III collagen by cultured kidney epithelial cells. *Connect. Tissue Res.*, **18**:107-122, 1988.
41. CUNNINGHAM, E.; PROVOST, T.; BRENTJENS, J.; REICHLIN, M. & VENUTO, R.C. – Acute renal failure secondary to interstitial lupus nephritis. *Arch. Intern. Med.*, **138**:1560-1561, 1978.
42. CZIRJAK, L.; DANKO, K.; GAULTON, G.N. & STADECKER, M.J. – Thyroid-derived epithelial cells acquire alloantigen-presenting capacities following X-irradiation and class II induction. *Eur. J. Immunol.*, **20**:2597-2601, 1990.
43. D'AGATI, V.; APPEL, G.B.; ESTES, D.; KNOWLES, D.M. & PIRANI, C.L. – Monoclonal antibody identification of infiltrating mononuclear leukocytes in lupus nephritis. *Kidney Int.*, **30**:513-521, 1986.

44. D'AMICO, G. – Role of interstitial infiltration of leucocytes in glomerular diseases. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **3**:596-600, 1988.
45. D'AMICO, G. – The clinical role of proteinuria. *Am. J. Kidney Dis.*, **17**:48-52, 1991.
46. DARMADY, E.M.; OFFER, J. & WOODHOUSE, M.A. – The parameters of the ageing kidney. *J. Pathol.*, **109**:195-207, 1972.
47. De SOUSA, M.; TILNEY, N.L. & KUPIEC-WEGLINSKI, J.W. – Recognition of self within self: specific lymphocyte positioning and the extracellular matrix. *Immunol. Today*, **12**:262-266, 1991.
48. DECHENNE, C.; DUBOIS-GINION, C.; BEAUJEAN, M. & MAHIEU, P. – Ultrastructural evidence of fibroblast stimulation by lymphocytes in a kidney allograft: a possible mechanism for the development of interstitial fibrosis. *Invest. Cell Pathol.*, **1**:335-339, 1978.
49. DEUEL, T.F. & SENIOR, R.M. – Growth factors in fibrotic diseases. *N. Engl. J. Med.*, **317**:236-237, 1987.
50. DINARELLO, C.A. – Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute-phase response. *N. Engl. J. Med.*, **311**:1413-1418, 1984.
51. DINARELLO, C.A. – Interleukin 1. *Rev. Infect. Dis.*, **6**:51-95, 1984.
52. DOWNER, G.; PHAN, S.M. & WIGGINS, R.C. – Analysis of renal fibrosis in a rabbit model of glomerulonephritis. *J. Clin. Invest.*, **82**:996-1006, 1988.
53. EDDY, A.A. – Interstitial nephritis induced by protein-overload proteinuria. *Am. J. Pathol.*, **135**:719-732, 1989.
54. EDDY, A.A.; MCCULLOCH, L.; LIU, E. & ADAMS, J. – A relationship between proteinuria and acute tubulointerstitial disease in rats with experimental nephrotic syndrome. *Am. J. Pathol.*, **138**:1111-1123, 1991.
55. EDDY, A.A. & MICHAEL, A.F. – Acute interstitial nephritis associated with aminonucleoside nephrosis. *Kidney Int.*, **33**:719-733, 1988.
56. EDDY, A.A. – Tubulointerstitial nephritis during the heterologous phase of nephrotoxic serum nephritis. *Nephron*, **59**:304-313, 1991.
57. FRANCO, M.; SCHIMITT, F.; REJAILI, W.A.; VIERO, R.M. & BACCHI, C.E. – Renal interstitial foam cells are macrophages. *Histopathology*, **20**:173-176, 1991.
58. FUGGLE, S.V.; MCWHINNIE, D.L.; CHAPMAN, J.R.; TAYLOR, M.R. & MORRIS, P.J. – Sequential analysis of HLA-class II antigens in human renal allografts: induction of tubular class II antigens and correlation with clinical parameters. *Transplantation*, **42**:144-150, 1986.
59. GOYAL, M. & WIGGINS, R. – Fibronectin mRNA and protein accumulation, distribution, and breakdown in rabbit anti-glomerular basement membrane disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **1**:1334-1341, 1991.
60. GRONHAGEN-RISKA, C.; VON WILLEBRAND, E.; HONKANEN, E.; LAASONEN, L. & TÖRNROTH, T. – Interstitial cellular infiltration detected by fine needle aspiration biopsy in nephritis. *Clin. Nephrol.*, **34**:189-196, 1990.
61. HALL, B.M.; BISHOP, G.A.; DUGGIN, D.G.; HORVATH, J.S.; PHILIPS, J. & TILLER, D.J. – Increased expression of HLA-DR antigens on renal tubular cells in renal transplants: relevance to the rejection responses. *Lancet*, **2**:247-251, 1984.
62. HALLORAN, P.F.; WADYGMAR, A. & AUTENREID, P. – The regulation of major histocompatibility complex products. *Transplantation*, **41**:413-420, 1986.
63. HANCOCK, W.W.; KRAFT, N. & ATKINS, R.C. – The immunohistochemical demonstration of major histocompatibility antigens in the human kidney using monoclonal antibodies. *Pathology*, **14**:409-414, 1982.
64. HANCOCK, W.W.; THOMSON, N.M. & ATKINS, R.C. – Composition of interstitial cellular infiltrate identified by monoclonal antibodies in renal biopsies of rejecting human renal allografts. *Transplantation*, **35**:458-463, 1983.
65. HÄNSCH, G.M.; TORBOHM, I. & ROTHER, K. – Chronic glomerulonephritis: inflammatory mediators stimulate the collagen synthesis in glomerular epithelial cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **88**:139-143, 1989.
66. HAYRY, P.; von WILLEBRAND, E. & ANDERSSON, L.C. – Expression of HLA-ABC and -DR locus antigens on normal human kidney, endothelial and glomerular cells. *Scand. J. Immunol.*, **11**:303-313, 1980.
67. HENNY, F.C.; WEENING, J.J.; BALDWIN, W.M.; OJANS, P.J.; TANKE, H.J.; van ES, L.A. & PAUL, L.C. – Expression of HLA-DR antigens on peripheral blood T-lymphocytes and renal graft tubular epithelial cells in association with rejection. *Transplantation*, **42**:479-483, 1986.
68. HINES, W.H.; HAVERTY, T.P.; ELIAS, J.A. & NEILSON, E.G. – T cell recognition of epithelial self. *Autoimmunity*, **5**:37-47, 1989.
69. HONKANEN, E.; GRONHAGEN-RISKA, C.; VON WILLEBRAND, E.; TÖRNROTH, T. & LAASONEN, L. – Renal mononuclear inflammatory cell populations in membranous glomerulonephritis: a fine needle aspiration biopsy study. *Clin. Nephrol.*, **28**:232-237, 1987.
70. HOOKE, D.H.; GEE, D.C. & ATKINS, R.C. – Leucocyte analysis using monoclonal antibodies in human glomerulonephritis. *Kidney Int.*, **31**:964-972, 1987.
71. JEVIKAR, A.M.; BRENNAN, D.C.; SINGER, G.G.; HENG, J.E.; MASLINSKI, W.; WUTHRICH, R.P.; GLIMCHER, L.H. & KELLEY, V.E.R. – Stimulated kidney tubular epithelial cells express membrane associated and secreted TNF α . *Kidney Int.*, **40**:203-211, 1991.
72. JEVIKAR, A.M.; WUTHRICH, R.P.; TAKEI, F.; XU, H.-W.; BRENNAN, D.C.; GLIMCHER, L.H. & RUBIN-KELLEY, V.E. – Differing regulation and function of ICAM-1 and class II antigens on renal tubular cells. *Kidney Int.*, **38**:417-425, 1990.
73. JONES, C.L.; BUCH, S.; POST, M.; MCCULLOCH, L.; LIU, E. & EDDY, A.A. – Pathogenesis of interstitial fibrosis in chronic purine aminonucleoside nephrosis. *Kidney Int.*, **40**:1020-1031, 1991.
74. JONES, C.L. & EDDY, A.A. – Tubulointerstitial nephritis. *Pediatr. Nephrol.*, **6**:572-586, 1992.
75. KAPLAN, C.; PASTERNAK, B.; SHAH, H. & GALLO, G. – Age-related incidence of sclerotic glomeruli in human kidneys. *Am. J. Pathol.*, **80**:227-234, 1975.
76. KATAFUCHI, R.; TAKEBAYASHI, S.; TAGUCHI, T. & HARADA, T. – Structural functional correlations in serial biopsies from patients with glomerulonephritis. *Clin. Nephrol.*, **28**:169-173, 1987.
77. KATZ, A.; FISH, A.J.; SANTAMARIA, P.; NEVINS, T.E.; KIM, Y. & BUTKOWSKI, R.J. – Role of antibodies to tubulointerstitial nephritis antigen in human anti-tubular basement membrane nephritis associated with membranous nephropathy. *Am. J. Med.*, **93**:691-698, 1992.
78. KAWASAKI, K.; YAOITA, E.; YAMAMOTO, T.; TAMATANI, T.; MITASAKA, M. & KIHARA, I. – Antibodies against intercellular adhesion molecule-1 and lymphocyte-associated antigen-1 prevent glomerular injury in rat experimental crescentic glomerulonephritis. *J. Immunol.*, **150**:1074-1083, 1993.
79. KEES-FOLTS, D. & SCHREINER, G.F. – A lipid chemotactic factor associated with proteinuria and interstitial nephritis induced by protein overload. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **2**:548, 1991 (Abstract).
80. KELLER, F.; REHBEIN, C.; SCHWARTZ, A.; FLECK, M.; HAYASAKA, A.; SCUPPAN, D.; OFFERMANN, G. & HAHN, E.G. – Increased procollagen III production in patients with kidney disease. *Nephron*, **50**:332-337, 1988.
81. KELLY, C.J.; ROTH, D.A. & MEYERS, C.M. – Immune recognition and response to the renal interstitium. *Kidney Int.*, **39**:518-530, 1991.
82. KIRBY, J.A.; IKUTA, S.; CLARK, K.; PROUD, G.; LENNARD, T.W.J. & TAYLOR, R.M.R. – Renal allograft rejection: investigation of alloantigen presentation by cultured human renal epithelial cells. *Immunology*, **72**:411-417, 1991.
83. KLURFIELD, D.M. – Identification of foam cells in human athero-sclerotic lesions as macrophages using monoclonal antibodies. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, **109**:445-449, 1985.

84. KNECHT, A.; FINE, L.G.; KLEINMAN, K.J.; RODEMANN, H.P.; MÜLLER, G.A.; WOO, D.D.L. & NORMAN, J.T. – Fibroblasts of rabbit kidney in culture 2. Paracrine stimulation of papillary fibroblasts by platelet derived growth factor. *Am. J. Physiol.*, **261**:F292-F299, 1991.
85. KOENE, R.A.P.; DE WAAL, R.M.W. & BOGMAN, M.J.J.T. – Variable expression of major histocompatibility antigens: role in transplantation immunology. *Kidney Int.*, **30**:1-8, 1986.
86. KOVACS, E. – Fibrogenic cytokines: the role of immune mediators in the development of scar tissue. *Immunol. Today*, **12**:17-23, 1991.
87. KOZENEY, G.A.; BARR, W.; BANSAL, V.K.; VERTUNO, L.L. & HANO, J.E. – Occurrence of renal tubular dysfunction in lupus nephritis. *Arch. Intern. Med.*, **147**:891-897, 1987.
88. KRANE, S.M. – The turnover and degradation of collagen. *CIBA Found. Symp.*, **114**:97-110, 1985.
89. KUHN, K. – The collagen family, variations in the molecular and supramolecular structure. In: Kuhn, T. & Krieg, T. (eds.). *Rheumatology, Connective Tissue: Biological and Clinical Aspects*. Basel, Karger, 1986, vol. 10, p. 29-69.
90. KUNCIO, G.S.; NEILSON, E.G. & HAVERTY, T. – Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis. *Kidney Int.*, **39**:550-556, 1991.
91. LAN, H.Y.; PATERSON, D.J. & ATKINS, R.C. – Initiation and evolution of interstitial leukocytic infiltration in experimental glomerulonephritis. *Kidney Int.*, **40**:425-433, 1991.
92. Lancet Editorial – Adhesion molecules in the diagnosis and treatment of inflammatory diseases. *Lancet*, **330**:1351-1352, 1990.
93. LEHMAN, D.H. & DIXON, F.J. – Extraglomerular immunoglobulin deposits in human nephritis. *Am. J. Med.*, **58**:765-796, 1975.
94. LEMLEY, K.V. & KRIZ, W. – Anatomy of the renal interstitium. *Kidney Int.*, **39**:370-381, 1991.
95. LEVESQUE, J.-P.; HATZFELD, A. & HATZFELD, J. – Mitogenic properties of major extracellular proteins. *Immunol. Today*, **12**:258-262, 1991.
96. LEVY, M.; GUESRY, P.; LOIRAT, C.; DOMMERMES, J.P.; NIVET, H. & HABIB, R. – Immunologically-mediated tubulointerstitial nephritis in children. *Contrib. Nephrol.*, **16**:132-140, 1979.
97. LÉVY, M. – Néphropathies tubulo-interstitielles immunologiques. In: Royer, P.; Habib, R.; Mahieu, H. & Broyer, M. (eds.). *Néphrologie Pédiatrique*. 3^e ed., Paris, Flammarion, 1983, p. 187-199.
98. LHOTTA, K.; NEUMAYER, H.P.; JOANNIDIS, M.; GEISSLER, D. & KONIG, P. – Renal expression of intercellular adhesion molecule-1 in different forms of glomerulonephritis. *Clin. Sci.*, **81**:47-481, 1991.
99. LI, H.-L.; HANCOCK, W.C.; HOOKE, D.H.; DOWLING, J.P. & ATKINS, R.C. – Mononuclear cell activation and decreased renal function in IgA nephropathy with crescents. *Kidney Int.*, **37**:1552-1556, 1990.
100. LONDEI, M.; BOTTAZZO, G.F. & FELDMANN, M. – Human T-cell clones from auto-immune thyroid glands; specific recognition of autologous thyroid cells. *Science*, **228**:85-89, 1985.
101. LYONS, H.; PINN, V.W.; CORTELL, S. & cols. – Allergic interstitial nephritis causing reversible renal failure in four patients with idiopathic nephrotic syndrome. *N. Engl. J. Med.*, **288**:124-128, 1973.
102. MAACK, T.; JOHNSON, V.; KAU, S.T.; FIGUERIDO, J. & SIFULEM, D. – Renal filtration, transport and metabolism of low-molecular weight proteins: a review. *Kidney Int.*, **16**:251-270, 1979.
103. MacKAY, K.; KONDAIAH, P.; DANIELPOUR, D.; AUSTIN III, H.A. & BROWN, P.D. – Expression of transforming growth factor- β 1 and β 2 in rat glomeruli. *Kidney Int.*, **38**:1095-1100, 1990.
104. MACKENSEN, S.; GRUND, K.E.; SINDJIC, M. & BOHLE, A. – Influence of the renal cortical interstitium on the serum creatinine clearance in different chronic sclerosing interstitial nephritides. *Nephron*, **24**:30-34, 1979.
105. MAGIL, A.B. & TYLER, M. – Tubulointerstitial disease in lupus nephritis: a morphometric study. *Histopathology*, **8**:81-87, 1984.
106. MAKKER, S.P. – Tubular basement membrane antibody-induced interstitial nephritis in systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med.*, **69**:949-952, 1980.
107. MARKOVIC-LIPKOVSKI, J.; MÜLLER, C.A.; RISLER, T.; BOHLE, A. & MÜLLER, G.A. – Association of glomerular and interstitial mononuclear leukocytes with different forms of glomerulonephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **5**:10-17, 1990.
108. MARKOVIC-LIPKOVSKI, J.; MÜLLER, C.A.; RISLER, T.; BOHLE, A. & MÜLLER, G.A. – Mononuclear leukocytes, expression of HLA class II antigens and intercellular adhesion molecule 1 in focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron*, **59**:286-293, 1991.
109. MAUCH, C. & KRIEG, T.H. – Fibroblast-matrix interactions and their role in the pathogenesis of fibrosis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, **16**:93-107, 1990.
110. MOREL-MAROGER, L.; KOURILSKY, O.; MIGNON, F. & RICHET, G. – Antitubular basement membrane antibodies in rapidly progressive post-streptococcal glomerulonephritis. Report of a case. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, **2**:185-194, 1974.
111. MOULIN, B.; SAHALI, D.; BAUD, L.; TOUSSAINT, P.; MICHEL, C.; RONCO, P. & MIGNON, F. – Gallium⁶⁷ scintigraphy in the diagnosis of glomerulonephritis. *Clin. Nephrol.*, **30**:128-133, 1988.
112. MUEHRCKE, R.C.; KARK, R.M.; PIRANI, C.L. & POLLAK, V.E. – Lupus nephritis: a clinical and pathological study based on renal biopsies. *Medicine (Baltimore)*, **35**:1-145, 1957.
113. MÜLLER, C.A.; MARKOVIC-LIPKOVSKI, J.; RISLER, T.; BOHLE, A. & MÜLLER, G.A. – Expression of HLA-DQ, -DR, and -DP antigens in normal kidney and glomerulonephritis. *Kidney Int.*, **35**:116-124, 1989.
114. MÜLLER, G.A. & RODEMANN, H.P. – Characterization of human renal fibroblasts in health and disease I. Immunophenotyping of cultured tubular epithelial cells and fibroblasts derived from kidneys with histologically proven fibrosis. *Am. J. Kidney Dis.*, **17**:680-683, 1991.
115. MÜLLER, G.A.; MARKOVIC-LIPKOVSKI, J. & RODEMANN, H.P. – The progression of renal diseases: on the pathogenesis of renal interstitial fibrosis. *Klin. Wochenschr.*, **69**:576-586, 1991.
116. NATH, K.A.; HOSTETTER, M.A.K. & HOSTETTER, T.H. – Pathophysiology of chronic tubulointerstitial disease in rats: interactions of dietary load, ammonia and complement activation. *J. Clin. Invest.*, **76**:667-675, 1985.
117. NATH, K.A. – Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage. *Am. J. Kidney Dis.*, **20**:1-17, 1992.
118. NEILSON, E.G.; JIMENEZ, S.A. & PHILIPS, S.M. – Cell mediated immunity in interstitial nephritis III. T lymphocyte mediated fibroblast proliferation and collagen synthesis: an immune mechanism for renal fibrogenesis. *J. Immunol.*, **125**:1708-1714, 1990.
119. NOH, J.W.; WIGGINS, R. & PHAN, S.H. – Urine transforming growth factor- β activity is related to the degree of scarring in crescentic nephritis of the rabbit. *Nephron*, **63**:73-78, 1993.
120. NOLASCO, F.; CAMERON, J.S.; REUBEN, R.; HARTLEY, B.; CARVALHO, F. & COELHO, R.A. – Interstitial foam cells in the nephrotic syndrome belong to the monocyte/macrophage lineage. *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc. Eur. Ren. Assoc.*, **21**:666-671, 1985.
121. NORONHA, I.L.; KRUGER, C.; ANDRASSY, K.; RITZ, E. & WANDHERR, R. – *In situ* production of TNF- α , IL-1 β and IL-2R in ANCA-positive glomerulonephritis. *Kidney Int.*, **43**:682-692, 1993.
122. NORONHA, I.L.; WEIS, H.; RAMBAUSEK, M.; RITZ, E. & WANDHERR, R. – Expression of IL-1 β , PDGF, TGF- β 1- β 2, TGF- β 3 and IFN- γ receptor (IFN- γ R) in IgA glomerulonephritis (IgA-GN) and in acute allograft rejection. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **2**:602, 1991 (Abstract).

123. NUGENT, M.A. & NEWMAN, M.J. – Inhibition of normal rat kidney cell growth by transforming growth factor- β is mediated by collagen. *J. Biol. Chem.*, **262**:18060-18067, 1989.
124. OKUDA, S.; LANGUINO, L.R.; RUOSLAHTI, E. & BORDER, W.A. – Elevated expression of transforming growth factor- β and proteoglycan production in experimental glomerulonephritis. Possible role in expansion of the mesangial extracellular matrix. *J. Clin. Invest.*, **86**:453-462, 1990.
125. OKUDA, S.; OOOCHI, N.; WAKISAKA, M.; TAMAKI, K.; NAGASE, S.; ONOYAMA, K. & FUJISHIMA, M. – Albuminuria is not an aggravating factor in experimental focal glomerulosclerosis and hyalinosis. *J. Lab. Clin. Med.*, **119**:245-253, 1992.
126. PARK, M.H.; D'AGATI, V.; APPEL, G.B. & PIRANI, C.L. – Tubulointerstitial disease in lupus nephritis: relationship to immune deposits, interstitial inflammation, glomerular changes, renal function and progression. *Nephron*, **44**:309-319, 1986.
127. PLATT, J.L.; GRANT, B.; EDDY, A.A. & MICHAEL, A.F. – Immune cell populations in cutaneous delayed-type hypersensitivity. *J. Exp. Med.*, **158**:127-142, 1983.
128. RISDON, R.A.; SLOPER, J.C. & De WARDENER, H.E. – Relationship between renal function and histological changes found in renal biopsy specimens from patients with persistent glomerular nephritis. *Lancet*, **1**:363-366, 1968.
129. ROBERTS, A.B.; SPORN, M.B.; ASSOIAN, R.K.; SMITH, J.M. & cols. – Transforming growth factor type β : rapid induction of fibrosis and angiogenesis *in vitro* and stimulation of collagen *in vitro*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **83**:4167-4171, 1986.
130. RODEMANN, H.P. & MÜLLER, G.A. – Characterization of human renal fibroblasts in health and disease II. *In vitro* growth and differentiation and collagen synthesis. *Am. J. Kidney Dis.*, **17**:684-686, 1991.
131. RODEMANN, H.P.; MÜLLER, G.A.; KNECHT, A.; NORMAN, J.T. & FINE, L.G. – Fibroblasts of rabbit kidney in culture I. Characterization and identification of cell-specific markers. *Am. J. Physiol.*, **261**: F283-F291, 1991.
132. ROSEN, S.; PIRANI, C.L. & MUEHRCKE, R.C. – Renal interstitial foam cells. A light and electron microscopic study. *Am. J. Clin. Pathol.*, **45**:32-41, 1966.
133. ROSS, R. – Platelet-derived growth factor. *Lancet*, **1**:1179-1182, 1989.
134. RUBIN-KELLEY, V.E. & JEVNIKAR, A.M. – Antigen presentation by renal tubular epithelial cells. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **2**:13-26, 1991.
135. RUSS, G.R.; PASCOE, V.; D'APICE, A.J.F. & SEYMOUR, A.E. – Expression of HLA-DR -DQ and -DP antigens on renal tubular cells during rejection episodes. *Transplant. Proc.*, **18**:293-297, 1986.
136. RUSTOM, R.; JACKSON, M.J.; CRITCHLEY, M. & BONE, J.M. – Tubular metabolism of aprotinin ^{99m}Tc and urinary ammonia: effects of proteinuria. *Miner. Electrolyte Metab.*, **18**:108-112, 1992.
137. SABADINI, E.; CASTIGLIONE, A.; COLASANTI, G.; FERRARIO, F.; CIVARDA, R.; FELLIN, G. & D'AMICO, G. – Characterization of interstitial infiltrating cells in Berger's disease. *Am. J. Kidney Dis.*, **12**:307-315, 1988.
138. SAITO, T. & ATKINS, R.C. – Contribution of mononuclear leukocytes to the progression of experimental focal glomerular sclerosis. *Kidney Int.*, **37**:1076-1083, 1990.
139. SCHAINUCK, L.I.; STRIKER, G.E.; CUTLER, R.E. & BENDITT, E.P. – Structural functional correlations in renal disease. Part II: The correlations. *Hum. Pathol.*, **1**:631-641, 1970.
140. SCHNAPER, H.W. – Immunology. Active participation by visceral tissue in the immune response. *Pediatr. Nephrol.*, **3**:462-467, 1989.
141. SCHWARTZ, M.M.; FENNELL, J.S. & LEWIS, E.J. – Pathologic changes in the renal tubule in systemic lupus erythematosus. *Hum. Pathol.*, **13**:534-537, 1982.
142. SERÓN, D.; ALEXOPOULOS, E.; RAFTERY, M.J.; HARTLEY, B. & CAMERON, J.S. – Number of interstitial capillary cross sections assessed by monoclonal antibodies: relation to interstitial damage. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **5**:889-893, 1990.
143. SERÓN, D.; HASKARD, D.; HARTLEY, B. & CAMERON, J.S. – Expression of the adhesion molecule VCAM-1 in kidneys of patients with glomerulonephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **6**:917-922, 1991.
144. SHULL, M.M.; ORMSBY, I.; KIER, A.B.; PAWLOWSKI, S.; DIEBOLD, R.J.; YIN, M.; ALLEN, R.; SIDMAN, C.; PROETZEL, G.; CALVIN, D.; ANNUNZIATA, N. & DOETSCHMAN, T. – Targeted disruption of the mouse transforming growth factor- β 1 gene results in multifocal inflammatory disorder. *Nature*, **359**:693-699, 1992.
145. SPRINGER, T.A. – Adhesion receptors of the immune system. *Nature*, **346**:425-434, 1990.
146. STACHURA, I.; SI, L.; MADAN, E. & WHITESIDE, T. – Mononuclear cell subsets in human renal disease. Enumeration in tissue sections with monoclonal antibodies. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, **30**:362-73, 1984.
147. STEINMAN, R.M. & NUSSENZWEIG, M.C. – Dendritic cells: features and functions. *Immunol. Rev.*, **53**:127-147, 1980.
148. STRIKER, G.E.; SCHAINUCK, L.I.; CUTLER, R.E. & BENDITT, E.P. – Structural-functional correlations in renal disease. Part I: A method for assaying and classifying histopathologic changes in renal disease. *Hum. Pathol.*, **1**:615-630, 1970.
149. SURANYI, M.G.; BISHOP, G.A.; CLAYBERGER, C.; KRENSKY, A.M.; LEENAERTS, P.; ACERSA, G. & HALL, B.M. – Lymphocyte adhesion molecules in T cell-mediated lysis of human kidney cells. *Kidney Int.*, **39**:312-319, 1991.
150. TRON, F.; GANEVAL, D. & DROZ, D. – Immunologically-mediated acute renal failure of non-glomerular origin in the course of systemic lupus erythematosus (SLE). Report of two cases. *Am. J. Med.*, **67**:529-532, 1979.
151. WAHL, S.M.; MCCARTNEY-FRANCIS, N. & MERGENHAGEN, S.E. – Inflammatory and immunomodulatory roles of TGF- β . *Immunol. Today*, **10**:258-261, 1989.
152. WAHL, S.M. – Transforming growth factor beta (TGF- β) in inflammation: a cause and a cure. *J. Clin. Immunol.*, **12**:61-74, 1992.
153. WALDHERR, R.; EBERLEIN-GONSKA, M.; NORONHA, I.L.; ANDRASSY, K. & RITZ, E. – TNF- α and ICAM-1 expression in renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **1**:344, 1990 (Abstract).
154. WUTHRICH, R.P.; GLIMCHER, L.H.; YUI, M.A.; JEVNIKAR, A.M.; DUMAS, S.E. & KELLEY, V.E. – MHC class II, antigen presentation and tumor necrosis factor in renal tubular epithelial cells. *Kidney Int.*, **37**:783-792, 1990.
155. WUTHRICH, R.P. – Intercellular adhesion molecules and vascular cell adhesion molecule-1 and the kidney. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **3**:1201-1211, 1992.
156. WUTHRICH, R.P.; JEVNIKAR, A.M.; TAKEI, F.; GLIMCHER, L.H. & KELLEY, V.E. – Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression in upregulated in autoimmune murine lupus nephritis. *Am. J. Pathol.*, **136**:441-450, 1990.
157. WUTHRICH, R.P. & SNYDER, T.L. – Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) expression in murine lupus nephritis. *Kidney Int.*, **42**:903-914, 1992.
158. YAMAGUCHI, Y.; MANN, D.M. & RUOSLAHTI, E. – Negative regulation of transforming growth factor- β by the proteoglycan decorin. *Nature*, **346**:281-284, 1990.
159. YARD, B.A.; DAHA, M.R.; KOOYMANS-COUTHINO, M.; BRUIJN, J.A.; PAAPE, M.E.; SCHRAMA, E.; van ES, L.A. & van der WOUDE, F.J. – IL-1 α stimulated TNF α production by cultured human proximal tubular epithelial cells. *Kidney Int.*, **42**:383-389, 1992.
160. YEE, J.; KUNCIO, G.S. & NEILSON, E.G. – Tubulointerstitial injury following glomerulonephritis. *Sem. Nephrol.*, **11**:361-366, 1991.
161. YEUNG, C.K.; WONG, K.L.; NG, R.P. & NG, W.L. – Tubular dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Clin. Nephrol.*, **36**:84-88, 1984.
162. ZOLLINGER, H.U. & MIHATSCH, M.J. (eds.). – *Renal Pathology in Biopsy*. Berlin, Springer, 1978, p. 90.

GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA

Maria Socorro Custódio Pestalozzi



INTRODUÇÃO

A glomerulonefrite membranosa (GNM) é a primeira ou segunda causa de síndrome nefrótica em adultos, em todo o mundo. Cerca de 50% dos portadores de GNM evoluem com síndrome nefrótica persistente ou para insuficiência renal, o que, dada a alta prevalência da doença, implica morbidade elevada.

É uma doença imunologicamente mediada com reprodução experimental, em animais, bem definida²³. Por outro lado, pode ser secundária a várias causas: doenças auto-imunes (lúpus eritematoso sistêmico - LES, artrite reumatóide), infecciosas (sífilis, hepatite B ou C), drogas (ouro, mercúrio, d-penicilamina, captopril), neoplasias^{13, 38}. É a forma mais comum de nefropatia não diabética associada ao *Diabetes mellitus*. Surge em rins transplantados como glomerulonefrite *de novo*, numa maior incidência do que na forma recorrente¹⁶.

Apesar do conhecimento que se tem da GNM, através de modelos experimentais e das formas secundárias em humanos, medidas terapêuticas eficazes não foram ainda atingidas, o que justifica o grande interesse no estudo desta doença.

PATOGÊNESE

A GNM, quer seja idiopática, quer seja secundária, caracteriza-se pela presença de imunocomplexos (IC) no espaço subepitelial da alça capilar glomerular, e nesta localização a presença de IgG e C3 é demonstrada quando se faz a marcação tecidual destas proteínas com fluoresceína.

Modelo experimental - nefrite de Heymann (HN)

Heymann e cols., em 1959, conseguiram produzir em ratos, através da infusão de extrato de rim,

uma glomerulonefrite de padrão semelhante à GNM encontrada em humanos, com intensa proteinúria e conseqüente síndrome nefrótica²³. A lesão passou a ser reproduzida, em cepas suscetíveis de ratos, tanto na forma ativa quanto na forma passiva. A identificação do componente antigênico tornou-se o alvo das pesquisas, demonstrando-se em primeiro lugar que o mesmo se encontra na borda em escova, na superfície luminal da célula tubular proximal, numa fração denominada Fx1A. Uma subfração foi designada de RTE-alfa 5²⁰ e, posteriormente, o antígeno foi identificado como uma glicoproteína de 330kDa (gp330)²⁵. Esta glicoproteína localiza-se não só no túbulo proximal, como também na superfície dos podócitos e em outros órgãos (epidídimo, pneumócito, placenta). Recentemente, a localização da gp330 na célula epitelial glomerular do rato foi identificada como situada no côncavo do podócito em contato com a membrana basal glomerular (MBG), região revestida por clatrina, especializada em endocitose mediada por receptor²⁴.

Experiências realizadas com a infusão do anticorpo (Ac) contra o antígeno (Ag) alvo, gp330, em rim isolado, mostraram a presença do IC em posição subepitelial, fazendo surgir a idéia de sua formação *in situ*, e não por deposição do IC pré-formado na circulação como era o conceito, até então, de glomerulonefrites (GN) imunologicamente mediadas^{15, 40}. Sabe-se hoje que a albumina sérica bovina (BSA) e o ácido desoxirribonucléico (DNA) podem ser depositados no glomérulo, e os modelos de GNM em doença crônica do soro e no LES são consideradas formas de GN induzidas pela formação *in situ* de imunocomplexos^{8, 28}. O mecanismo pelo qual o Ac cruza a MBG para formar o IC no espaço subepitelial não é conhecido, sabendo-se que há participação de carga elétrica, visto ser a passagem do IC catiónico facilitada³.

Outras proteínas foram detectadas nos IC, tanto na forma ativa quanto na forma passiva da HN. Uma dessas proteínas foi identificada como a enzima dipeptidilpeptidase IV (DPPIV), que corresponde a gp90, e foi verificado que esta se localiza tanto no epitélio como no endotélio da parede capilar glomerular, estando presente também na célula tubular. Modelos experimentais, no entanto, têm demonstrado que sua presença nos imunodépósitos ocorre de maneira muito fugaz, apenas nas primeiras 4 horas. E, embora tenha sido relatada a presença de proteinúria em um desses estudos, a tentativa de reprodução da HN utilizando-se a associação de monoespecífica anti-gp330 com anti-DPPIV, não houve a co-localização da DPPIV, afastando-se a hipótese da participação direta da DPPIV na formação do IC. Uma participação indireta, no entanto, não pode ser afastada, e uma das hipóteses aventadas é que, uma vez atingida no endotélio pelo Ac, esta enzima sofreria alteração funcional deixando de inibir substâncias vaso-ativas e pró-inflamatórias, colaborando para o aumento da permeabilidade da MBG^{36, 41}.

Há necessidade de integridade do citoesqueleto da célula epitelial para que ocorra a formação e fixação do IC. A clorpromazina, substância que interfere com o rearranjo celular, inibe esse processo⁷.

A participação de frações terminais do complemento C5b-9, conhecidas como complexo de ataque à membrana (MAC), é essencial para que haja a proteinúria¹⁴, e os seus níveis são indicadores de atividade de doença³⁵. Entretanto, falta esclarecer o mecanismo de ativação do sistema complemento que a gp330 não faz²⁶.

GNM em humanos - componentes antigênicos

A incidência de GNM está ligada ao sistema de histocompatibilidade. Setenta e cinco por cento dos portadores desta doença são HLA-DR3 contra 30% de indivíduos controles. O HLA-DR3 pode ser considerado o marcador inicial de suscetibilidade para desenvolver a doença¹⁹.

Imunocomplexos circulantes (ICC) são encontrados raras vezes em pacientes com GNM e sua participação no imunodépósito (ID) não foi comprovada.

A gp330 não tem expressão no glomérulo normal humano, de modo que, no que pese a semelhança entre o modelo experimental e a GNM em pacientes, há que se considerar que a fração antigênica não é a mesma. Exceto pelos raros casos de anticorpo (Ac) anti-MBG, não se demonstrou a presença de Ac anticomponentes do glomérulo normal humano, e imunoglobulinas (IgG) contidas no eluato de glomérulos com GNM também não foram capazes de reagir com estruturas glomerulares normais, o que não exclui a partici-

pação de Ag de CEG no processo. A DPPIV (gp90) expressa-se em glomérulos normais humanos, e, em modelos animais, como já referimos, a imunodeposição no glomérulo é fugaz. É possível que a análise de eluato de glomérulo humano falhe em demonstrar a presença de Ag, porque o material seja colhido numa fase muito tardia da doença (a composição do ID poderia se modificar durante a evolução) e/ou porque a técnica de avaliação seja ainda imprecisa. Recentemente foi relatada a precipitação em glomérulo humano de um Ac monoclonal (mAb343) produzido em camundongos contra estruturas de CEG humanas a sua localização se fez também na região revestida por clatrina, semelhante ao local descrito para a gp330 em ratos. Seu peso molecular é de 135kDa e a sua síntese se dá na própria CEG³⁶. Resta demonstrar que este Ag está presente no ID da GNM em humanos. Dados preliminares de experiências em animais também revelam que frações antigênicas ausentes em condições normais possam surgir em ocasiões de estímulo imunológico³⁶.

Em suas formas secundárias, além da conhecida GNM em pacientes com LES, a participação de Ag tumorais, infecciosos ou a associação com drogas vem sendo demonstrada. Combes e cols.¹¹ referiram pela primeira vez a associação de hepatite por vírus B com GNM em humanos. Desde então, esta associação vem sendo confirmada com marcação por imunofluorescência (IF) do AgHBe ou do IC HBeAg-anti-HBeAc em imunodépósitos glomerulares. Mais recentemente, a presença de partícula viral (HBV DNA) foi demonstrada em células tubulares renais, persistindo por mais que seis meses nos casos que evoluíram com perda progressiva da função renal, fazendo supor que ocorre replicação viral em células renais, o que pode contribuir para a lesão tubulointersticial e cronificação da doença²⁷.

A associação entre GNM e neoplasias é algo controversa, mas sempre referida em livros-texto e artigos de revisão. Remissão da lesão com retirada do tumor e a presença de Ag tumoral em alguns pacientes suportam a idéia desta associação. O papel antigênico tumoral foi reforçado, recentemente, pela demonstração de que o eluato de rim pós-morte de um paciente que faleceu com carcinoma brônquico e GNM foi capaz de reagir intensamente com fragmentos de rim do próprio paciente, e com fraca intensidade com áreas do tumor, em local que sugere ser membrana celular. Os autores produziram um Ac policlonal contra uma fração do eluato, o qual também corou o rim do paciente intensamente e o tecido tumoral de forma tênue, não havendo reação com rim normal⁴.

Já na década de 60 uma associação entre o ouro e a GNM foi referida. Este metal se faz pre-

sente nas células tubulares, mas é raramente visto no glomérulo². Casos de GNM associados à d-penicilamina são classicamente referidos¹¹. O captopril tem um radical sulfidril muito semelhante à molécula da d-penicilamina e também está associado à GNM³⁹. Em modelos experimentais foi possível induzir a GNM, em coelhos, através do Ac policlonal contra o inibidor da enzima de conversão da angiotensina²⁹.

Em humanos também há participação de C5b-9 na instalação da lesão glomerular¹¹, embora mecanismos independentes possam ser envolvidos. Sua excreção está relacionada com a atividade da doença¹².

Sabe-se também que a GNM manifesta-se em estados de deficiência imunológica, o que pode explicar a associação desta lesão renal com estados tumorais e infecciosos. Linfócitos de pacientes com GNM sintetizam menos imunoglobulinas que linfócitos de indivíduos controles³⁰.

QUADRO CLÍNICO - FATORES PROGNÓSTICOS

A alteração predominante na GNM é a proteinúria, que com grande frequência atinge o estado de síndrome nefrótica, podendo, no entanto, ser assintomática. A proteinúria apresenta oscilações durante a evolução, com períodos de remissão espontânea em alguns pacientes. A GNM incide com maior frequência a partir da terceira década, sendo uma causa rara de síndrome nefrótica em criança. Hematúria microscópica é frequente e a hipertensão arterial pode estar presente no início, ou surgir com o evoluir da doença. A função renal é, em grande parte, preservada. A insuficiência renal às vezes se instala precocemente, mas, na grande maioria, ela ocorre de forma lenta. Apesar deste quadro aparentemente benigno, um quarto dos pacientes evolui com síndrome nefrótica persistente e um quarto apresenta insuficiência renal ao longo de 15-20 anos³⁸.

Tem-se buscado identificar marcadores de progressão da GNM. O sexo masculino, além de ser afetado com maior frequência, é implicado como de pior prognóstico. Também a idade avançada, a hipertensão arterial, os níveis nefróticos de proteinúria e a creatinina elevada por ocasião do diagnóstico indicariam maior probabilidade de progressão da doença^{18, 22, 38}. O comprometimento tubulointersticial foi analisado recentemente e considerado como um fator de risco de evolução para a insuficiência renal¹². Abe e cols.¹ fazem referência ao melhor prognóstico entre os orientais e aventam a hipótese de o fator HLA-DR2, predominante no Japão, ser de menor risco que o HLA-DR3, mais comum entre os ocidentais. As diferenças geográficas, em vários países, no entanto, não chegam a ser tão grandes, variando de 76

a 90% a curva de sobrevivência em 10 anos⁹. Num algoritmo proposto por Cattran e cols., para avaliar a progressão da doença para a insuficiência renal, analisam um determinado nível de proteinúria persistente *versus* o tempo de persistência da proteinúria acima desse nível, e conseguem definir um grau de sensibilidade e de especificidade para esta avaliação. Para maior nível de proteinúria persistente, menor tempo de observação é necessário. Se associar a análise, o "clearance" de creatinina e o seu "slope" no período considerado há melhora da sensibilidade para prever a evolução para a insuficiência renal⁹.

PATOLOGIA

Ainda que a GNM possa ter diferentes causas e as frações antigênicas não sejam as mesmas, nem na mesma espécie, nem em espécies diferentes ou em humanos, o padrão histológico é único e compreende as mesmas fases evolutivas. Ehrenreich & Churg²¹ definiram a GNM evoluindo em quatro fases, e assim a classificação em graus I, II, III, IV. No grau I, o IC no espaço subepitelial glomerular é pequeno, muitas vezes só detectado à microscopia eletrônica (ME). Mas, a coloração pelo Ag, à microscopia de luz, pode revelar pequena irregularidade no lado externo da membrana basal glomerular (MBG), semelhante a *papel rasgado*. No grau II, já houve produção aumentada da MBG de cada lado dos ID, que se tornaram maiores. Como esses ID não se coram pelo Ag, vemos com essa coloração, à microscopia de luz, a presença de *espículas*. Quando a MBG consegue englobar o ID em todo o seu perímetro, vamos ter um aspecto de *trilbo de trem* e dizemos que é a GNM grau III. Por último, os ID são totalmente desintegrados, sobrando uma MBG muito espessa e irregular que apresenta *claros* em seu interior. Chamamos esta etapa de grau IV da GNM. O padrão da IF também é único e homogêneo, com positividade para IgG em toda a alça capilar, difusamente distribuída, cujo padrão é granular, deixando o glomérulo desenhado de aspecto fluorescente. O C3 também é presente com essa distribuição. Alguns casos apresentam positividade para outras imunoglobulinas, fibrinogênio ou Ag específicos.

A ME revela a presença de depósitos eletrodensos em localização subepitelial e os vários graus de incorporação do IC pela MBG, que acabam por definir o grau de lesão estabelecido para a GNM.

O componente tubulointersticial não é constante, mas é frequente na GNM, principalmente nas formas mais graves. Mais recentemente, foi definido como um fator preditivo de insuficiência renal¹².

São descritas associações de GNM com outros tipos de GN (nefropatia diabética, GNDA, nefropatia da IgA) e presença de crescentes também pode ser verificada. É mais comum que ocorram crescentes na associação com GN anti-MBG, mas ocorre também na forma de GNM não associada com outras doenças. Devem-se pensar nessas possibilidades quando o padrão evolutivo foge ao habitual.

TRATAMENTO

A GNM é considerada uma doença de evolução lenta. A grande variabilidade individual nos níveis de proteinúria ao longo da evolução, a ocorrência mesmo de remissões espontâneas e a pequena porcentagem de casos chegando à insuficiência renal crônica (IRC), comparadas ao risco de efeitos colaterais das drogas a serem utilizadas, fazem da terapêutica da GNM um verdadeiro dilema⁶.

No entanto, considerando-se a natureza imunológica desta doença, é natural que o uso de drogas imunossupressoras venha sendo preconizado, no sentido de beneficiar os pacientes que evoluirão com síndrome nefrótica persistente (SNP) ou aqueles que apresentarão perda progressiva da função renal.

Diante dessas populações com comportamento evolutivo tão diversificado, tendo-se num extremo os pacientes que terão remissão espontânea, e no outro extremo aqueles que perderão o rim, fica difícil saber **quem, quando e como** tratar os portadores de GNM.

Quem tratar

Uma causa secundária deve ser afastada numa primeira instância. Considerada a forma idiopática, far-se-á a identificação de possíveis fatores de risco. Os mais relevantes são a SNP e o déficit de função renal⁹, e, na presença destes, os outros fatores como sexo masculino, idade mais avançada, hipertensão arterial mal controlada e comprometimento tubulointersticial avançado^{18, 22, 42} ganham maior peso. A demonstração de que a excreção aumentada de catabólitos do complemento (C3dg e C5b-9) são marcadores de atividade imunológica¹², suscita-nos a utilizá-los como indicadores de tratamento e de resposta terapêutica. Complicações cardiovasculares são também importante causa de óbito e devem ser consideradas na abordagem terapêutica do paciente com GNM.

Quando tratar

Por ocasião do diagnóstico é difícil prever o prognóstico. Devemos esperar até que o paciente comece a perder função renal e persista em

síndrome nefrótica por vários meses? Não será tarde demais? Como saber se o paciente em questão tomará o sentido da remissão espontânea ou o da perda dos rins? A balança para alguns pende a favor dos pacientes de bom prognóstico que não devem ser submetidos a esquemas terapêuticos agressivos. Portanto, para esses autores, o recomendado é esperar algum tempo para avaliar em que sentido o paciente poderá evoluir⁵. Para o cálculo do algoritmo proposto por Cattran⁹, são necessários pelo menos seis meses de seguimento. Outros defendem que a terapêutica seja instituída enquanto a função renal está normal, para que não se corra o risco de menor efeito de uma terapêutica tardiamente instituída³¹.

A mais recente alternativa nos orienta para a detecção de atividade imunológica da doença através da dosagem urinária de C5b-9 e/ou C3dg¹². Os pacientes com valores elevados destes catabólitos seriam tratados adequadamente, e a resposta terapêutica seria avaliada pela redução e negatificação desses valores.

Como tratar

Corticoterapia

Em 1979 um estudo colaborativo americano avaliou o efeito da prednisona sobre a GNM em 34 pacientes, comparado ao efeito placebo em 38 pacientes, administrado num esquema duplo-cego. Num período de acompanhamento médio de 23 meses (4 a 52) os autores observaram significativa diferença entre os dois grupos, favorável ao grupo prednisona, quando analisou o aumento de creatinina sérica para, pelo menos, o dobro de seu valor inicial. Não encontraram, no entanto, diferença significativa quanto à remissão de proteinúria entre os dois grupos, ao final do estudo¹⁰. Reproduzimos esse protocolo avaliando adultos com GNM e síndrome nefrótica, nos quais, prospectivamente, a prednisona (12 pacientes) foi comparada a placebo (10 pacientes) também num esquema duplo-cego. Num tempo de seguimento médio de 46 meses não notamos qualquer diferença entre os dois grupos, nem no que se refere à remissão parcial (RP) ou completa (RC) da proteinúria, nem quanto à creatinina sérica (Tabelas 8.1 e 8.2). A evolução para a insuficiência renal terminal ocorreu em quatro pacientes, dois

Tabela 8.1 – Pacientes em remissão.

	RC	RP	Total
Prednisona	3	2	5
Placebo	2	5	7
Total	5	7	12

Tabela 8.2 – Dados pré e pós-tratamento nos grupos prednisona e placebo.

		Creatinina		Proteinúria		Tempo (meses)
		Pré	Pós	Pré	Pós	
Placebo	10 pacientes	1,29 ±0,61	1,76 ±1,68	7,39 ±7,03	2,35 ±2,76	37,7 ±20,95
Prednisona	12 pacientes	0,88 ±0,22	2,28 ±2,94	6,59 ±4,47	2,22 ±2,03	52,92 ±22,91
Total	22 pacientes	1,06 ±0,48	2,04 ±2,41	6,95 ±5,64	2,28 ±2,33	46 ±22,88

dos quais haviam sido tratados. Nos outros pacientes do grupo placebo a função renal permaneceu estável, enquanto houve elevação da creatinina sérica em mais dois pacientes do grupo prednisona.

Vários outros trabalhos foram publicados, mantendo a controvérsia da presença ou ausência de efeito da corticoterapia sobre a evolução da GNM^{18, 22, 42}. Há que se considerar as diferenças geográficas e metodológicas desses estudos.

Corticoterapia mais clorambucil

Ponticelli mostrou as vantagens, tanto no que se refere aos níveis séricos de creatinina quanto à proteinúria, de um esquema terapêutico que alterna, mensalmente, metilprednisolona (MP) e clorambucil num período de seis meses em pacientes com GNM³². Em 1989, os autores confirmavam que o benefício se mantinha, época em que 55 pacientes haviam completado cinco anos de seguimento³³. Com este esquema o paciente recebe clorambucil (0,2mg/kg/dia) por três meses, mas, de forma descontínua, já que recebe esta droga apenas nos meses pares (2º, 4º e 6º mês) de tratamento. Nos meses ímpares (1º, 3º e 5º mês) o paciente é submetido a pulsos de MP (1g/dia/3dias subsequentes) seguidos por prednisona oral (0,5mg/kg/dia) por 27 dias.

Esta alternância visa diminuir os efeitos colaterais de ambas as drogas, mantendo sua ação farmacológica através de dose total adequada.

Recentemente este autor comparou pacientes tratados, como referido, com aqueles que receberam apenas pulsos de MP, e constatou que o efeito no sentido de diminuição da proteinúria foi melhor no primeiro grupo, mas que ao longo de quatro anos esta diferença tendeu a desaparecer³⁴.

Ciclofosfamida

A ciclofosfamida também tem sido utilizada na GNM. A maioria das citações inclui o sucesso de casos esporádicos. Os dois mais consistentes tra-

balhos com casuística um pouco mais representativa, ainda que pequena, são os de Donadio e cols. em 1974¹⁷ e os de West e cols. em 1987⁴³. Donadio e cols. fizeram um estudo prospectivo em adultos, nove dos quais receberam ciclofosfamida e 10 permaneceram sem tratamento. A ciclofosfamida foi dada na dose de 1,5 a 2mg/kg/dia/1ano e os pacientes seguidos por mais um ano. Os autores não encontraram diferença significativa, nem sobre a proteinúria que teve a mesma tendência de queda, nem sobre a depuração de inulina que se manteve estável nos dois grupos. O trabalho de West não é comparável ao de Donadio, pois avalia a função renal através da creatinina, seu grupo controle havia feito uso de prednisona e não é prospectivo. Os pacientes que haviam recebido ciclofosfamida, em dose inferior a 2mg/kg/dia por 23 meses em média, na grande maioria (6 em 9), vinham também fazendo uso de prednisona que foi mantida concomitantemente. A síndrome nefrótica estava presente em todos os pacientes que, na quase totalidade, apresentavam creatinina elevada. Neste grupo e nestas condições, os autores verificaram que, nos pacientes que foi instituída a terapêutica com ciclofosfamida, ocorreu maior taxa de remissão (completa ou parcial) e elevação menor de creatinina que naqueles que haviam recebido apenas prednisona, num período de seguimento mínimo de dois e máximo de cinco anos, após a instituição da terapêutica.

Resumindo, embora alguns autores tenham obtido sucesso terapêutico, quer com corticoterapia isolada, quer com outras drogas como o clorambucil e a ciclofosfamida, a medida terapêutica ideal está longe de ser estabelecida. E não podemos esquecer os efeitos colaterais, não só imediatos como também os tardios (osteoporose, infertilidade, neoplasias) quando pesamos o risco/benefício dessas drogas.

Ciclosporina (CsA)

Vários autores já verificaram o efeito da CsA sobre a GNM e no estudo de Rostoker e cols.³⁷ en-

contramos uma síntese de todos eles. Os diversos autores utilizaram número de pacientes, assim como dose e tempo de uso de CsA variáveis. A grande maioria aborda apenas a resposta em termos de proteinúria, obtendo RC ou RP em grande número de pacientes. Rostoker e cols. fizeram um estudo bem protocolado de pacientes com GNM que não responderam ou foram dependentes de corticóides. A dose foi de 4-5mg/kg (nível sanguíneo 100-250mg/mL), por 12 a 30 meses, num esquema que previa 6 meses de tratamento além do momento que a proteinúria alcançava níveis iguais ou inferiores a 2g/dia, para depois ser lentamente retirada nos próximos seis meses. Num total de 15 pacientes houve RP ou RC em 11. Em nove desses a droga havia sido suspensa e ocorreram três recidivas que foram precoces em até 3 meses após a suspensão da CsA. Mantinham-se em remissão por tempo prolongado após a retirada da droga seis pacientes. Em conclusão, a CsA pode ser eficiente na GNM e se constitui numa alternativa em pacientes selecionados. O tratamento deve ser prolongado, podendo ser em doses baixas e os efeitos colaterais considerados.

Imunoglobulina humana

Em nove pacientes com GNM, a infusão intravenosa de imunoglobulina humana foi avaliada, e oito apresentaram RC ou RP da SN. Todos esses oito pacientes aumentaram o "clearance" de creatinina (Clcr) independente de normal ou diminuído antes da terapêutica. O paciente que não teve remissão inversamente reduziu o Clcr de 61 para 53mL/min. A remissão se deu no período de três a seis meses de normalização dos níveis séricos da IgG que estavam baixos na fase pré-tratamento. A função da IgG estaria, segundo os autores, ligada ao bloqueio da síntese de Ac anti-tiídótipo pelos linfócitos B ou à solubilização dos IC depositados no glomérulo. Comentam que os efeitos colaterais (cefaléia, astenia, letargia, febre) são menores que os produzidos pelos outros imunossuppressores (osteoporose, esterilidade, oncogenicidade)²¹.

Em resumo, a medicação ideal para a GNM ainda não está definida, e enquanto não se identificar o antígeno responsável e o processo de formação do imunocomplexo o tratamento pode ser meramente especulativo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABE, S.; ANAGASAKI, Y.; KONISHI, K.; KATO, E.; YVORI, S. & SAKAGUCHI, H. - Idiopathic membranous glomerulonephritis: aspects of geographical differences. *J. Clin. Pathol.*, **39**:1193-1198, 1986.
2. AUSTIN III, H.A.; ANTONOVYCH, T.T.; MacKAY, K.; BOUMPAS, D.T. & BALLOU, J. E. - NIH conference. Membranous nephropathy. *Ann. Intern. Med.*, **116**:672-682, 1992.
3. BORDER, W.A.; WARD, H.J.; KAMIL, E.S. & COHEN, A.H. - Induction of membranous nephropathy in rabbits by administration of an exogenous cationic antigen: demonstration of a pathogenic role for electrical charge. *J. Clin. Invest.*, **69**:451-461, 1982.
4. BRENCHELEY, P.E.C.; SHORT, C.D.; FEEHALLY, J. & MALLICK, N.P. - Towards defining antigens in human membranous nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **1** (Suppl.):21-24, 1992.
5. CAMERON, J.S. - Membranous nephropathy and its treatment. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **1** (Suppl.):72-79, 1992.
6. CAMERON, J.S. - Membranous nephropathy: still a treatment dilemma. *N. Engl. J. Med.*, **327**:638-639, 1992.
7. CAMUSSI, G.; NOBLE, B.; van LIEW, J.B.; BRENTJENS, J. & ANDRES, G.A. - Pathogenesis of passive Heymann nephritis: chlorpromazine inhibits antibody-mediated redistribution of cell surface antigens and prevents development of the disease. *J. Immunol.*, **163**:2127-2134, 1986.
8. CARLSON, J.A. & MADAIO, M.P. - Low molecular weight DNA binds to normal glomeruli in vivo. *Kidney Int.*, **25**:110, 1984. (Abstract).
9. CATTRAN, D.C.; PEI, Y. & GREENWOOD, C. - Predicting progression in membranous glomerulonephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **1** (Suppl.):48-52, 1992.
10. Collaborative Study of the Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome - A controlled study of short-term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, **301**:1301-1306, 1979.
11. COMBES, B.; S'HOREY, J.; BARRERA, A.; STASTNY, P.; EIGENBRODT, E. H.; HULL, A.R. & CARTER, N.W. - Glomerulonephritis with deposition of Australia antigen-antibody complexes in glomerular basement membrane. *Lancet*, **2**:234-237, 1971.
12. COUPES, B.M.; KON, S.P.; BRENCHELEY, P.E.C.; SHORT, C.D. & MALLICK, N.P. - The temporal relationship between urinary C5b-9 and C3dg and clinical parameters in human membranous nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **8**:397-401, 1993.
13. COUSER, W.G. & ABRASS, C.K. - Pathogenesis of membranous nephropathy. *Annu. Rev. Med.*, **39**:517-530, 1988.
14. COUSER, W.G.; BAKER, P.J. & ADLER, S. - Complement and the direct mediation of immune glomerular injury: a new perspective. *Kidney Int.*, **28**:879-890, 1985.
15. COUSER, W.G.; STEINMULLER, D.R. & STILMANT, M.M. - Experimental glomerulonephritis in the isolated perfused rat kidney. *J. Clin. Invest.*, **62**:1275-1287, 1978.
16. DAVISON, A.M. & JOHNSTON, P.A. - Allograft membranous nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **1** (Suppl.):114-118, 1992.
17. DONADIO, J.V.; HOLLEY, K.E.; ANDERSON, C.F. & TAYLOR, W.F. - Controlled trial of cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int.*, **6**:431-439, 1974.
18. DONADIO, J.V.; TORRES, V.E.; VELOSA, J.A.; WAGONER, R.D.; HOLLEY, K.E.; OKAMURA, M.; ILSTRUP, D.M. & CHU, C.-P. - Idiopathic membranous nephropathy: the natural history of untreated patients. *Kidney Int.*, **33**:708-715, 1988.
19. DYER, P.A.; SHORT, C.D.; CLARKE, E.A. & MALLICK, N.P. - HLA antigen and gene polymorphisms and haplotypes established by family studies in membranous nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **1** (Suppl.):42-47, 1992.
20. EDINGTON, T.S.; GLASSOCK, R.J. & DIXON, F.J. - Autoimmune complex nephritis induced with renal tubular antigen. I. Identification and isolation of the pathogenic antigen. *J. Exp. Med.*, **127**:555-572, 1968.
21. EHRENREICH, T. & CHURCH, J. - Pathology of membranous nephropathy. *Pathol. Annu.*, **3**:145-186, 1968.
22. GLASSOCK, R.J. - Corticosteroid therapy is beneficial in adults with idiopathic membranous glomerulonephritis. *Am. J. Kidney Dis.*, **1**:376-384, 1982.

23. HEYMANN, W.; HACKHEL, D.B.; HARWOOD, S.; WILSON, S.G.F. & HUNTER, J.L.P. – Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvant and rat kidney suspensions. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **100**:660-664, 1959.
24. KERJASCHKI, D. & FARQUHAR, M.G. – Immunocytochemical localization of the Heymann nephritis antigen (GP330) in glomerular epithelial cells of normal Lewis rats. *J. Exp. Med.*, **157**:667-686, 1983.
25. KERJASCHKI, D. & FARQUHAR, M.G. – The pathogenic antigen of Heymann nephritis is a membrane glycoprotein of the renal proximal tubule brush border. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **79**:5557-5561, 1982.
26. KERJASCHKI, D. – Molecular pathogenesis of membranous nephropathy. *Kidney Int.*, **41**:1090-1105, 1992.
27. LIN, C.Y. – Hepatitis B virus deoxyribonucleic acid in kidney cells probably leading to viral pathogenesis among hepatitis B virus associated membranous nephropathy patients. *Nephron*, **63**:58-64, 1993.
28. MADAILO, M.P.; CARLSON, J.; CATALDO, J.; UCCI, A.; MIGLIORINI, P. & PANKEWYCZ, O. – Murine monoclonal anti-DNA antibodies bind directly to glomerular antigens and form immune deposits. *J. Immunol.*, **138**:2883-2889, 1987.
29. MATSUO, S.; FUKATSU, A.; TAUB, M.L.; CALDWELL, P.R.B. & ANDRES, G. – Glomerulonephritis induced in the rabbit by anti-endothelial anti-bodies. *J. Clin. Invest.* **79**:1798-1811, 1987.
30. OOI, B.S.; OOI, Y.M.; HSU, A. & HURTUBISE, P.E. – Diminished synthesis of immunoglobulin by peripheral lymphocytes of patients with idiopathic membranous glomerulonephropathy. *J. Clin. Invest.*, **65**:789-797, 1980.
31. PALLA, R.; CIRAMI, C.; BIANCHI, A.M.; PARRINI, M. & GRAZI, G. – Intravenous immunoglobulin therapy of membranous nephropathy: efficacy and safety. *Clin. Nephrol.*, **35**:98-104, 1991.
32. PONTICELLI, C. – Prognosis and treatment of membranous nephropathy (clinical conference). *Kidney Int.*, **29**:927-940, 1986.
33. PONTICELLI, C.; ZUCCHELLI, P.; PASSERINI, P.; CAGNOLI, L.; CESANA, B.; POZZI, C.; PASQUALI, S. & IMBASCIATI, E. – A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, **320**:8-13, 1989.
34. PONTICELLI, C.; ZUCCHELLI, P.; PASSERINI, P. & CESANA, B. – Italian Idiopathic Membranous Nephropathy Treatment Study Group: methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, **327**:599-603, 1992.
35. PRUCHNO, C.J.; BURNS, M.M.; SCHULTZE, M.; JOHNSON, R.J.; BAKER, P.J.; ALPERS, C.E. & COUSER, W.G. – Urinary excretion of the C5b-9 membrane attack complex of complement is a marker of immune disease activity in autologous immune complex nephritis. *Am. J. Pathol.*, **138**:203-211, 1991.
36. RONCO, P.; SAHALI, D.; CITTANOVA, M.-L.; van LEER, E.H.G.; CHATELET, F. & VERROUST, P. – Monoclonal antibodies to glomerular antigens. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **1** (Suppl.):9-15, 1992.
37. ROSTOKER, G.; BELGHITI, D.; MAADI, A.B.; REMY, P.; LANG, P.; WEIL, B. & LAGRUE, G. – Long-term cyclosporin A therapy for severe idiopathic membranous nephropathy. *Nephron*, **63**:335-341, 1993.
38. ROW, P.G.; CAMERON, J.S.; TURNER, D.R.; EVANS, D.J.; WHITE, R.H.R.; OGG, C.S.; CHANTLER, C. & BROWN, C.B. – Membranous nephropathy: long-term follow-up and association with neoplasia. *J. Med.*, **44**:207-39, 1975.
39. TEXTOR, S.C.; GEPHARDT, G.N.; BRAVO, E.L.; TARAZI, R.C.; FOUAD, F.M.; TUBBS, R. & McMAHON, J.T. – Membranous glomerulopathy associated with captopril therapy. *Am. J. Med.*, **74**:705-712, 1983.
40. VAN DAMME, B.J.C.; FLEUREN, G.J.; BAKKER, W.W.; VERNIER, R.L. & HOEDEMAEKER, P.H.J. – Experimental glomerulonephritis in the rat induced by antibodies directed against tubular antigens. V. Fixed glomerular antigens in the pathogenesis of heterologous immune complex glomerulonephritis. *Lab. Invest.*, **38**:502-510, 1978.
41. VERROUST, P.J. – Kinetics of immune deposits in membranous nephropathy. *Kidney Int.*, **35**:1418-1428, 1989.
42. WEHRMANN, M.; BOHLE, A.; BOGENSCHÜTZ, O.; EISSELE, R.; FREISLEDERER, A.; ÖHLSCHLEGEL, C.; SCHUMM, G.; BATZ, C. & GÄRTNER, H.-V. – Long-term prognosis of chronic idiopathic membranous glomerulonephritis: an analysis of 334 cases with particular regard to tubulo-interstitial changes. *Clin. Nephrol.*, **31**:67-76, 1989.
43. WEST, M.L.; JINDAL, K.K.; BEAR, R.A. & GOLDSTEIN, M.B. – A controlled trial of cyclophosphamide in patients with membranous glomerulonephritis. *Kidney Int.*, **32**:579-584, 1987.

9

NEFROPATIA MESANGIAL PRIMÁRIA DA IgA (doença de Berger)

Israel Nussenzeig



INTRODUÇÃO

A nefropatia mesangial primária da IgA foi identificada em 1968 por Berger & Hinglais⁷ e, decorrido um quarto de século, vem ocupando cada vez mais a atenção dos nefrologistas.

A doença de Berger é uma das formas de glomerulonefrite mesangial, podendo ser distinguida das demais pela imunofluorescência do tecido renal, que evidencia a presença de depósitos granulose **dominantes** da imunoglobulina A no mesângio, com distribuição global e difusa. Com a mesma distribuição, porém com menor intensidade, a imunofluorescência identifica depósitos mesangiais de C3 em praticamente todos os casos e, em proporção variável de pacientes, de IgG e IgM. Essa doença é também denominada simplesmente de **nefropatia da IgA** (NigA).

A presença de IgA dominante no mesângio ocorre também na púrpura de Henoch-Schönlein, no lúpus eritematoso sistêmico (LES) e na cirrose hepática alcoólica, sendo pois indispensável fazer o **diagnóstico diferencial** entre essas entidades e a NigA⁵⁹.

A púrpura de Henoch-Schönlein é considerada a forma **sistêmica** da NigA, incluindo, além do quadro renal, manifestações cutâneas, articulares e gastrintestinais. O achado de qualquer destas manifestações exclui o diagnóstico de doença de Berger, que é **monossintomática**, limitando-se à nefropatia.

No LES muito raramente a IgA é a imunoglobulina dominante no mesângio. Além disso, via de regra, os quadros clínico e laboratorial são exuberantes no LES, tornando fácil o diagnóstico diferencial.

No caso da cirrose hepática, os sintomas e os sinais correspondentes e a história de etilismo

tornam o diagnóstico óbvio. Ao exame histológico (biópsia renal ou necropsia), entre 60 e 90% dos pacientes com cirrose alcoólica evidenciam lesões glomerulares. Entretanto, apenas 10 a 20% dessas glomerulopatias têm tradução clínica, manifestada por proteinúria em 80% dos casos, hematúria microscópica em 90% dos doentes e hematúria macroscópica nos 10% restantes⁶⁰. Admitia-se que não havia progressão dessas lesões para insuficiência renal, mas recentemente Fleury e cols.²⁶ descreveram 17 pacientes dos quais três evoluíram com perda funcional, dois deles necessitando de hemodiálise regular.

Em síntese, dentre as nefropatias mesangiais com depósitos dominantes de IgA, cerca de 80% dos casos correspondem à doença de Berger, 10% à púrpura de Henoch-Schönlein e 10% à glomerulopatia da cirrose alcoólica⁶⁰.

A NigA é atualmente considerada a glomerulopatia mais comum em escala mundial, mas as variações na sua **distribuição geográfica** são muito grandes⁵⁹. No Japão e em Cingapura, países em que a incidência da NigA é a maior do mundo, ela alcança entre 35 e 45% dos pacientes com glomerulopatia primária. Na França, Itália, Espanha, Finlândia, Holanda e Austrália essa proporção varia entre 20 e 35%. Nos Estados Unidos e Canadá, a incidência de NigA atinge de 1,5 a 9,5% do total de biópsias renais. No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, a doença de Berger representou 6,5% das doenças glomerulares primárias no ano de 1984^{61, 62} e 8,6% no período 1985-1987¹⁵.

De acordo com Levy & Berger¹⁷, essas discrepâncias na incidência da NigA podem refletir diferenças na ocorrência da doença ou então na seleção dos pacientes ou na indicação da biop-

sia renal. De fato, no Japão e em Cingapura, onde a porcentagem de NIGa é a mais elevada, são realizados exames de urina sistemáticos, no Japão a partir da idade escolar e em Cingapura, por ocasião do serviço militar. Os pacientes com alterações urinárias são investigados do ponto de vista nefrológico e submetidos à biópsia renal. Por outro lado, nos EUA e no Canadá, onde a proporção de doentes com NIGa não alcança 10%, os nefrologistas têm por norma não biopsiar pacientes com proteinúria-hematúria assintomáticas. Além de diferenças de conduta, indubitavelmente fatores genéticos e ambientais devem influenciar incidências tão contrastantes de NIGa.

QUADRO CLÍNICO

A NIGa ocorre em qualquer faixa etária, mas é muito mais comum entre os 11 e os 30 anos, sendo infrequente o seu início após os 50 anos. O sexo masculino é mais atingido, na proporção aproximada de 2:1. A doença é rara na raça negra.

O **quadro clínico** com que se apresentam os pacientes é extremamente variável. O modo de apresentação mais comum, que ocorre em cerca da metade dos casos, é o de episódios recorrentes de hematúria macroscópica associados a infecções das vias aéreas superiores e gastrintestinais ou geniturinárias, em geral consideradas como de natureza viral⁵⁸. Bastante sugestivo do diagnóstico de NIGa, do ponto de vista clínico, é o fato de o episódio de hematúria macroscópica ter início apenas algumas horas ou um dia ou dois após a instalação do processo infeccioso desencadeante. Algumas vezes a hematúria pode ter lugar após um esforço físico intenso. Outras vezes o episódio de hematúria macroscópica é único. A duração da hematúria macroscópica é em geral inferior a uma semana, persistindo de forma microscópica.

O segundo modo de apresentação da doença de Berger, bastante freqüente, é o quadro de proteinúria-hematúria assintomáticas⁵⁸, que é descoberto por acaso quando o paciente, por qualquer motivo, faz um exame de urina.

Os demais modos de apresentação⁵⁸ são todos infrequentes: 1. síndrome nefrótica; poucas vezes dá início ao quadro da doença. Na maioria das vezes se manifesta em fase avançada da evolução, quando já está presente a insuficiência renal; 2. hipertensão maligna: são os sintomas clínicos decorrentes da hipertensão maligna que fazem com que o paciente procure o médico. Em geral, a função renal já se mostra comprometida; 3. insuficiência renal crônica: a doença apresenta evolução silenciosa e o doente procura o médico ao surgirem os sintomas de uremia; 4. insuficiên-

cia renal aguda: a oligoanúria em geral coincide com um episódio de hematúria macroscópica.

A doença de Berger tem sido descrita em associação com outras doenças⁵⁸. A NIGa, nesses casos, é denominada **secundária**. As associações mais freqüentes são com a dermatite herpetiforme, a doença celíaca, a fibrose cística, a espondilite esclerosante, a esclerite, a hemossiderose pulmonar e outras pneumopatias crônicas inflamatórias e os carcinomas de pulmão e colo. Recentemente foram publicados alguns casos de associação com a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA).

QUADRO LABORATORIAL

As alterações laboratoriais encontradas na NIGa são bastante inespecíficas. A concentração sérica de IgA encontra-se elevada em proporção de pacientes variável entre 20 e 50%. Quando presente, o aumento da IgA sérica deve ser considerado apenas como sugestivo de NIGa, pois pode se manifestar em outras nefropatias.

Ao exame de urina, a hematúria é de intensidade variável conforme o grau de atividade da doença. Nas remissões prolongadas o sedimento urinário pode chegar a se normalizar. O **dismorfismo** eritrocitário costuma ser moderado, o que auxilia no diagnóstico diferencial com as hematúrias não-glomerulares. São raros os casos em que a proteinúria está ausente. Quase sempre ela é moderada, inferior a 1g nas 24 horas, alcançando níveis nefróticos em apenas cerca de 10% dos pacientes.

A função renal, via de regra, encontra-se normal no início da doença. Os níveis séricos do complemento total e das frações C3 e C4 acham-se habitualmente na faixa da normalidade ou algumas vezes exibem reduções discretas^{61, 62}. Com a utilização de técnicas sensíveis e específicas para IgA, a presença de imunocomplexos circulantes de IgA tem sido detectada no soro de proporção apreciável de pacientes, alcançando até 68% de positividade⁸².

PATOLOGIA

Sendo a apresentação clínica da NIGa tão variável e os dados laboratoriais incharacterísticos, o diagnóstico deve ser confirmado pelo **exame patológico**.

À **microscopia óptica**, a alteração básica encontrada consiste em proliferação mesangial, embora em 10 a 15% dos doentes o rim se mostre normal, o que poderia ser denominado de lesões mínimas^{61, 62}. A proliferação mesangial consiste em hiperplasticidade e em expansão da matriz

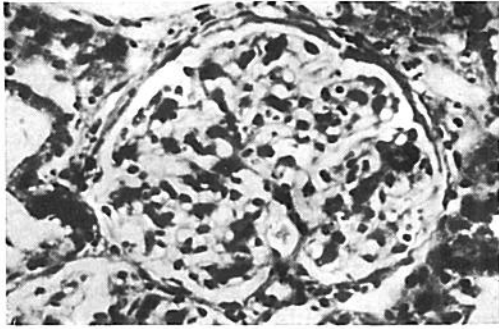


Figura 9.1 – Nefropatia mesangial da IgA. Glomérulo mostrando hiperplasticidade mesangial com moderada expansão da matriz. Coloração pela HE, aumento 245x.

(Fig. 9.1), que costuma variar em intensidade de um glomérulo para outro e em segmentos do mesmo glomérulo. A proliferação mesangial pode assumir caráter segmentar e focal ou global e difuso, ocorrendo em aproximadamente idênticas proporções.

A essas lesões básicas podem se adicionar outras alterações glomerulares que contribuem para acentuar a gravidade do quadro: adesões à cápsula de Bowman, áreas segmentares de esclerose, esclerose glomerular global e, em cerca de um terço dos casos, presença de crescentes, quase sempre atingindo menos de 50% dos glomérulos. A ocorrência de proporção superior a 50% de crescentes costuma ser acompanhada da síndrome clínica de glomerulonefrite rapidamente progressiva.

A intensidade das modificações tubulointersticiais, via de regra, é grosseiramente proporcional ao grau das alterações glomerulares, consistindo em inflamação e fibrose intersticial e atrofia tubular. Arteriosclerose intra-renal constitui achado freqüente, muitas vezes evidenciada em pacientes normotensos.

A **microscopia de imunofluorescência** revela as alterações características da doença, mostrando sempre a presença dominante, porém de intensidade variável, de depósitos granulosos de IgA no mesângio, com distribuição **global e difusa** (Fig. 9.2), mesmo quando a microscopia de luz se mostra normal. Quase sempre, ao lado da

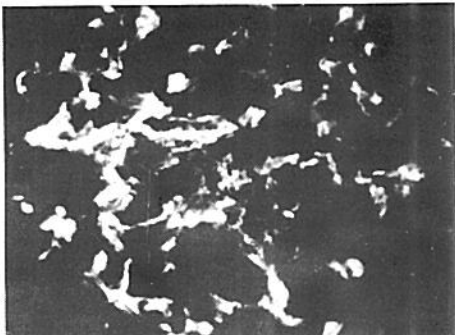


Figura 9.2 – Imunofluorescência direta com soro anti-IgA. Depósitos mesangiais granulosos difusos. Aumento 250x.

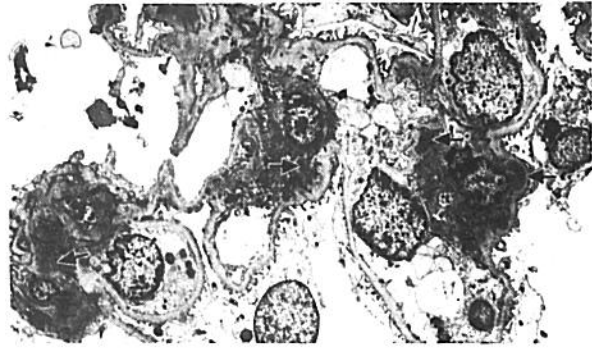


Figura 9.3 – Microscopia eletrônica de glomérulo, mostrando depósitos densos no mesângio (setas). Aumento 3.800x.

IgA, o mesângio apresenta depósitos granulosos de C3 com a mesma distribuição, podendo estar presentes nessa localização também as imunoglobulinas G e M em quantidades menores^{61, 62}.

O exame ao **microscópio eletrônico** confirma a proliferação de células e matriz mesangial. Esparsos na matriz encontram-se depósitos eletrodensos (Fig. 9.3), que invadem também as regiões paramesangiais, interpondo-se entre a membrana basal e as células endoteliais. Em poucos casos são vistos alguns pequenos depósitos densos dispersos ao longo da membrana basal, subepiteliais ou subendoteliais ou ainda intramembranosos.

ETIOPATOGENIA

Imunobiologia da IgA

Algumas considerações sobre a imunobiologia da imunoglobulina A se tornam indispensáveis à compreensão da patogênese da doença de Berger⁶⁰. Nos seres humanos a IgA encontra-se distribuída em dois compartimentos que gozam de independência relativa: o **sérico** e o **secretor**. A IgA **secretora** é encontrada nas secreções externas dos tratos gastrointestinal, respiratório e geniturinário e das glândulas salivares, lacrimais e mamárias. Nessas secreções, a IgA impede os microrganismos e as proteínas estranhas de aderir e penetrar nas superfícies mucosas, além de neutralizar toxinas e agentes infecciosos.

A IgA ocorre sob várias formas moleculares: **monomérica** e **poliméricas**. O monômero tem estrutura em quatro cadeias, duas pesadas e duas leves (alfa 2 L 2), com massa molecular de 160.000 daltons. A IgA polimérica é constituída por dímeros e tetrâmeros, em que dois ou quatro monômeros são unidos por pontes S2 e pela **cadeia J**, esta última sempre na proporção de uma por molécula de imunoglobulina. A IgA secretora é produzida pelos plasmócitos localizados sob as superfícies mucosas dos aparelhos e glândulas anteriormente mencionados. A cadeia J também

é sintetizada pelos mesmos plasmócitos e unida à molécula de IgA polimérica antes ou no momento da secreção. Essa cadeia J é uma glicoproteína de cerca de 16.000 daltons, existente também nas moléculas de IgM. Depois de produzida e unida à cadeia J, a IgA secretora passa através das células epiteliais das superfícies mucosas, onde recebe a adição do **componente secretor**, uma glicoproteína rica em hidratos de carbono, com massa molecular de 70.000 daltons. Assim, a molécula completa de IgA secretora que é encontrada nos fluidos orgânicos se compõe de dois ou quatro monômeros, uma molécula de cadeia J e uma molécula de componente secretor. Pequenas quantidades de IgA monomérica são também encontradas nas secreções externas e derivam do plasma por transporte passivo.

A IgA do compartimento **sérico** se origina das células B da medula óssea, do baço e dos gânglios linfáticos. É predominantemente monomérica e apenas 10 a 20% ocorre sob a forma de polímeros provenientes das superfícies mucosas.

Estudos sorológicos e estruturais identificaram duas **subclasses** de IgA, denominadas IgA₁ e IgA₂. A IgA sérica corresponde à IgA₁ na proporção de 80-90%, ao passo que a IgA₂ está presente em 40 a 60% da composição da IgA secretora. As células que sintetizam IgA₁ e IgA₂ também possuem distribuição tecidual característica. Na medula óssea cerca de 90% das células são IgA₁-positivas. Por outro lado, os tecidos mucosos e as glândulas contêm proporções variáveis de células IgA₁ e IgA₂, em geral com predominância das primeiras. No intestino grosso as células IgA₂ são mais numerosas que as IgA₁. Conforme a sua localização anatômica, os gânglios linfáticos contêm uma população mista de células produtoras de IgA monomérica ou polimérica e de células IgA₁ ou IgA₂-positivas.

Produção de NIgA por imunocomplexos

Quanto à **etiopatogenia** da doença de Berger, parece haver consenso na literatura no que concerne à hipótese de ela ser causada por mecanismo imunológico e mediada através dos **imunocomplexos depositados no mesângio**. Os argumentos citados a seguir se alinham em favor de tal proposição.

1. As exacerbações clínicas da doença frequentemente se manifestam algumas horas a alguns dias após o início de episódios infecciosos das vias aéreas superiores ou gastrintestinais.

2. A presença de depósitos granulosos no mesângio é consistente com uma das características patológicas básicas das doenças causadas por imunocomplexos. Depósitos similares foram encontrados por imunofluorescência e microscopia eletrônica na pele e no músculo de pacientes

com doença de Berger. Além disso, depósitos eletrodensos foram observados nas arteríolas renais extraglomerulares em 44% dos casos examinados, representando para os autores imunocomplexos depositados nessas áreas³². Recentemente Zidar e cols.⁹⁵ estudaram esses depósitos imunológicos vasculares renais extraglomerulares e concluíram que não contribuem significativamente para o desenvolvimento de lesões vasculares.

3. A concentração sérica de IgA está elevada em cerca de 50% dos pacientes (21% dos casos em nosso meio)^{61, 62}. Esta elevação se deve à presença de grande quantidade de polímeros de IgA no soro, parcialmente sob a forma de imunocomplexos.

4. A doença recidiva com freqüência em pacientes com NIgA que receberam rins transplantados de doadores relacionados ou não⁹. Por outro lado, quando rins com doença de Berger foram inadvertidamente transplantados em urêmicos de outras etiologias, os depósitos mesangiais desapareceram em pouco tempo⁹.

5. Com utilização de metodologia adequada, imunocomplexos circulantes têm sido detectados em proporção significativa de indivíduos com NIgA. Assim, Woodroffe e cols.⁹¹, por meio de radioimunoensaio de C1q em fase sólida, encontraram imunocomplexos circulantes no soro de 43,6% dos pacientes com NIgA. Valentijn e cols.⁸², com o método da inibição da fixação anti-IgA, constataram imunocomplexos no soro de 68% dos doentes. Tais complexos foram encontrados com maior freqüência nos casos que evidenciavam atividade clínica da doença.

6. Rifai e cols.⁶⁶ demonstraram que a administração de imunocomplexos de IgA, formados *in vitro* ou *in vivo* e administrados a camundongos, era capaz de determinar alterações histológicas e imunopatológicas renais semelhantes às da NIgA humana. Verificaram que a presença de IgA **polimérica** nos complexos era essencial para a sua deposição no tecido renal e produção de lesões histológicas, pois imunocomplexos de IgA monomérica eram incapazes de se depositar no rim. Emancipator e cols.²² estabeleceram outro modelo experimental para a doença humana, por meio de imunização oral prolongada de camundongos com antígeno protéico inerte, a gamaglobulina bovina, adicionada à água tomada. Plasmócitos produtores de IgA em número distintamente aumentado foram observados na lâmina própria intestinal, anticorpos do tipo IgA antigamaglobulina bovina estavam presentes no soro e depósitos imunológicos contendo IgA foram encontrados no mesângio glomerular dos animais imunizados. Jessen e cols.³⁵ administraram a camundongos o vírus Sendai, da parainfluenza de roedores, similar a vírus respiratórios humanos, obtendo

resposta vigorosa da IgA sérica e depósitos de IgA, IgG, IgM e o antígeno no mesângio glomerular. Apesar da ausência de depósitos de C3, os animais desenvolveram proteinúria e hematúria significantes. Endo e cols.²⁴ inocularam no peritônio de camundongos as bactérias gram-negativas *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* e *Klebsiella pneumoniae* fixadas pelo formol e precipitadas contendo componentes das paredes celulares desses germes. Observaram a formação de depósitos mesangiais de IgA e C3, mas muito raramente documentaram a ocorrência de proteinúria e hematúria²⁴.

Natureza e origem dos depósitos mesangiais de IgA

A relação temporal existente entre infecções agudas dos tratos respiratório e gastrointestinal e os episódios de exacerbação da NIgA, com desencadeamento de hematúria macroscópica, sugere que essas áreas mucosas sejam os sítios de estimulação imunológica. Assim sendo, seria de se esperar que a IgA encontrada no mesângio fosse **secretora** e constituída por mistura em partes aproximadamente equivalentes de IgA₁ e IgA₂. No entanto, os estudos efetuados comprovaram que a quase totalidade da IgA presente no mesângio corresponde à subclasse IgA₁, ao passo que diminutas quantidades de IgA₂ são evidenciadas em apenas alguns casos de NIgA. A IgA mesangial contém a cadeia J, confirmando a sua natureza **polimérica**. O componente secretor não foi identificado no mesângio, mas a IgA mesangial é capaz de fixar o componente secretor quando adicionado aos cortes de tecido renal.

Sabe-se que a IgA macromolecular está presente na circulação de pacientes com NIgA, devendo representar IgA polimérica isolada ou IgA polimérica fazendo parte de imunocomplexos⁴⁸. Pacientes com doença de Berger na vigência de infecções mostram aumentos da concentração sérica de IgA polimérica mais intensos e mais persistentes que os controles normais com infecções³⁷. Crianças com NIgA apresentam durante os episódios de hematúria macroscópica elevações da concentração sérica de IgA polimérica²⁵ e de imunocomplexos de IgA⁴⁸. Durante as recidivas de NIgA associadas a infecções do trato respiratório superior, os linfócitos B circulantes portadores de IgA são capazes de produzir quantidades maiores de IgA polimérica *in vitro*⁵¹.

Comprovou-se que os níveis elevados de IgA na circulação correspondem à IgA₁ monomérica³⁸, à IgA₁ polimérica⁸⁶ e aos imunocomplexos contendo IgA₁^{16, 85}. Essas observações, aliadas à quase exclusiva deposição de IgA₁ no mesângio, levaram às tentativas de estabelecer o local da produção exagerada de IgA: medula óssea ou mucosas?

O estudo dos plasmócitos em biópsia jejunal de pacientes com NIgA mostrou redução da porcentagem de células contendo IgA e a normalidade da proporção de plasmócitos contendo IgA₁³⁰. Esses dados não favorecem a produção aumentada de IgA₁ pela mucosa jejunal. Por outro lado, as tonsilas de pacientes com NIgA, analisadas após amigdalectomia, contêm mais IgA e células produtoras de IgA e de IgA polimérica e elevada proporção de células produtoras de IgA₁^{5, 6}. Assim, as amígdalas poderiam constituir local de origem da produção aumentada de IgA₁ na NIgA, embora indivíduos adultos muitas vezes desenvolvam a doença de Berger após a tonsilectomia⁸⁸. Recentemente, comprovou-se que as concentrações de IgA, IgA₁ e IgA₂ na saliva se encontram normais¹⁵. Além disso, as amígdalas devem ser consideradas como "encruzilhada" para linfócitos sistêmicos e das mucosas. Em conseqüência, esses resultados não são específicos para um componente linfóide em particular²³.

Recentemente, constatou-se que em culturas de medula óssea de pacientes com NIgA havia produção aumentada de IgA₁, tanto monomérica como polimérica⁸⁵. Pacientes com NIgA evidenciaram resposta imune maior do que os indivíduos normais à administração parenteral da vacina de influenza, limitada à subclasse IgA₁⁸³. Os pacientes com doença de Berger se mostraram hiper-respondentes exclusivamente para o isotipo IgA₁⁸³. A composição em cadeias leves de IgA₁ sérica revelou o aumento de cadeias *lambda*, o que sugere que o distúrbio de produção dessa subclasse está confinado ao compartimento da medula óssea¹².

O conjunto dos dados acima expostos permite concluir que um dos defeitos patogênicos básicos da NIgA consiste na **produção excessiva de IgA₁ pelos linfócitos da medula óssea**.

Alterações na imunorregulação

Distúrbio importante da **resposta imune**, possivelmente determinado por mecanismo **genético**, está presente na NIgA, acarretando alterações nas imunidades **humoral e celular**.

As **células B** do sangue periférico de muitos pacientes com NIgA evidenciam secreção espontânea anormal de IgA²³ e produção aumentada após estimulação mitogênica¹¹. Igualmente, proporções aumentadas de células B periféricas expressam IgA na superfície³⁷. As respostas específicas de anticorpos IgA no soro estão incrementadas para uma variedade de antígenos na NIgA. Já foi descrito o que sucede com a administração de vacina da influenza a pacientes com doença de Berger⁸³. A administração da vacina da poliomielite por via oral também acarreta resposta exagerada de anticorpos IgA no soro em pacientes e

nos seus familiares⁹⁰. As **células T** do sangue periférico são menos capazes de suprimir a secreção de IgA determinada por células B estimuladas por mitógenos que as células T de indivíduos normais⁷¹. Existe ainda nos pacientes com NIgA função exacerbada das células T, que incentiva a secreção de IgA *in vitro*, e o aumento da porcentagem de células T na circulação que expressam receptores na superfície para IgA¹⁹.

Foi descrita na doença de Berger uma relação aumentada de **células circulantes OKT4/OKT8**, conseqüente ao aumento dos linfócitos T auxiliares OKT4 e à redução dos linfócitos T supressores OKT8²⁵. Como a síntese de IgA é fortemente dependente das células T, é possível que as anormalidades acima descritas influenciem a ativação das células B produtoras de IgA nos pacientes com NIgA⁶⁹. As células T alfa do sangue humano periférico também evidenciaram atividade IgA auxiliar específica nessa doença⁶⁹. Sakai e cols.⁷⁰ propuseram uma subpopulação de células T com receptores para a porção Fc da IgA e com antígenos CD4 (**células T alfa 4**) como candidata a células T IgA **estimuladoras** específicas, capazes de converter células B produtoras de IgM em células B produtoras de IgA ("switch cells"). Essas células T alfa 4 poderiam ser responsáveis pela ativação policlonal das células B produtoras de IgA na NIgA⁷⁰. Layward e cols.¹¹ imunizaram 20 pacientes com NIgA com o toxóide tetânico e constataram que sete deles evidenciaram respostas indetectáveis de pelo menos uma das subclasses de anticorpos IgG antitoxóide tetânico. Todos os sete tiveram falta de IgG₁ e/ou IgG₄, e dois não sintetizaram a subclasse IgG₃. Para os autores, essas deficiências poderiam estar associadas a anormalidades das "switch cells" que desviam a produção de IgG para IgA. Recentemente, Schena e cols.⁷³ verificaram que as culturas de células mononucleares do sangue periférico de doentes com NIgA produziam espontaneamente quantidades aumentadas de interleucina-2 (IL-2). Além disso, havia expressão aumentada de receptores de IL-2 (IL-2R) na superfície dessas células mononucleares. A produção aumentada de IL-2 poderia ser responsável pela atividade exagerada das células T auxiliares na NIgA⁷³.

Tolerância das mucosas

Emancipator²³ atribui grande importância ao fenômeno de tolerância das mucosas ou tolerância oral na patogênese da NIgA. Nos indivíduos normais, a **tolerância das mucosas** faz com que, ante a apresentação de antígenos ambientais aos tratos respiratório e digestivo, o tecido linfóide das mucosas tenha forte tendência a gerar anticorpos IgA, com atenuação simultânea das respostas dos anticorpos IgG e IgM. A IgA constitui o

mecanismo ideal de defesa, existindo em alta concentração na interface entre o organismo e os materiais do mundo exterior. A IgA é má iniciadora da fixação do complemento e isso é vantajoso, pois, se o complemento fosse fixado, o epitélio das mucosas poderia ser lesado, a integridade da barreira epitelial quebrada e antígenos exteriores poderiam penetrar livremente no hospedeiro. Além disso, o recrutamento quimiotático de fagócitos à área de fixação do complemento desencadearia inflamação crônica.

Na NIgA a tolerância das mucosas estaria defeituosa e o tecido linfóide **hiper-reativo**²³ levaria a um tipo de resposta imune mista, com fabricação persistente de anticorpos IgA, IgG e IgM, sendo os dois últimos de natureza muito mais flo-gística. Em conseqüência, os complexos imunes que chegam ao mesângio seriam mais agressivos, promovendo a deposição de complemento.

Para Emancipator²³, o fracasso da tolerância das mucosas poderia explicar a patogênese da doença de Berger no subgrupo de pacientes que evolui com micro-hematúria e proteinúria persistente. O outro modo freqüente de apresentação da NIgA, hematúria macroscópica desencadeada por infecções, poderia ser explicado por grandes oscilações na produção de anticorpos, com hiperfunção das células T auxiliares durante os períodos de exposição ao antígeno e hiperfunção das células T supressoras durante os intervalos livres de antígeno²³.

Significado dos imunocomplexos circulantes de IgA

O significado da presença freqüente de **imunocomplexos circulantes** contendo IgA na doença de Berger constitui motivo para muita discussão. Em número menor de pacientes encontraram-se também níveis aumentados de imunocomplexos circulantes contendo IgG e/ou IgM, além da IgA. Na ausência de imunocomplexos circulantes de IgA, o que ocorre em cerca de um terço dos casos, torna-se necessário admitir que os depósitos mesangiais de IgA tenham se formado *in situ*, como advoga Couser¹¹. Ao invés de imunocomplexos, Berger⁸ sugeriu que uma IgA anormal poderia formar **agregados**, que se depositariam no mesângio, servindo como antígeno. Entretanto, não se evidenciaram anticorpos circulantes anti-IgA.

Czerkinsky e cols.¹⁶ demonstraram que os imunocomplexos circulantes de IgA continham exclusivamente a subclasse IgA₁ e que, nesses complexos, IgA₁ se encontrava associada à IgG. Nesses complexos mistos IgA₁-IgG foram incapazes de identificar a presença de IgA₂ ou IgM. Cerca de um terço dos pacientes com NIgA apresentam o **fator reumatóide IgA**, que é um auto-anticor-

po fazendo parte dos imunocomplexos mistos IgA-IgG. Esse fator reumatóide é uma IgA antiporção Fc (fragmento cristalino da molécula da imunoglobulina, após digestão por papaína) da molécula de IgG, restrita à classe IgA₁, contendo componentes poliméricos e monoméricos. Entretanto, Jones e cols.³⁶ e Sinico e cols.⁷⁶ não encontraram correlação entre nível de fator reumatóide IgA e manifestações clínicas da doença de Berger, o que não apoiaria a hipótese de que esse fator desempenha papel patogênico importante na NlGA.

Recentemente Jackson³⁴ reviu as características dos imunocomplexos nos pacientes com SIDA, os quais apresentam níveis séricos elevados de IgA, e encontrou semelhanças notáveis com a NlGA. Assim, 57% dos pacientes com SIDA evidenciavam concentrações elevadas de imunocomplexos circulantes de IgA, associada à IgG. Nesses complexos a IgA era exclusivamente da subclasse IgA₁. Verificou ainda que 26% dos doentes com SIDA tinham níveis séricos elevados de fator reumatóide IgA, também restrito à subclasse IgA₁. Apesar das semelhanças notáveis, chama a atenção a ausência de nefritogenicidade desses imunocomplexos na SIDA, os quais não se depositam no mesângio e não acarretam nefropatia, a não ser excepcionalmente, nos poucos relatos da literatura. Jackson³⁴ concluiu que os níveis elevados de imunocomplexos circulantes de IgA não são suficientes para justificar a deposição mesangial da IgA, levando às lesões renais da NlGA.

Remoção diminuída de IgA da circulação

Além da fabricação exagerada, outro mecanismo invocado na patogênese da NlGA é a **remoção defeituosa** de imunocomplexos e/ou de outros fatores imunológicos **circulantes**, facilitando conseqüentemente a sua deposição no mesângio. O **sistema mononuclear fagocitário** apresenta suas funções reduzidas na NlGA, o que poderia contribuir para o desenvolvimento das lesões renais^{43, 67}. A função dos receptores Fc dos macrófagos do baço se encontra bloqueada, correlacionando com a presença de maior quantidade de imunocomplexos de IgA circulantes^{4, 55}. Por outro lado, os receptores C3b dos macrófagos do fígado também se mostraram defeituosos na NlGA, podendo contribuir para o eventual círculo vicioso de menor remoção e maior deposição glomerular de imunocomplexos de IgA⁵⁵. Há ainda a possibilidade de deficiência do sistema eritrocitário de depuração de imunocomplexos circulantes⁸⁰. Em 1975, Miller & Nussenzweig⁵² demonstraram que a inserção do complemento na rede imunológica, após a ativação do complemento, é capaz de

solubilizar precipitados imunes. Os pacientes com NlGA evidenciam capacidade reduzida de solubilização de imunocomplexos mediada pelo complemento, apesar de nível normal do complemento e suas frações no soro⁷⁵. Essa solubilização diminuída se deve ao efeito inibidor da presença no soro de IgA polimérica e de fator reumatóide IgA⁷⁵.

Rifai e cols.⁶⁵ examinaram a depuração sanguínea e a retirada por órgãos de polímeros e macromoléculas purificadas de IgA em pacientes com NlGA e em indivíduos controles normais. Constataram que o fígado era o órgão principal mediando a remoção da IgA macromolecular, não tendo encontrado diferença na velocidade de depuração em pacientes e controles. Nenhuma remoção foi detectada pelos pulmões, rins e baço. Rifai e cols.⁶⁵ concluíram que os doentes com NlGA não sofrem de disfunção da depuração de IgA da circulação. Por outro lado, estudo recente utilizando agregados mistos de IgA e IgG comprovou depuração retardada nos pacientes com NlGA⁶⁸.

Com base nesses resultados contraditórios não se pode concluir que exista defeito de remoção de imunocomplexos circulantes de IgA nos pacientes com doença de Berger.

Fatores genéticos

Múltiplas evidências apontam para a existência de fatores hereditários que influenciam o risco de desenvolvimento de NlGA. Constituem argumentos favoráveis a incidência familiar da doença e a sua distribuição racial, poupando os negros e mostrando predileção por algumas populações orientais e de índios norte-americanos⁷⁸. Anormalidades na síntese de IgA também são descritas em familiares sadios de pacientes²⁰.

Vários trabalhos descreveram associações entre NlGA e antígenos HLA, como HLA-Bw35, HLA-B12, HLA-B37, HLA-DR4 e HLA-DR1. Entretanto, essas associações não foram confirmadas. Rambašek e cols.⁶³ não encontraram freqüências anormais de antígenos HLA-A, B e C e nem de DR e DQ, evidenciando nos doentes com NlGA que examinaram polimorfismo de C3, com freqüência aumentada de fenotipo C3FF. Constataram ainda freqüência elevada do gene Bff, de fator do complemento⁶³. Moore⁵⁴ descreveu associação de polimorfismos da região do gene DQ, concluindo que aparentemente genes múltiplos, do MHC e não-MHC, devem estar associados ao risco de desenvolver a doença de Berger. Admite-se que influências genéticas poderiam determinar as anormalidades funcionais dos linfócitos em pacientes com NlGA e também nos seus familiares de primeiro grau⁸⁹.

Mediadores das lesões

Nos rins transplantados em doentes com NIgA pode-se observar a recorrência dos depósitos mesangiais de IgA sem qualquer evidência histológica ou clínica de lesão renal¹⁰. Em amplo estudo de revisão de necropsias, Sinniah⁷⁷ encontrou 4% de rins com depósitos mesangiais de IgA na ausência de manifestações clínicas de nefropatia. Esses fatos documentam a baixa capacidade flogística da IgA. Levantou-se a possibilidade de a IgA desempenhar o seu papel patogênico unindo-se à **fibronectina**, componente abundante da matriz extracelular do mesângio³. A afinidade da IgA pela fibronectina serviria como meio de tornar o mesângio alvo de imunocomplexos³. Entretanto, recentemente van den Wall Bake e cols.⁸⁷ constataram que as interações entre colágeno e fibronectina mediadas pela IgA não eram específicas para NIgA e o seu papel patogênico seria questionável.

Dado o baixo potencial patogênico da IgA, torna-se necessário invocar a ação de **mediadores** para explicar as lesões renais da NIgA. Como o C3 constitui presença quase constante juntamente com a IgA no mesângio, atribui-se grande importância à **ativação do complemento** como o principal mediador na patogênese da NIgA. Além de C3, properdina, fator B e proteína reguladora S podem quase sempre ser identificados nos depósitos mesangiais, com a mesma distribuição da IgA, ao passo que os componentes C1q e C4 da via clássica estão presentes em apenas 12% das biopsias renais na NIgA²³. Esses dados são compatíveis com a ativação *in situ* da via alternada⁹³. É sabido que os agregados de IgA possuem a capacidade de ativar a via alternada. No entanto, foi aventada a possibilidade da via alternada do complemento ser ativada pela **IgG co-depositada** e não pela IgA macromolecular²¹. Miyazaki e cols.⁵³ encontraram o fator C4BP, uma proteína reguladora da via clássica, em 60% das biopsias renais de pacientes com NIgA. Esse dado sugere que a ativação da **via clássica** possa também ser freqüente na doença de Berger, talvez desencadeada pelas IgG ou IgM co-depositadas com a IgA no mesângio⁹³. O **complexo de ataque à membrana** C5b-9 também foi encontrado em todas as biopsias renais de doentes com NIgA, em vários trabalhos, com distribuição idêntica à IgA e ao C3^{31, 64}. O C5b-9 poderia atuar como ativador das lesões mesangiais através da liberação de agentes agressores, como radicais livres de oxigênio e peróxido de hidrogênio¹, além de levar as células mesangiais à produção de prostaglandina E e outras substâncias vasodilatadoras⁴⁹ e de interleucina-1, capaz de estimular a proliferação dessas células⁵⁰.

A concentração do complemento total e de seus componentes se acha normal ou pouco di-

minuída no soro dos doentes com NIgA. Apesar disso, existem evidências da **ativação do complemento na circulação** nessa doença. Vários estudos^{67, 79} identificaram a presença de C3d, fragmento ativo do C3, no plasma de pacientes com NIgA. Wyatt e cols.⁹¹ encontraram concentrações médias elevadas do neoantígeno iC3b-C3d no soro de doentes com NIgA, correlacionando com a intensidade das alterações histológicas nas respectivas biopsias renais.

Além do complemento, atuam como **mediadores** os neutrófilos e macrófagos que foram encontrados infiltrando os capilares glomerulares nas biopsias dos doentes com NIgA colhidas nos 30 dias que se seguem aos episódios de hematúria macroscópica¹¹. São também mencionados como mediadores a interleucina-1²³, interleucina-6⁵⁶, o fator de necrose tumoral alfa⁵⁶, o fator ativador de plaquetas⁷² e o tromboxano²⁷.

Pesquisa do antígeno

Já foi assinalado que não se sabe se a IgA depositada no mesângio corresponde a anticorpo ou simplesmente a agregados não-imunológicos. Na hipótese de a IgA representar anticorpo, a busca do(s) **antígeno(s)** causador(es) da doença de Berger tem dado origem a múltiplos trabalhos, sem que se tenha conseguido identificá-lo(s).

A correlação temporal entre processos infecciosos agudos das vias respiratórias ou gastrointestinais e as exacerbações da doença, com a ocorrência de hematúria macroscópica, têm levado à tentativa de incriminar antígenos **virais** ou **bacterianos**, como a *Escherichia coli*. Tomino e cols.⁸¹ relataram evidências da ação de vários tipos de vírus DNA ou RNA, como adenovírus, herpes simples, varicela-zóster e influenza em pacientes com NIgA. Gregory e cols.²⁹ descreveram o achado de antígenos de citomegalovírus no mesângio de 31 pacientes com NIgA, com a mesma distribuição da IgA. Esses resultados são passíveis de várias interpretações. Além disso, Kanahara e cols.³⁹, empregando a técnica da hibridização *in situ*, não encontraram evidências de que o citomegalovírus e o adenovírus DNA estejam implicados na patogênese da NIgA. Lai e cols.⁴² relataram a existência de forte associação entre NIgA e antigenemia positiva para HBs em áreas endêmicas. Iida e cols.³³, no seu estudo, não verificaram incidência maior de antigenemia de HBs nos pacientes com NIgA do que na população em geral e foram incapazes de demonstrar a presença de HBsAg nos glomérulos. Esses achados sugerem que HBsAg não desempenha papel patogênico na NIgA. André e cols.² encontraram títulos elevados de anticorpos anti-EBNA2 (antígeno associado ao núcleo do vírus de Epstein-Barr) em 44,4% dos pacientes com NIgA examinados e número au-

mentado de linfócitos periféricos infectados¹⁶, levantando a hipótese de que esse vírus poderia ser um dos agentes etiológicos ou co-fator da doença de Berger.

Em alguns pacientes com NlgA a atividade de **antígenos alimentares** tem sido invocada. Anticorpos contra antígenos alimentares têm sido detectados no soro desses doentes, como anticorpos anti-soroalbumina bovina, ovalbumina, lactoglobulina e gliadina⁵⁴. Alguns desses anticorpos também foram encontrados em imunocomplexos circulantes e diluídos de tecido renal²⁸. O glúten, e particularmente o seu componente gliadina, pode ser tóxico para a mucosa jejunal, acarretando o aumento da permeabilidade do intestino. Coppo e cols.¹³ ressaltam a importância das **lectinas** alimentares, que poderiam anular os mecanismos de tolerância intestinal e estimular a imunização sistêmica.

Recentemente van den Wall Bake e cols.⁸¹ diluíram a IgA mesangial do rim nefrectomizado de um paciente com NlgA e verificaram a inexistência de idiotipos específicos para a doença, concluindo que os depósitos mesangiais na NlgA são de natureza **policlonal**.

Permanece sem solução o problema do motivo pelo qual a IgA se deposita no mesângio, de fundamental importância para a compreensão da patogênese da doença de Berger⁸⁸.

EVOLUÇÃO, PROGNÓSTICO E TRATAMENTO

Vários estudos sobre a história natural da NlgA comprovaram que não se trata de nefropatia benigna e que parcela ponderável dos doentes evolui para insuficiência renal crônica, sendo que a velocidade de progressão varia muito de um caso para outro. Diante disso, tornou-se muito importante a identificação de **índices de prognóstico**, que permitam prever o sentido da evolução em cada caso individual.

Os seguintes parâmetros clínicos são considerados indicadores de **mau prognóstico**¹⁷:

- a) sexo masculino;
- b) idade acima de 35 anos ao se iniciar a doença;
- c) apresentação clínica de proteinúria-hematúria assintomáticas (episódios repetidos de hematúria macroscópica indicam melhor prognóstico);
- d) proteinúria superior a 2g/dia;
- e) presença de hipertensão arterial.

Entretanto, os melhores indicadores de prognóstico são fornecidos pela intensidade das **alterações histológicas** encontradas à biopsia renal. Os seguintes achados apontam para prognóstico **desfavorável**¹⁷:

- a) o principal índice é constituído pelo grau de fibrose intersticial e de atrofia tubular;

- b) esclerose glomerular;
- c) arteriosclerose;
- d) grande número de crescentes.

Não existe tratamento específico eficaz para a NlgA, capaz de determinar a sua cura. Dentre as drogas experimentadas, a indometacina, a fenitoína, a dapsona, o danazol e o ácido eicosapentaenóico não se mostraram benéficos.

Nos poucos casos publicados de pacientes com síndrome nefrótica e lesões mínimas ao exame histológico, o uso de corticosteróides pode ocasionar remissão completa, embora, algumas vezes, a evolução se faça com recidivas múltiplas. Pacientes com lesões histológicas leves e indicadores clínicos de prognóstico favoráveis não necessitam de tratamento medicamentoso. Quando as alterações histológicas são moderadas e/ou os indicadores clínicos de prognóstico desfavoráveis, recomenda-se o emprego de antiagregantes plaquetários a longo prazo: dipiridamol 300mg ao dia e aspirina 100mg ao dia. Woo e cols.⁹², em estudo progressivo controlado, administraram ciclofosfamida, dipiridamol e warfarina em dose baixa, a longo prazo, observando estabilidade da função renal em comparação com o grupo controle. Schena e cols.⁷¹ efetuaram a meta-análise de oito estudos randomizados e controlados de tratamento da NlgA, abrangendo 196 pacientes. Concluíram ser vantajoso o uso de corticosteróides e/ou drogas citotóxicas em pacientes com proteinúria maciça (acima de 3g/dia), com ou sem síndrome nefrótica, os quais apresentaram remissão total ou parcial da proteinúria em 66,7% dos casos e melhora da função renal. Por outro lado, os doentes com proteinúria moderada não se beneficiaram desses tratamentos. A hipertensão arterial deve ser sempre rigorosamente controlada com drogas anti-hipertensivas. Nos pacientes com lesões avançadas não há possibilidade de impedir a evolução para a insuficiência renal. Nesses casos as medidas terapêuticas são sintomáticas, com dieta pobre em proteínas e restrição adequada da atividade física.

O estudo da história natural da NlgA mostra que a sua evolução desfavorável, na maioria dos casos, se faz de forma lenta e progressiva no sentido da insuficiência renal crônica. A sobrevivência renal ao fim de 10 anos de evolução é avaliada em cerca de 90% e a de 20 anos, em 75 a 80%. Os episódios de hematúria macroscópica tendem a se tornar progressivamente mais espaçados com o correr dos anos, ao passo que a hematúria microscópica e a proteinúria diminuem e podem mesmo desaparecer. Entretanto, não há registro na literatura de ocorrência **espontânea** do desaparecimento dos depósitos de IgA à imunofluorescência, com cura das lesões histológicas, mesmo nos casos em que se verificou remissão completa prolongada⁸⁸.

A NIgA recidiva em cerca de 50% dos rins transplantados¹⁰, mas essa recorrência não constitui contra-indicação para o transplante, pois as manifestações clínicas correspondentes são em geral muito benignas, consistindo em proteinúria moderada e hematúria microscópica, sem perda de função renal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADLER, S.; BAKER, P.J.; JOHNSON, R.J.; OCHI, R.F.; PRITZL, P. & COUSER, W.G. – Complement membrane attack complex stimulates production of reactive oxygen metabolites by cultured rat mesangial cells. *J. Clin. Invest.*, **77**:762-767, 1986.
- ANDRÉ, P.M.; Le POGAMP, P.; GRIFFAIS, R.; CHEVET, D. & RAMÉE, M.P. – Is Epstein-Barr virus involved in primary IgA nephropathy? *Nephron*, **54**:185-186, 1990.
- BALLARDIÉ, F.W.; BRENCHLEY, P.E.C.; WILLIAMS, S. & O'DONOGHUE, D.J. – Autoimmunity in IgA nephropathy. *Lancet*, **2**:588-592, 1988.
- BANNISTER, K.M.; HAY, J.; CLARKSON, A.R. & WOODROFFE, A.J. – Fc-specific reticulo-endothelial clearance in systemic lupus erythematosus and glomerulonephritis. *Am. J. Kidney Dis.*, **3**:287-292, 1984.
- BÈNÉ, M.C.; FAURE, G.; HURAUULT de LIGNY, B.; KESSLER, M. & DUHEILLE, J. – Quantitative immunohistomorphometry of the tonsillar plasma cells. Evidences on inversion of the immunoglobulin A versus immunoglobulin G secreting cell balance. *J. Clin. Invest.*, **71**:1342-1347, 1983.
- BÈNÉ, M.C.; HURAUULT de LIGNY, B.; KESSLER, M. & FAURE, G.C. – Confirmation of tonsillar anomalies in IgA nephropathy: a multicenter study. *Nephron*, **58**:425-428, 1991.
- BERGER, J. & HINGLAIS, N. – Les dépôts intercapillaires d'IgA-IgG. *J. Urol. Néphrol.*, **74**:694-695, 1968.
- BERGER, J. – Idiopathic mesangial mesangial deposition of IgA. In: Hamburger, J.; Crosnier, J. & Grünfeld, J.P. (eds.). *Nephrology*. New York, Wiley Flammarion, 1979, p. 535-541.
- BERGER, J. – IgA mesangial nephropaty 1968-1983. *Contrib. Nephrol.*, **40**:4-6, 1984.
- BERGER, J. – Recurrence of IgA nephropathy in renal allografts. *Am. J. Kidney Dis.*, **12**:371-372, 1988.
- CAGNOLI, L.; BELTRANDI, E.; PASQUALI, S.; BIAGI, R.; CASADEI-MALDINI, M.; ROSSI, L. & ZUCHELLI, P. – B and T cell abnormalities in patients with primary IgA nephropathy. *Kidney Int.*, **28**:646-651, 1985.
- CHEN, N.; NUSBAUM, P.; HALBWACHS-MECARELLI, L. & LESAVRE, P. – Light-chain composition of serum IgA₁ and in vitro IgA₁ production in IgA nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **6**:846-850, 1991.
- COPPO, R.; AMORE, A. & ROCCATELLO, D. – Dietary antigens and primary immunoglobulin A nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **2**(Suppl. 2):S173-S180, 1992.
- COUSER, W.G. – Mechanisms of glomerular injury in immune-complex disease. *Kidney Int.*, **28**:569-583, 1985.
- CRUZ, H.M.M.; PENNA, D.O.; SALDANHA, L.B.; CRUZ, J.; LUIZ, P. & MARCONDES, M. – Estudo histopatológico das glomerulopatias primárias: análise retrospectiva de 197 biopsias renais (1985-1987). *Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo*, **44**:94-99, 1989.
- CZERKINSKY, C.; KOOPMAN, W.J.; JACKSON, S.; COLLINS, J.E.; CRAGO, S.S.; SCHROHENLOHER, R.E.; JULIAN, B.A.; GALLA, J.H. & MESTECKY, J. – Circulating immune complexes and immunoglobulin A rheumatoid factor in patients with mesangial immunoglobulin A nephropathies. *J. Clin. Invest.*, **77**:931-938, 1986.
- D'AMICO, G. – Influence of clinical and histological features on actuarial renal survival in adult patients with idiopathic IgA nephropathy, membranous nephropathy and membranoproliferative glomerulonephritis: survey of the recent literature. *Am. J. Kidney Dis.*, **20**:315-323, 1992.
- DAVIN, J.C.; FOIDART, J.B. & MAHIEU, P.R. – Relation between biological IgA abnormalities and mesangial IgA deposits in isolated hematuria in childhood. *Clin. Nephrol.*, **28**:73-80, 1987.
- EGIDO, J.; GARCIA-HOYO, R.; LOZANO, L.; GONZÁLEZ-CABRERO, J.; de NICOLAS, R. & HERNANDO, L. – Immunological studies in familial and sporadic IgA nephropathy. *Semin. Nephrol.*, **7**:311-314, 1987.
- EGIDO, J.; JULIAN, B.A. & WYATT, R.J. – Genetic factors in primary IgA nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **2**:134-142, 1987.
- EMANCIPATOR, S.N. & LAMM, M.E. – IgA nephropathy: pathogenesis of the most common form of glomerulonephritis. *Lab. Invest.*, **60**:168-183, 1989.
- EMANCIPATOR, S.N.; GALLO, G.R. & LAMM, M.E. – Experimental IgA nephropathy induced by oral immunization. *J. Exp. Med.*, **157**:572-582, 1983.
- EMANCIPATOR, S.N. – Immunoregulatory factors in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Kidney Int.*, **38**:1216-1229, 1990.
- ENDO, Y.; KANBAYASHI, H. & HARA, M. – Experimental immunoglobulin A nephropathy induced by gram-negative bacteria. *Nephron*, **65**:196-205, 1993.
- FEEHALY, J.; BEATTIE, T.J.; BRENCHLEY, P.E.C.; COUPES, B.M.; MALLICK, N.P. & POSTLETHWAITE, R.J. – Sequential study of the IgA system in relapsing IgA nephropathy. *Kidney Int.*, **30**:924-931, 1986.
- FLEURY, D.; MOUGENOT, B.; LEMAITRE, V.; GOBERT, P. & VANHILLE, Ph. – *Clinicopathological Study of IgA Glomerulonephritis with Alcoholic Cirrhosis*. XII International Congress of Nephrology, Jerusalem, 1993, p. 42 (Abstract).
- GESUALDO, L.; EMANCIPATOR, S.N.; KESSELHEIM, C. & LAMM, M.E. – Glomerular hemodynamics and eicosanoid synthesis in a rat model of IgA nephropathy. *Kidney Int.*, **42**:106-114, 1992.
- GONZÁLEZ-CABRERO, J.; EGIDO, J.; MAMPASO, F.; RIVAS, M.C. & HERNANDO, L. – Characterization of circulating idiotypes containing immune-complexes and their presence in glomerular mesangium in patients with IgA nephropathy. *Clin. Exp. Immunol.*, **76**:204-209, 1989.
- GREGORY, M.C.; HAMMOND, M.E. & BREWER, E.D. – Renal deposition of cytomegalovirus antigen in immunoglobulin A nephropathy. *Lancet*, **1**:11-15, 1988.
- HENÉ, N.J.; SCHUURMAN, H.J. & KATER, L. – Immunoglobulin A subclass containing plasma cells in the jejunum in primary IgA nephropathy and in Henoch-Schönlein purpura. *Nephron*, **48**:4-7, 1988.
- HINGLAIS, N.; KAZATCHKINE, M.D.; BHAKDI, S.; APPAY, M.D.; MANDET, C.; GROSSETETE, J. & BARIETY, J. – Immunohistochemical study of the C5b-9 complex of complement in human kidneys. *Kidney Int.*, **30**:399-410, 1986.
- HULETTE, C. & CARSTENS, P.H.B. – Electron-dense deposits in extraglomerular vascular structures in IgA nephropathy. A retrospective study. *Nephron*, **39**:179-183, 1985.
- IIDA, H.; IZUMINO, K.; ASAKA, M.; FUJITA, M.; TAKATA, M. & SASAYAMA, S. – IgA nephropathy and hepatitis B virus. IgA nephropathy unrelated to hepatitis B surface antigenemia. *Nephron*, **54**:18-20, 1990.
- JACKSON, S. – Immunoglobulin-antiimmunoglobulin interactions and immune complexes in IgA nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.*, **12**:425-429, 1988.
- JESSEN, R.H.; EMANCIPATOR, S.N.; JACOBS, G.H. & NEDRUD, J.D. – Experimental IgA-IgG nephropathy induced by a viral respiratory pathogen. Dependence on antigen form and immune status. *Lab. Invest.*, **67**:379-386, 1992.
- JONES, C.L.; POWELL, H.L.; KINCAID-SMITH, P. & ROBERTON, D.M. – IgA rheumatoid factor in IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. *Kidney Int.*, **33**:134, 1988 (Abstract).
- JONES, C.L.; POWELL, H.; KINCAID-SMITH, P. & ROBERTON, D.M. – Polymeric IgA and immune complex concen-

- trations in IgA-related renal disease. *Kidney Int.*, **38**:323-331, 1990.
38. JONES, C.; MERMELSTEIN, N.; KINCAID-SMITH, P.; POWELL, H. & ROBERTSON, D.M. – Quantitation of human serum polymeric IgA, IgA₁ and IgA₂ immunoglobulin by enzyme immunoassay. *Clin. Exp. Immunol.*, **72**:344-349, 1988.
 39. KANAHARA, K.; TANIGUCHI, Y.; YORIOKA, N. & YAMAKIDI, M. – In situ hybridization analysis of cytomegalovirus and adenovirus DNA in immunoglobulin A nephropathy. *Nephron*, **62**:166-168, 1992.
 40. KARMOCHKINE, M.; PIETTE, A.M. & CHAPMAN, A. – Les glomérulopathies des cirrhoses du foie. *Presse Méd.*, **18**:876-879, 1989.
 41. KINCAID-SMITH, P.; NICHOLLS, K. & BIRCHALL, J. – Polymorphs infiltrate glomeruli in mesangial IgA glomerulonephritis. *Kidney Int.*, **36**:1108-1111, 1989.
 42. LAI, K.N.; LAI, F.M. & TAM, J.S. – Comparison of polyclonal and monoclonal antibodies in determination of glomerular deposits of hepatitis B virus antigens in hepatitis B virus-associated glomerulonephritides. *Am. J. Clin. Pathol.*, **92**:159-165, 1989.
 43. LAWRENCE, S.; PUSSELL, B.A. & CHARLESWORTH, J.A. – Mesangial IgA nephropathy: detection of defective reticulo-phagocytic function in vivo. *Clin. Nephrol.*, **19**:280-283, 1983.
 44. LAYWARD, L.; ALLEN, A.C.; HATTERSLEY, J.M. & FEEHALLY, J. – Deficiency of IgG subclass antibody response to tetanus toxoid associated with high serum IgA levels in IgA nephropathy. *Clin. Nephrol.*, **40**:131-136, 1993.
 45. LAYWARD, L.; ALLEN, A.C.; HATTERSLEY, J.M.; HARPER, S.J. & FEEHALLY, J. – Elevation of IgA in IgA nephropathy is localized in the serum and not saliva and is restricted to the IgA₁ subclass. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **8**:25-28, 1993.
 46. Le POGAMP, P.; ANDRÉ, P.; RIVALAN, J. & RAMÉE, M.P. – *Epstein-Barr Virus Lymphocyte Infection and IgA Nephropathy*: XII International Congress of Nephrology, Jerusalem, 1993, p. 40 (Abstract).
 47. LEVY, M. & BERGER, J. – Worldwide perspective of IgA nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.*, **12**:340-347, 1988.
 48. LOPEZ-TRASCASA, M.; EGIDO, J. & HERNANDO, L. – IgA glomerulonephritis (Berger's disease): evidence of high serum levels of polymeric IgA. *Clin. Exp. Immunol.*, **42**:247-254, 1980.
 49. LOVETT, D.H.; HAENSCH, G.M.; GOPPELT, M.; RESCH, K. & GEMSA, D. – Activation of glomerular mesangial cells by the terminal membrane attack complex of complement. *J. Immunol.*, **138**:2473-2480, 1987.
 50. LOVETT, D.H.; SZAMEL, M.; RYAN, J.L.; STERZEL, R.B.; GEMSA, D. & RESCH, K. – Interleukin 1 and the glomerular mesangium. I. Purification and characterization of a mesangial cell-derived growth factor. *J. Immunol.*, **136**:3700-3705, 1986.
 51. LOZANO, L.; GARCIA HOYO, R. & EGIDO, J. – IgA nephropathy: association of a history of macroscopic hematuric episodes with increased production of polymeric IgA. *Nephron*, **45**:98-103, 1987.
 52. MILLER, G.W. & NUSSENZWEIG, V. – A new complement function: solubilization of antigen-antibody aggregates. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **72**:418-422, 1975.
 53. MIYAZAKI, R.; KURODA, M.; AKIYAMA, T.; OTANI, I.; TOFUKU, Y. & TAKEDA, R. – Glomerular deposition and serum levels of complement control proteins in patients with IgA nephropathy. *Clin. Nephrol.*, **21**:335-340, 1984.
 54. MOORE, R. – MHC gene polymorphism in primary IgA nephropathy. *Kidney Int.*, **43**(Suppl. 39):S9-S12, 1993.
 - 54a. NAGY, J.; SCOTT, H. & BRANDTZAEG, P. – Antibodies to dietary antigens in IgA nephropathy. *Clin. Nephrol.*, **29**:275-279, 1988.
 55. NICHOLLS, K. & KINCAID-SMITH, P. – Defective in vivo Fc and C3b-receptor function in IgA nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.*, **4**:128-134, 1984.
 56. NISHIYAMA, J.; YOSHIZAWA, N.; KUBOTA, T.; OSHIKAWA, Y.; AKASHI, Y.; SHIMIZU, J.; NAKABAYASHI, I.; TAZAWA, K.; MARUI, T. & NIWA, H. – *Involvement of Inflammatory Cytokines in IgA Nephropathy*. XII International Congress of Nephrology, Jerusalem, 1993, p. 39 (Abstract).
 57. NOMOTO, Y.; SAKAI, H. & ARIMORI, S. – Increase in IgA bearing lymphocytes in peripheral blood from patients with IgA nephropathy. *Am. J. Clin. Pathol.*, **71**:158-160, 1979.
 58. NUSSENZWEIG, I. – Nefropatia mesangial primária da IgA (doença de Berger): clínica e patologia. *Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo*, **43**:250-254, 1988.
 59. NUSSENZWEIG, I. – Nefropatia mesangial primária da IgA (doença de Berger): conceito, diagnóstico diferencial e distribuição geográfica. *J. Bras. Nefrol.*, **12**:45-46, 1990.
 60. NUSSENZWEIG, I. – Nefropatia mesangial primária da IgA (doença de Berger): etiopatogenia. *Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo*, **45**:135-141, 1990.
 61. NUSSENZWEIG, I.; SALDANHA, L.B. & MARCONDES, M. – Nefropatia mesangial primária da IgA (doença de Berger): estudo clínico-patológico. *Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo*, **44**:7-20, 1989.
 62. NUSSENZWEIG, I.; SALDANHA, L.B. & MARCONDES, M. – Primary mesangial IgA nephropathy in São Paulo, Brazil. *Nephron*, **52**:198-199, 1989.
 63. RAMBAUSEK, M.H.; WALDHERR, R. & RITZ, E. – Immunogenetic findings in glomerulonephritis. *Kidney Int.*, **43**(Suppl. 39):S3-S8, 1993.
 64. RAUTERBERG, E.W.; LIEBERKNECHT, H.M.; WINGEN, A.M. & RITZ, E. – Complement membrane attack (MAC) in idiopathic IgA glomerulonephritis. *Kidney Int.*, **31**:820-829, 1987.
 65. RIFAI, A.; SCHENA, F.P.; MONTINARO, V.; MELE, M.; D'ADDABBO, A.; NITTI, L. & PEZZULLO, J.C. – Clearance kinetics and fate of macromolecular IgA in patients with IgA nephropathy. *Lab. Invest.*, **61**:381-388, 1989.
 66. RIFAI, A.; SMALL JR., P.A.; TEAGUE, P.O. & AYOUB, E.M. – Experimental IgA nephropathy. *J. Exp. Med.*, **150**:1161-1173, 1979.
 67. ROCCATELLO, D.; COPPO, R. & PICCOLI, G. – Monocyte-macrophage system function in primary IgA nephropathy. *Contrib. Nephrol.*, **40**:130-136, 1984.
 68. ROCCATELLO, D.; PICCIOTTO, G.; ROPOLO, R.; COPPO, R.; QUATTROCCHIO, G.; CACACE, G.; MOLINO, A.; AMOROSO, A.; BACCEGA, M.; ISIDORO, C.; CARDOSI, R.; SENNA, L.M. & PICCOLI, G. – Kinetics and fate of IgA-IgG aggregates as a model of naturally occurring immune complexes in IgA nephropathy. *Lab. Invest.*, **66**:86-95, 1992.
 69. SAKAI, H. – Cellular immunoregulatory aspects of IgA nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.*, **12**:430-432, 1988.
 70. SAKAI, H.; MIYAZAKI, M.; ENDOH, M. & NOMOTO, Y. – Increase of specific switch T cells in patients with IgA nephropathy. *Clin. Exp. Immunol.*, **78**:378-382, 1989.
 71. SAKAI, H.; NOMOTO, Y. & ARIMORI, S. – Decrease of IgA specific suppressor T-cell activity in patients with IgA nephropathy. *Clin. Exp. Immunol.*, **38**:243-248, 1979.
 72. SCHENA, F.P.; GESUALDO, L. & MONTINARO, V. – Immunopathological aspects of immunoglobulin A nephropathy and other mesangial proliferative glomerulonephritides. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **2**(Suppl. 2):S167-S172, 1992.
 73. SCHENA, F.P.; MASTROLITTI, 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.
 74. SCHENA, F.P.; MONTENEGRO, M. & SCIVITTARO, V. – Meta-analysis of randomised controlled trials in patients with primary IgA nephropathy (Berger's disease). *Nephrol. Dial. Transplant.*, **5**(Suppl. 1):47-52, 1990.
 75. SCHENA, F.P.; PASTORE, A. & MONTINARO, V. – The role of polymeric IgA in complement-mediated solubilization of IgG and IgA immune complexes. *Am. J. Kidney Dis.*, **12**:433-436, 1988.
 76. SINICO, R.A.; FORNASIERI, A.; PATERNA, L.; MALDIFASSI, P.; BENUZZI, S.; CIVARDI, R. & D'AMICO, G. – Studies on IgA antiglobulins in IgA nephropathy. *Semin. Nephrol.*, **7**:325-328, 1987.

77. SINNIAH, R. – Occurrence of mesangial IgA and IgM deposits in a control necropsy population. *J. Clin. Patbol.*, **36**:276-279, 1983.
78. SMITH, S.M. & TUNG, K.S. – Incidence of IgA related nephritides in American Indians in New Mexico. *Hum. Patbol.*, **16**:181-184, 1985.
79. SOLLING, J. – Circulating immune complexes and complement breakdown product C3d in glomerulonephritis and kidney transplantation. *Acta Patbol. Microbiol. Immunol. Scand.*, **92**:213-220, 1984.
80. TAO, K.; NICHOLLS, K.; ROCKMAN, S. & KINCAID-SMITH, P. – Expression of complement 3 receptors (CR1 and CR3) on neutrophils and erythrocytes in patients with IgA nephropathy. *Clin. Nephrol.*, **32**:203-208, 1989.
81. TOMINO, Y.; SAKAI, H.; HASHIMOTO, K. & TANAKA, S. – Antigenic heterogeneity in patients with IgA nephropathy. *Semin. Nephrol.*, **7**:294-296, 1987.
82. VALENTIJN, R.M.; KAUFFMANN, R.H.; de la RIVIÈRE, G.B.; DAHA, M.R. & van ES, L.A. – Presence of circulating macromolecular IgA in patients with hematuria due to primary IgA nephropathy. *Am. J. Med.*, **74**:375-381, 1983.
83. van den WALL BAKE, A.W.L.; BEYER, W.E.P.; EVER-SCHOUTEN, J.H.; HERMANS, J.; DAHA, M.R.; MASUREL, N. & van ES, L.A. – Humoral immune response to influenza vaccination in patients with primary immunoglobulin A nephropathy. An analysis of isotype distribution and size of the influenza specific antibodies. *J. Clin. Invest.*, **84**:1070-1075, 1989.
84. van den WALL BAKE, A.W.L.; BRUJN, J.A.; ACCAVITTI, M.A.; CROWLEY-NOWIC, P.A.; SCHROHENLOHER, R.A.; JULIAN, B.A.; JACKSON, S.; KUBAGAWA, H.; COOPER, M.D.; DAHA, M.R. & MESTECKY, J. – Shared idiotypes in mesangial deposits in IgA nephropathy are not disease-specific. *Kidney Int.*, **44**:65-74, 1993.
85. van den WALL BAKE, A.W.L.; DAHA, M.R.; HAAIJMAN, J.J.; RADL, J.; van der ARK, A. & van ES, L.A. – Elevated production of polymeric and monomeric IgA₁ by the bone marrow in IgA nephropathy. *Kidney Int.*, **35**:1400-1404, 1989.
86. van den WALL BAKE, A.W.L.; DAHA, M.R.; van der ARK, A.; HIEMSTRA, P.S.; RADL, J. & van ES, L.A. – Serum levels and in vitro production of IgA subclasses in patients with primary IgA nephropathy. *Clin. Exp. Immunol.*, **74**:115-120, 1988.
87. van den WALL BAKE, A.W.L.; KIRK, K.A.; GAY, R.E.; SWITALSKI, L.M.; JULIAN, B.A.; JACKSON, S.; GAY, S. & MESTECKY, J. – Binding of serum immunoglobulins to collagen in IgA nephropathy and HIV infection. *Kidney Int.*, **42**:374-382, 1992.
88. van ES, L.A. – Pathogenesis of IgA nephropathy. *Kidney Int.*, **41**:1720-1729, 1992.
89. WALDO, F.B.; BEISCHEL, L. & WEST, C.D. – IgA synthesis by lymphocytes from patients with IgA nephropathy and their relatives. *Kidney Int.*, **29**:1229-1233, 1986.
90. WALDO, F.B. & COCHRAN, A.M. – Systemic immune response to oral polio immunization in patients with IgA nephropathy. *J. Clin. Lab. Immunol.*, **28**:109-114, 1989.
91. WOODROFFE, A.J.; GORMLY, A.A.; MCKENZIE, P.E.; WOOTON, A.M.; THOMPSON, A.J.; SEYMOUR, A.E. & CLARKSON, A.R. – Immunologic studies in IgA nephropathy. *Kidney Int.*, **18**:366-374, 1980.
92. WOO, K.T.; LEE, G.S.L.; LAU, Y.K.; CHIANG, G.S.C. & LIM, C.H. – Effects of triple therapy in IgA nephritis: a follow-up study 5 years later. *Clin. Nephrol.*, **36**:60-66, 1991.
93. WYATT, R.J. & JULIAN, B.A. – Activation of complement in IgA nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.*, **12**:437-442, 1988.
94. WYATT, R.J.; KANAYAMA, Y.; JULIAN, B.A.; NEGORO, N.; SUGIMOTO, S.; HUDSON, E.C. & CURD, J.G. – Complement activation in IgA nephropathy. *Kidney Int.*, **31**:1019-1023, 1987.
95. ZIDAR, N.; FERLUGA, D.; VOLAVSEK, M.; VIZJAK, A.; LUZAR, S. & KVEDER, R. – Renal extraglomerular vascular immune deposits in IgA glomerulonephritis. *Kidney Int.*, **42**:1444-1449, 1992.

NOTA: CRUZ, H.M.M. e cols. (no prelo) reviram as biopsias renais das glomerulopatias primárias no Hospital das Clínicas da FMUSP, correspondentes ao quadriênio 1990-1993, num total de 207 biopsias e encontraram para a NIgA a incidência de 10,1%.

10

GLOMERULONEFRITES CRESCÊNTICAS: AS VASCULITES DA MICROCIRCULAÇÃO RENAL

José Hermógenes Rocco Suassuna

Maria Lúcia Ribeiro Caldas

Thales Roberto S. Silva



INTRODUÇÃO

A glomerulonefrite crescêntica (GNCR) permanece um capítulo fascinante dentro da nefrologia clínica. Isto se deve não apenas à agressividade do quadro renal como também às peculiaridades de sua apresentação clínica, aos problemas diagnósticos e à complexidade de seu tratamento. De início, na fase de apresentação, a identificação pode ser dificultada pelo quadro pouco específico que mais se assemelha a um quadro gripal. É freqüente que a doença passe despercebida ao médico assistente até o momento, quando então pode ser tarde demais, em que se instala a disfunção renal grave ou rapidamente progressiva^{2,39}. Nesta fase da doença, a amplitude do diagnóstico diferencial (Quadro 10.1) exige considerável perícia diagnóstica e, ao mesmo tempo, contribui para retardar o diagnóstico etiológico definitivo. Apesar disso, a presteza diagnóstica é imperativa para impedir a dependência dialítica ou a morte do paciente. Por fim, o tratamento, que muitas vezes tem que ser iniciado ainda sem a devida confirmação diagnóstica, baseia-se em esquemas de imunossupressão onde a morbidade da doença freqüentemente se confunde com a morbidade da terapia.

As GNCR são tradicionalmente estudadas como uma categoria particular dentre as diversas expressões clínico-patológicas das glomerulopatias. O propósito desta revisão é apresentar uma visão que considera um número substancial destes pacientes como portadores de uma vasculite renal. Como discutido ao longo do texto, dentro desta conceituação, o capilar glomerular é consi-

Quadro 10.1 – Diagnóstico diferencial das glomerulonefrites rapidamente progressivas.

Vasculites
Glomerulonefrites primárias com componente inflamatório grave
Nefrite intersticial aguda
Necrose tubular aguda
Nefropatia da esclerose sistêmica progressiva
Hipertensão arterial maligna
Síndrome hemolítica urêmica/púrpura trombocitopênica trombótica
Doença ateroembólica (embolização por colesterol)
Infarto renal
Trombose de veia renal

derado apenas um vaso sanguíneo especializado. Assim, a GNCR seria tão-somente uma manifestação renal – às vezes a única – do processo vasculítico.

DEFINIÇÕES

Conforme sugerido inicialmente por Cameron⁴⁴, o modelo ideal de sistematização das doenças glomerulares deveria empregar definições e classificações baseadas apenas em aspectos etiopatogênicos. Infelizmente, e apesar de decorridos 20 anos desde a sugestão original, isto ainda é raramente possível. Entretanto, definições e classificações são necessárias para orientação diagnóstica, para investigação da etiologia, para definição do prognóstico e para seleção da terapia mais apropriada. Os sistemas em uso corrente empregam definições que operam não apenas em nível etiopatogênico, mas tam-

bém em outros "níveis de diagnóstico" mais facilmente observáveis, como o morfológico, o clínico e o dos mediadores da lesão. Infelizmente, existe tendência a se misturar diferentes níveis diagnósticos de forma indiscriminada⁸⁵, levando à coexistência de termos de diferentes "níveis" – o que muitas vezes confunde mais do que ajuda a compreender.

A evolução da nomenclatura e das propostas de classificação tanto das GNCR como das vasculites são exemplos típicos desta problemática. Uma melhor compreensão deste grupo de doenças parece ter sido prejudicada pela plethora de nomes não exatamente equivalentes (Quadro 10.2) e principalmente por imprecisões de critérios e de categorias diagnósticas.

Para esta revisão optamos por definições relativamente amplas. As vasculites são definidas como qualquer processo patológico com inflamação e lesão dos vasos sanguíneos⁸⁶. A necrose é um achado freqüente mas não essencial para o diagnóstico. Excluem-se causas físicas (por exemplo radiação) ou hemodinâmicas (por exemplo hipertensão arterial maligna) que possam resultar em necrose vascular mas normalmente não apresentam um componente inflamatório. Embora o envolvimento da parede vascular por infecções seja excluído, as vasculites podem se instalar, possivelmente por conta de fenômenos imunológicos secundários, em pacientes com doenças infecciosas de etiologias diversas^{87, 88}.

A definição de GNCR, por outro lado, inclui qualquer doença que possa cursar à histopatologia com extensa formação de crescentes glomerulares, na presença de inflamação glomerular. Embora a glomerulonefrite necrosante seja um achado concomitante comum, sua presença não é essencial para o diagnóstico. De modo semelhante às vasculites, excluem-se as lesões onde a formação de crescentes ocorre por lesão sem componente inflamatório como radiação ou fatores hemodinâmicos. Como a maioria dos pacientes apresenta deterioração rápida da função renal, ao longo da discussão subentende-se glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP) como o equivalente clínico da GNCR. É importante res-

Quadro 10.2 – Sinonímia na nomenclatura das glomerulonefrites crescênticas.

Glomerulonefrite crescêntica
Glomerulonefrite rapidamente progressiva
Glomerulonefrite subaguda
Glomerulonefrite extracapilar
Glomerulonefrite necrosante aguda
Glomerulonefrite necrosante focal
Poliarterite microscópica
Glomerulonefrite trombonecrótica
Glomerulonefrite anúrica
Glomerulonefrite oligúrica aguda

saltar que ao invés de uma única entidade, novamente como no caso das vasculites, a definição de GNCR é sindrômica. O mesmo aspecto pode resultar de muitas etiologias diferentes.

Todos os critérios adotados devem ser revestidos de considerável elasticidade. Não só os crescentes podem ser raros e pequenos em casos biopsiados precocemente no curso da doença, como também a evolução clínica pode ser suficientemente lenta para não justificar o título de rapidamente progressiva^{12, 100}.

PRIMEIRAS DESCRIÇÕES DA GLOMERULONEFRITE CRESCÊNICA

A primeira reprodução gráfica da lesão que veio a ser reconhecida como um crescente glomerular data de 1879¹¹². Entretanto, coube a Volhard & Fahr, ao criarem a primeira classificação da "doença de Bright", a primazia de descrever a GNCR em detalhe, ao considerá-la uma entidade distinta⁷⁵. Neste esquema a "forma extracapilar", ilustrada no trabalho original através de um bem delineado crescente celular, foi, em publicação posterior¹¹³, caracterizada por evoluir de forma "subaguda" com deterioração clínica e morte por uremia em poucas semanas.

Na classificação de Ellis⁵⁰ as glomerulonefrites foram divididas em dois tipos principais. Dentro do grupo das glomerulonefrites de instalação clínica aguda (tipo D), o item "glomerulonefrite rapidamente progressiva" foi criado para descrever a doença caracterizada à doença pela presença de crescentes, onde a insuficiência renal se desenvolvia de modo abrupto e resultava, em poucas semanas, na morte do paciente. À época acreditava-se que a maioria destes pacientes era portadora de glomerulonefrite pós-estreptocócica, uma crença que persistiu por muitos anos e só se alterou de fato com o refinamento das técnicas aplicadas no diagnóstico das doenças renais na década de 60.

Entretanto, ainda em 1948, Davson e cols. assinalavam que o envolvimento renal de certas vasculites (referidas como "periarterites microscópicas" por envolver vasos de pequeno calibre) era, clínica e morfológicamente, semelhante ao das glomerulonefrites crescênticas¹⁹. Este padrão foi considerado distinto da periarterite nodosa clássica (PAN) descrita por Kusmaull & Maier em 1866¹¹⁰, que acometia vasos de médio calibre levando à formação de aneurismas perivasculares. O termo poliarterite (que melhor define o processo patológico envolvendo toda a parede do vaso e não apenas sua periferia), apesar de sugerido como alternativa ao de periarterite em 1903⁶¹, somente obteve aceitação generalizada bem mais tardiamente.

Em uma publicação posterior, Wainwright & Davson¹⁷⁹ estudaram um grupo de pacientes com poliarterite microscópica onde lesões necrosantes glomerulares acompanhadas por crescentes eram a única manifestação de vasculite demonstrável no paciente. Eles consideram estes pacientes portadores de poliarterite microscópica mas ressaltaram que as lesões eram indistinguíveis da glomerulonefrite rapidamente progressiva do tipo I de Ellis. Em retrospecto, é provável que alguns dos casos de Ellis, assim como descrições iniciais das nefrites de Henoch-Schönlein e de Goodpasture, sejam realmente casos de poliarterite microscópica.

MODELOS DE CLASSIFICAÇÃO DAS VASCULITES SISTÊMICAS

A partir da década de 50 os caminhos das GNCR e das vasculites começaram a divergir. A razão foi um artigo onde Zeek dividiu as vasculites necrosantes em cinco tipos: angéite por hipersensibilidade, angéite granulomatosa alérgica (Churg-Strauss), arterite reumática, periarterite nodosa e arterite temporal¹⁸⁰. Na primeira metade do século havia tendência a rotular toda e qualquer vasculite necrosante, inclusive a necrose fibrinóide da hipertensão maligna, como periarterite nodosa. A grande contribuição de Zeek foi definir novos rótulos para diversas vasculites, clínica e morfológicamente diferentes da PAN clássica, a fim de resgatar o significado original do termo.

A maior novidade do esquema foi a criação de uma nova categoria diagnóstica: a angéite por hipersensibilidade. O momento era dominado pela crença de que se podia induzir PAN experimentalmente em retrospecto na doença do sorro¹⁸⁵ e pelas observações de vasculite em pacientes com alergia a certas drogas, particularmente sulfá⁶⁹. É compreensível, portanto, que a hipersensibilidade tenha sido implicada na etiologia de certas vasculites.

Havia superposição óbvia entre a angéite por hipersensibilidade e a poliarterite microscópica de Davson, não citado por Zeek. Entretanto, a PAN microscópica era usada em um contexto que enfatizava o acometimento renal, incluindo a GNCR. Já na angéite de hipersensibilidade a ênfase era dada ao acometimento cutâneo. A consequência foi que diversas vasculites sistêmicas com manifestações cutâneas passaram a ser classificadas sob o mesmo rótulo de formas estritamente limitadas à pele. Nas palavras de Alarcon-Segóvia, "este termo diagnóstico serviu como uma lata de lixo para um grande número de vasculites"⁸⁵. Principalmente por esta categoria, o esquema de Zeek era de difícil aplicação na prática clínica¹⁸¹. Além do mais, ao contrário do que o no-

me sugeria, era difícil comprovar uma base de hipersensibilidade na grande maioria dos casos¹⁸⁶.

Apesar de algo inadequado, o termo vasculite de hipersensibilidade persistiu e foi incorporado em propostas subseqüentes de classificação^{5,62}. A que alcançou maior difusão, ainda estando em uso corrente, foi a de Fauci e cols. em 1978⁶². Uma contribuição importante destes autores foi frisar a dificuldade de empregar categorias diagnósticas estanques devido à grande superposição clínica e patológica entre as diversas vasculites. Do ponto de vista nefrológico, o problema desta proposta foi a dispersão da poliarterite microscópica (e da GNCR) em pelo menos quatro categorias: poliarterite nodosa, granulomatose e angéite alérgica, síndrome de superposição de poliangeíte e vasculite de hipersensibilidade. Apesar de alguns autores considerarem poliarterite microscópica e vasculite de hipersensibilidade como equivalentes^{86,112}, os proponentes da nova classificação se encarregaram de frisar a distinção⁶³.

Recentemente, o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) publicou critérios diagnósticos para sete vasculites sistêmicas⁹¹. A poliarterite microscópica ainda foi mencionada nos critérios histopatológicos preliminares como uma variante da poliarterite nodosa¹¹⁹. Entretanto, os critérios em si referem-se exclusivamente à forma clássica, sendo a forma microscópica ignorada¹²⁰. Os parâmetros do ACR tampouco permitem a inclusão da poliarterite microscópica como vasculites de hipersensibilidade, que teve sua definição voltada apenas para o envolvimento cutâneo, sem menção a acometimento sistêmico²⁹.

Deste modo, conforme notado recentemente³⁵, o nefrologista não dispõe de qualquer categoria que inclua as vasculites dos vasos renais de pequeno calibre, as mais comuns na prática nefrológica^{2, 35, 17, 159}. Uma alternativa de cunho prático é a simples separação das vasculites em função do calibre (grande, médio e pequeno) do vaso acometido, com subcategorias para a frequência do acometimento renal^{35, 73} ou para existência de granulomas¹²². De qualquer modo, não existe qualquer modelo de classificação com aplicação universal.

CLASSIFICAÇÕES DAS GLOMERULONEFRITES CRESCÊNTICAS

Devido ao aspecto uniforme à microscopia óptica, e apesar dos trabalhos de Davson, a GNCR foi, por longo tempo, encarada como um grupo relativamente homogêneo de doenças glomerulares, onde diferenças de etiologia ou de prognóstico eram bastante nebulosas. No início da década de 60, Harrison e cols.⁸² voltaram a insistir na semelhança entre GNCRs e vasculites, frisando que o

aspecto renal não excluía a presença de vasculite e que uma busca durante a necropsia freqüentemente a revelava em outros órgãos. Além disso, o comprometimento renal de várias arterites consideradas distintas era muito semelhante, o que sugeria para alguns a possibilidade de inter-relação etiopatogênica⁷⁷.

O momento porém era dominado pela explosão de modelos experimentais de glomerulonefrite, pela utilização de métodos sorológicos para fins de investigação e diagnóstico, pela disseminação do uso da biopsia renal e pelo emprego de técnicas mais sofisticadas de análise patológica como a imunofluorescência. Este entusiasmo levou a número crescente de descrições de subtipos de GNCR. A doença de antimembrana basal glomerular (anti-MBG) foi identificada por seu padrão linear típico¹⁵³ e, a seguir, definitivamente atribuída a anticorpos anti-MBG¹¹¹. Logo depois, em 1968, pela primeira vez é possível separar a glomerulonefrite pós-estreptocócica como uma causa distinta de GNCR¹¹. Nesta época ficou óbvio que a GNCR não correspondia a uma única entidade nosológica e podia, ao contrário, resultar de etiologias diversas, com mecanismos etiopatogênicos diferentes, algumas vezes como doença aparentemente primária do rim e outras como parte de doença sistêmica^{12, 75, 142, 154}.

Eventualmente, ao final dos anos 70, surgiu o modelo de classificação, baseado em aspectos imuno-histológicos, que é utilizado até hoje (Quadro 10.3)^{12, 128}. A GNCR passou a ser dividida em três tipos principais por conta do padrão dos depósitos imunes à imunofluorescência (IF): 1. padrão linear de imunoglobulinas ao longo da MBG, indicando lesão mediada por anticorpos anti-MBG; 2. padrão granular de imunoglobulinas e complemento, indicando lesão mediada por agregados imunes; e 3. deposição escassa ou ausente de imunoglobulinas, referida como pauci-imune ou glomerulonefrite crescêntica idiopática.

Portanto, a despeito de comentários recorrentes reafirmando a grande semelhança clínica e anátomo-patológica entre a glomerulonefrite crescêntica idiopática e o acometimento renal de várias vasculites sistêmicas^{87, 154, 159, 173}, cristalizou-se a visão das vasculites renais e das GNCR como entidades separadas, embora relacionadas. Ainda nas últimas edições dos principais compêndios de Nefrologia, permanece a separação de capítulos entre as duas entidades, apesar de considerável superposição entre as duas discussões.

No início da década de 80, um novo fenômeno imunológico, a presença de auto-anticorpos contra componentes citoplasmáticos dos neutrófilos^{68, 81}, foi observado no soro de pacientes com vasculites e GNCR. Estes anticorpos, que eventualmente receberam o nome de ANCA, eram identificados através de um padrão de imu-

Quadro 10.3 – Classificação das glomerulonefrites crescênticas.

- | |
|---|
| <p>1. Associada a anticorpo antimembrana basal glomerular</p> <ul style="list-style-type: none"> – doença antimembrana basal glomerular isolada – doença de Goodpasture (com hemorragia pulmonar) <p>2. Associada à deposição de agregados imunes no glomérulo</p> <ul style="list-style-type: none"> – idiopática – glomerulonefrites primárias <ul style="list-style-type: none"> membranoproliferativa¹ (principalmente tipo II) nefropatia por IgA, esclerose segmentar e focal GNCR superimposta à nefropatia membranosa² – pós-infecciosas <ul style="list-style-type: none"> nefrite pós-estreptocócica "shunt", endocardite subaguda, abscessos viscerais crioglobulinemia da hepatite B e C³ – associada a doenças sistêmicas com imunocomplexos circulantes <ul style="list-style-type: none"> lúpus eritematoso sistêmico púrpura de Henoch-Schönlein crioglobulinemia mista⁴ artrite reumatóide doença mista do tecido conjuntivo poliarterite com depósitos imunes⁵ neoplasias associada a drogas (penicilamina⁶) <p>3. Com depósitos imunes escassos ou ausentes</p> <ul style="list-style-type: none"> – glomerulonefrite crescêntica pauciimune⁵ – glomerulonefrite crescêntica pauciimune idiopática (rara) – poliarterite microscópica⁵ – granulomatose de Wegener⁵ – síndrome de Churg-Strauss⁵ – associada a drogas⁵ (propiltiouracil, hidralazina) |
|---|

¹A hepatite C foi associada com a glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I e a crioglobulinemia mista essencial^{18, 37}. A associação com hepatite B tem sido desacreditada¹⁸. Ainda restam casos "essenciais" sem definição do antígeno suspeito.

²Pode se associar a anticorpo anti-GBM, o ANCA ou ser idiopática¹⁷⁰.

³Alguns casos talvez sejam por associação com hepatite C.

⁴Pode causar glomerulonefrite, síndrome renal-pulmonar, vasculite e síndrome lúpica¹⁶⁹.

⁵Apresentam ANCA positivo^{68, 81}.

nofluorescência característico¹⁷¹. Diversos grupos concluíram que o ANCA era excelente marcador sorológico para pacientes na fase aguda da granulomatose de Wegener^{76, 79, 157, 171}.

A descoberta de um segundo padrão de ANCA, diferente do descrito originalmente, resultou no reconhecimento de dois tipos de ANCA⁶⁹. O padrão descrito inicialmente, associado à granulomatose de Wegener, passou a ser chamado de ANCA citoplasmático ou c-ANCA, e seu antígeno identificado como sendo a protease proteinase-3⁷⁸. Enquanto isso, o segundo padrão foi batizado como ANCA perinuclear ou p-ANCA, sendo o antígeno a mieloperoxidase⁶⁹. Desde o início a associação noso-

lógica do p-ANCA mostrou-se bastante ampla, sendo o auto-anticorpo encontrado em diversas vasculites sistêmicas e em até 80% das glomerulonefrites crescênticas idiopáticas¹⁰⁰. Atualmente, considera-se que a maioria dos pacientes com formas sistêmicas da granulomatose de Wegener apresenta anticorpos contra proteinase-3 (c-ANCA) e uma minoria teria anticorpos antimieloperoxidase^{96, 95, 115, 167}. As discutidas formas limitadas da granulomatose de Wegener são, em geral, ANCA-negativas⁹⁶. Por outro lado, alguns poucos pacientes com c-ANCA podem apresentar poliarterite microscópica ou GNCR pauciimune isolada, a exemplo do que acontece com a maior parte dos pacientes com p-ANCA^{96, 95, 115, 167}.

De qualquer modo, contando as duas especificidades, o ANCA é identificado durante a fase ativa de uma grande variedade de doenças associadas com GNCR, incluindo pacientes portadores de poliarterite nodosa clássica e microscópica, granulomatose de Wegener, angeíte de Churg-Strauss, síndrome de superposição de poliangeítas, vasculite de hipersensibilidade e glomerulonefrite crescêntica idiopática com depósitos escassos^{96, 95, 105, 115, 135, 167, 170}. As doenças associadas ao ANCA podem ser encaradas como um conjunto de alterações histopatológicas que compreende a doença inflamatória limitada ao rim e diferentes padrões clínico-patológicos de doença vascular inflamatória sistêmica⁹⁶. A conclusão óbvia é a possibilidade de isso indicar uma patogênese semelhante, talvez única⁹⁶.

A descoberta do ANCA, somado às evidências anteriores, aproximou definitivamente as GNCRs pauciimunes das vasculites e afetou nossas percepções a respeito da etiopatogenia, da definição, da classificação, do diagnóstico e do tratamento destas doenças. Mais do que nunca, é necessário um sistema de classificação que inclua as vasculites e uma proporção significativa, senão a totalidade, das GNCR.

EPIDEMIOLOGIA

Qualquer doença sem marcadores apropriados encontra dificuldades na obtenção de dados epidemiológicos confiáveis. A GNCR é, por definição, diagnosticada pela biópsia renal e, portanto, sua identificação depende das indicações de realização da biópsia renal e dos critérios histopatológicos adotados por cada serviço. Somente agora, com a recente disponibilidade de marcadores sorológicos (ver adiante em "Alterações laboratoriais") para as principais doenças nos três grupos de GNCR, deverá ser possível a obtenção de dados epidemiológicos adequados. No momento, o único estudo que se aproxima destes objetivos é o de Garrett cols., publicado recentemente¹.

Com base em uma população estável e relativamente fechada de 2,3 milhões de habitantes e servida por apenas duas unidades renais, os autores observaram incidências anuais (por milhão de habitantes) de sete casos para as nefrites associadas ao ANCA, um caso para as nefrites lúpicas graves e 0,2 caso para a doença anti-MBG.

A exceção deste, a maioria dos dados epidemiológicos disponíveis refere-se não a populações, mas à frequência com que a GNCR é encontrada no total das biópsias realizadas por cada serviço. Conforme revisto por Rees & Cameron¹¹, este valor é surpreendentemente constante através dos continentes europeu, americano, africano e asiático, situando-se entre 2 e 5% do total de biópsias. Apesar disso, as GNCRs aparentam ser um diagnóstico cada vez mais presente nas unidades renais. Não está claro se isto realmente indica aumento de incidência ou se decorre de mudanças na percepção de sua frequência. Esta última possibilidade não pode ser descartada e pode ser atribuída a diversos fatores: maior disponibilidade e utilização de testes laboratoriais, maior agressividade na realização de biópsias, aumento da expectativa de vida da população e, ainda, alerta maior por parte dos médicos, fazendo com que os pacientes sejam referidos mais rapidamente para os nefrologistas.

Em séries recentes, onde as GNCRs pauciimunes (ou seja, vasculites em sua maioria) são melhor caracterizadas, ocorre preponderância de indivíduos do sexo masculino^{2, 17, 17, 73, 95, 111} com uma proporção masculino/feminino em torno de 1,4:1. Em apenas uma série ocorreu predomínio feminino, com proporção homem/mulher de 0,9¹. Já a doença anti-MBG é tradicionalmente associada com indivíduos do sexo masculino que representam até 90% dos casos^{15, 16, 25}. Estes valores, no entanto, não são encontrados nas séries mais recentes, embora os homens ainda predominem numa proporção em torno de 2:1¹⁶⁹. Um predomínio de crianças do sexo masculino também ocorre na púrpura de Henoch-Schönlein⁸¹. Afora a óbvia preponderância feminina no lúpus eritematoso, a incidência por sexo é menos marcante para as outras GNCRs.

As doenças do grupo das vasculites e a doença anti-MBG parecem possuir uma predileção pela raça branca, sendo muito rara em indivíduos da raça negra. Este fato é evidente em diversas séries^{2, 73, 95}, mas a série do Guy's Hospital em Londres é particularmente ilustrativa¹¹. Em 110 portadores de GNCR idiopática ou vasculite sistêmica envolvendo o rim, havia apenas um paciente da raça negra, enquanto nas outras doenças glomerulares o percentual de indivíduos da raça negra variou entre 6 e 11%, correspondendo à distribuição racial da população. Neste aspecto, talvez o dado mais interessante venha da África

do Sul¹⁴. Em uma série com pacientes negros, caucasóides e indianos, não houve diferença na frequência esperada de glomerulonefrite pós-estreptocócica nos três contingentes populacionais, enquanto a doença anti-MBG e a GNCR idiopática foram mais comuns nos brancos.

As etiologias das GNCRs variam conforme o grupo etário. Em crianças predominam a glomerulonefrite pós-estreptocócica e a púrpura de Henoch-Schönlein. A doença anti-MBG tradicionalmente tende a atingir adultos jovens, mas séries recentes mostram um segundo pico de incidência após os 50 anos de idade¹⁰⁹. A nefrite lúpica, obviamente, concentra-se em mulheres jovens, e as outras vasculites, incluindo a GNCR com depósitos escassos, predominam na população mais idosa^{73, 110}.

ASPECTOS CLÍNICOS

Sintomas prodrômicos

Sintomas constitucionais são detectados com frequência na GNCR por anticorpo anti-MBG, nas glomerulonefrites pós-infecciosas, na granulomatose de Wegener, nas vasculites sistêmicas e na GNCR idiopática. Muitas vezes o paciente apresenta história prolongada de sintomas constitucionais que, por não apontarem para a gravidade do quadro, só são trazidos à atenção dos clínicos quando a doença já destruiu parte considerável do parênquima renal^{2, 39}.

Os sintomas prodrômicos são descritos como "gripais" e incluem, além de febre baixa, perda de peso, dor de garganta, astenia, adinamia, mialgias e artralgias^{2, 17, 71, 73, 97, 100, 105, 173}. Estes sintomas constitucionais são particularmente comuns nas vasculites sistêmicas, enquanto indivíduos com doença anti-MBG tendem a apresentar manifestações algo menos intensas¹⁰⁹. Pacientes com GNCR pauciimune limitada ao rim apresentaram sintomatologia com características semelhantes aos dos com vasculite sistêmica. Este inclusive é um dos argumentos clínicos para considerá-los portadores do mesmo processo nosológico^{151, 159, 173}.

Muitas vezes a doença anti-MBG com hemorragia pulmonar (doença de Goodpasture), a granulomatose de Wegener e as vasculites associadas ao ANCA surgem após uma virose respiratória, um evento possivelmente implicado na etiopatogenia da doença (ver adiante)^{80, 95, 148}. É importante notar que estes sintomas são bastante semelhantes aos descritos como parte dos pró-dromos das doenças e na literatura quase nunca é clara a distinção entre os dois fatos. Um raciocínio semelhante se aplica a certas drogas, como antibióticos e antiinflamatórios não-esteróides, às vezes implicadas na gênese de certas vasculites.

Por serem drogas passíveis de consumo por pessoas com sintomas gripais, deve-se ter cuidado antes de atribuir o desenvolvimento de vasculite a uma reação de hipersensibilidade³⁵.

Curso clínico

Como a GNCR pode ocorrer no contexto de uma outra doença de base (por exemplo lúpus, púrpura de Henoch-Schönlein, crioglobulinemia), os sintomas desta podem preceder e, quando simultâneos, obscurecer o quadro renal. Outras vezes, como na nefrite pós-estreptocócica ou na doença de Goodpasture, a apresentação se faz através de quadros flóridos que ajudam a focalizar a investigação diagnóstica. Ainda em outro grupo, talvez a maioria daqueles com vasculites associadas ao ANCA, ocorrem os sintomas constitucionais inespecíficos já mencionados. Entretanto, em muitos pacientes não existem anormalidades evidentes e a doença renal instala-se de forma silenciosa.

A maioria dos pacientes apresenta-se com algum grau de disfunção renal, muitos já em franca insuficiência renal. Medidas seriadas da creatinina sérica permitem verificar que a progressão geralmente é rápida, ao longo de poucas semanas^{2, 39}. Na doença anti-MBG, existem relatos de casos que progrediram de uma função renal quase normal para dependência de diálise no espaço de poucos dias²⁵. Recentemente, chamou-se a atenção para situações onde a GNCR evolui de forma "não tão rapidamente progressiva", ao longo de meses a anos^{12, 17, 106}. Em comum, estes pacientes apresentam muitas lesões intersticiais crônicas, crescentes em vários estágios de evolução – celulares e fibrosas – e uma maior prevalência de hipertensão arterial. Apesar da evolução mais lenta, a maioria destes pacientes eventualmente evolui para dependência dialítica. É interessante que a terapia somente parece ser capaz de resgatar a função renal de pacientes com evolução rápida, apesar da maior agressividade da doença (e conseqüente mortalidade) deste grupo^{17, 106}.

A hematuria, em geral microscópica^{39, 97} e composta por hemácias dismórficas³⁹, costuma ser constante, mas pode faltar nos idosos¹¹⁵. Cassidy e cols. criaram um algoritmo baseado na hematuria detectada com uma fita de "dipstick", para ser usado em todo paciente com sintomas gripais persistentes, como forma de diagnosticar a GNCR precocemente³⁹.

Como esperado de uma glomerulonefrite aguda, o sedimento urinário pode ser telescópico. A proteinúria é freqüente, sendo em geral não nefrótica¹⁵⁹. No grupo de pacientes com GNCR com depósitos imunes granulares é mais freqüente a observação de níveis nefróticos¹¹¹.

Ao contrário da crença generalizada, a hipertensão arterial grave é pouco freqüente na fase aguda da GNCR e da poliarterite microscópica¹¹¹, uma observação feita por Davson há mais de 45 anos⁹⁹. Na doença associada ao ANCA, devido à faixa etária de muitos pacientes, é relativamente comum a presença de hipertensão leve. A hipertensão arterial só costuma ser um problema na poliarterite nodosa clássica^{99, 80}, na glomerulonefrite difusa aguda pós-infecciosa, nos pacientes com doença glomerular preexistente e na fase crônica da poliarterite de pequenos vasos¹¹¹.

Síndrome renal-pulmonar ou de Goodpasture

A hemorragia pulmonar é uma das associações clínicas mais constantes das GNCRs. Esta síndrome, conhecida pelo nome de **síndrome de Goodpasture**¹⁶³, é motivo de uma certa confusão na literatura. Alguns usam o termo estritamente para os casos associados com anticorpos anti-MBG^{96, 113}, enquanto outros preferem empregá-lo em uma conotação mais genérica, incluindo todas as síndromes com GNCR e hemorragia pulmonar^{15, 109}. Preferimos esta última conotação, não apenas porque o termo foi criado sem qualquer implicação etiopatogênica¹⁶³, como porque se trata, como o nome diz, de uma síndrome, um conjunto de sinais e sintomas, identificada por um epônimo. Em respeito à disseminação do epônimo admite-se, no entanto, que a doença produzida por anticorpos anti-MBG seja chamada de **doença de Goodpasture**.

Até para justificar controvérsia, as vasculites são causas mais freqüentes de hemorragia pulmonar associada à GNCR do que à doença por anticorpo anti-MBG^{21, 96}. A propósito, o doente originalmente descrito por Goodpasture é considerado por alguns como portador de uma vasculite pulmonar ao invés de doença anti-MBG⁹⁶. A hemorragia pulmonar também pode ocorrer no contexto das GNCRs com depósitos granulares, sendo o lúpus eritematoso a causa mais freqüente^{53, 96, 113}.

Alterações laboratoriais

Nos dias de hoje, cada grupo de GNCR tem seus marcadores sorológicos^{28, 97}. As que cursam com depósitos imunes lineares apresentam anticorpos anti-MBG na circulação. Aquelas com deposição de agregados granulares no rim se acompanham de diversos fenômenos sorológicos na dependência da doença de base: anticorpos antinucleares no lúpus, anticorpos antiestreptocócicos na nefrite pós-estreptocócica, crioglobulinas e sorologia para hepatite C^{3, 18} na crioglobulinemia mista e imunocomplexos circulantes não caracterizados em outras doenças^{182, 183}.

Por fim, o ANCA associa-se a 80% das antigas glomerulonefrites pauciimunes idiopáticas e à maioria das associadas com vasculites sistêmicas¹⁰⁰. A determinação do ANCA pode ser feita com imunofluorescência indireta ou com imunoenaios em fase sólida específicos para proteína-3 ou mieloperoxidase¹⁷⁰. Estes ensaios permitem ainda a identificação de outras especificidades de ANCA, a maioria contra enzimas proteolíticas de neutrófilos^{105, 115, 122} e cujo significado ainda é obscuro^{78, 103, 115, 122, 152}.

Além dos marcadores sorológicos, testes de atividade inflamatória sistêmica – velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa etc. – encontram-se elevados na fase aguda de muitos casos e podem ser utilizados como arma para acompanhar a atividade da doença⁹⁷.

PATOLOGIA

Anatomia macroscópica

Os rins de pacientes com poliarterite microscópica apresentam superfície lisa com múltiplas petéquias disseminadas pelo córtex (púrpura renal)^{116, 170}. Algumas vezes é possível observar aos cortes a presença de pontos avermelhados ou cinzentos que correspondem aos glomérulos com crescentes^{86, 111, 170}. Este achado parece ser particularmente comum nas formas graves da púrpura de Henoch-Schönlein⁸⁶. Pacientes classificados como portadores de glomerulonefrite crescêntica limitada ao rim apresentam achados macroscópicos exatamente iguais⁸⁶.

Achados de microscopia óptica

O crescente glomerular, que recebe esta designação por adquirir aos cortes histológicos a forma de um crescente lunar, é identificado como uma massa celular dentro do espaço de Bowman (Fig. 10.1). Existe certa controvérsia a respeito dos requisitos mínimos para diagnosticar um crescente. O tamanho do crescente varia conforme o ângulo do corte histológico sobre o glomérulo¹¹¹ e crescentes muito pequenos se confundem com adesões do tufo glomerular à cápsula de Bowman. Por outro lado, se a doença for biopsiada em uma fase inicial, os crescentes podem ser poucos e pequenos²⁵. É por isso que optamos por uma definição em que a GNCR considera apenas o **potencial** de formação generalizada de crescentes.

Apesar disso, existem casos onde o crescente envolve toda a estrutura glomerular, ocupa a totalidade do espaço urinário e promove uma séria compressão e distorção do tufo glomerular, adquirindo aspecto circunferencial (embora tam-

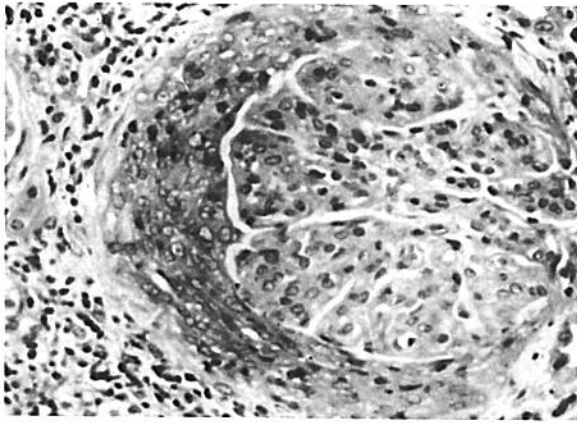


Figura 10.1 – Glomerulonefrite crescêntica. Glomérulo envolvido por crescente celular circunferencial.

bém isto varie com a geometria do corte). Em outros casos pode ocorrer ruptura da cápsula de Bowman (Fig.10.2) e fusão do crescente com o infiltrado intersticial periglomerular, fazendo com que o glomérulo adquira um aspecto granulomatoso. Nas duas últimas circunstâncias o prognóstico é mais pobre do que com crescentes menos agressivos e de menor volume.

A simples presença de crescentes não implica necessariamente uma glomerulonefrite crescêntica. Crescentes pequenos podem, por exemplo, ser encontrados na hipertensão arterial maligna, embolização por colesterol e em diversas glomerulonefrites⁵⁷. Há necessidade de que um número substancial de glomérulos seja afetado. Nas glomerulonefrites crescênticas, os crescentes ocorrem como conseqüência de necrose e ruptura da membrana basal glomerular com extravasamento de sangue para o espaço de Bowman (Figs. 10.3 e 10.4)²¹. Existem critérios para qualificar um diagnóstico de glomerulonefrite crescêntica, indicando que porcentagem do total de glomérulos deve estar acometida e que porcentagem do diâmetro circunferencial de cada glo-

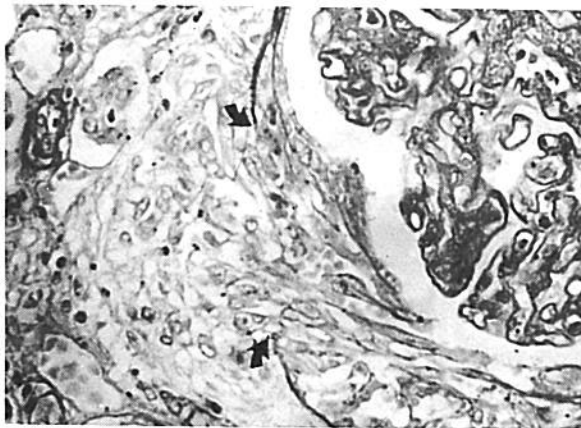


Figura 10.2 – Segmento glomerular mostrando ruptura da membrana basal da cápsula de Bowman (entre as setas) com mistura de elementos celulares do crescente com os do interstício.

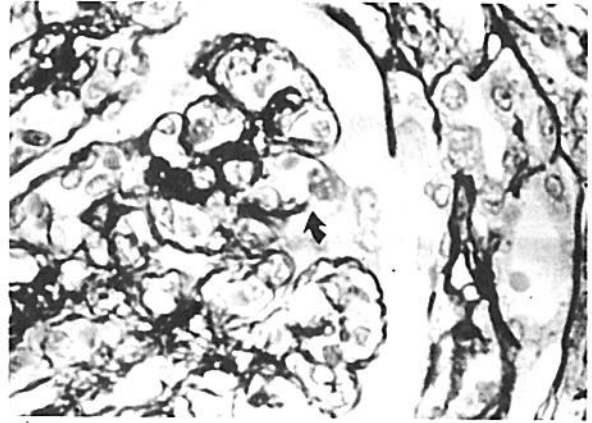


Figura 10.3 – Evidência de ruptura da membrana basal (seta) em glomerulonefrite crescêntica.

mérulo deve estar ocupada pelo crescente, mas isto difere de autor para autor. Enquanto uma média de 50 a 80% parece ser mais aceita na literatura, a Organização Mundial de Saúde recomenda que se use a porcentagem de 80%⁶¹.

Apesar disso, é cada vez mais evidente que se o patologista ou o clínico esperarem o preenchimento de certos critérios, incorrem no grave risco de deixar de diagnosticar e de tratar em tempo hábil um número substancial de pacientes. Além de erros de amostragem¹¹, muitas das doenças que resultam em GNCR têm curso agressivo e podem evoluir rapidamente de um estágio de baixa para alta porcentagem de crescentes^{15, 25, 58}.

Em suma, o número de crescentes pode variar dependendo do momento de realização da biopsia durante a história natural da doença do que o patologista considera um crescente e da amostragem que, por sua vez, depende da representatividade do material, do tamanho da biopsia e do cuidado com que ela foi examinada.

A despeito da controvérsia quanto à importância diagnóstica, a extensão dos crescentes se correlaciona inversamente com a chance de re-

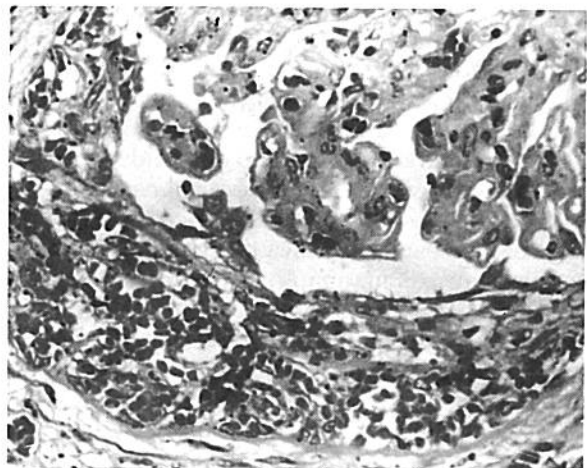


Figura 10.4 – Glomérulo mostrando segmento do crescente com hemorragia.

cuperar a função renal, sendo o grupo com mais 80% de crescentes detentor de um prognóstico definitivamente pior^{2, 55, 180}. Por este motivo, a análise histológica renal deve incluir obrigatoriamente esta informação devido à sua importante informação prognóstica.

O crescente nos seus estágios iniciais é exclusivamente celular (Fig. 10.1). Posteriormente, com acúmulo de outras células, incluindo fibroblastos, e de matriz extracelular, passa a ser referido como fibrocelular. Com a persistência da deposição de colágeno pelos fibroblastos, o crescente organiza-se e torna-se fibroso. Em algumas situações todos os crescentes da biópsia aparentam estar no mesmo estágio de evolução, sugerindo que a lesão aconteceu como resultado de uma única agressão. Alguns acreditam que esta situação é sugestiva da doença anti-MBG¹⁴⁴. Na maioria das vezes, porém, os crescentes apresentam "idades" diferentes, revelando a presença recorrente do processo de agressão. Os estágios evolutivos dos crescentes (celular, fibrocelular ou fibroso) também parecem apresentar alguma correlação com a tendência à progressão da doença renal^{12, 148, 166}.

O evento fisiopatológico comum a todas as glomerulonefrites crescênticas é a ruptura do capilar glomerular (Fig. 10.4). Toda vez que o ataque ocorrer com magnitude suficiente para destruir a membrana basal glomerular de um grande número de glomerúlos, instala-se um quadro de glomerulonefrite crescêntica²⁰. Como mencionado, isto pode ocorrer como consequência de etiologias e mecanismos patogênicos distintos. Às vezes, quando alguns tufo glomerulares ainda estão preservados, é possível identificar aspectos histológicos típicos da doença de base tais como: formas proliferativas de nefrite lúpica, glomerulonefrites pós-infecciosas, nefropatia membranosa e glomerulonefrite membranoproliferativa. Outras vezes, a presença de extensa necrose capilar segmentar sem grande proliferação aponta para a presença de uma vasculite ou doença anti-MBG.

As alterações glomerulares, incluindo os crescentes, não são as únicas anormalidades importantes observadas à microscopia óptica. As GNCR normalmente se acompanham de extenso infiltrado intersticial^{2, 159, 165} que demonstra importante correlação com o prognóstico da doença, por vezes mais significativa do que as alterações glomerulares (Suassuna & Cameron)^{2, 165}. A presença de granulomas intersticiais com predomínio de monócitos, algumas vezes envolvendo os glomerúlos, sugere o diagnóstico de granulomatose de Wegener⁸⁶. A presença de grande número de eosinófilos, muitas vezes como parte de um granuloma, aponta para a vasculite de Churg-Strauss¹¹⁹. Por fim, alguns pacientes com ANCA detectável no soro podem cursar exclusivamente

com uma nefrite tubulointersticial aparentemente primária,¹²¹ talvez por um problema de amostragem na biópsia renal.

Achados de imunofluorescência

Como mencionado, a classificação atual da GNCR é baseada no padrão de deposição de imunoglobulinas à imunofluorescência (IF), o que parece refletir, pelo menos em parte, os mecanismos etiopatogênicos envolvidos.

Padrão linear de imunoglobulinas ao longo da MBG

O primeiro padrão identificado foi o de depósitos lineares de IgG (Fig. 10.5) e complemento ao longo da membrana basal capilar, relatados inicialmente por Scher & Grossman¹⁵³ e depois amplamente confirmados^{25, 114, 117, 181}. Dependendo da série, entre 10 e 20%^{12, 97} das nefrites crescênticas são secundárias à doença anti-MBG.

A imunoglobulina G (IgG) é quase sempre predominante, sendo, em geral, a única imunoglobulina depositada. O mesmo padrão linear pode ser observado ao longo da membrana basal da cápsula de Bowman e da membrana tubular. A fluorescência linear também é descrita na doença de Goodpasture e não pode ser usada para distinguir a forma anti-MBG (limitada ao rim) daquela associada à hemorragia pulmonar. Por definição, todos os casos de Goodpasture têm glomerulonefrite mediada por anticorpos anti-MBG, porém nem toda glomerulonefrite anti-MBG apresenta lesão pulmonar e, portanto, não são casos de Goodpasture.

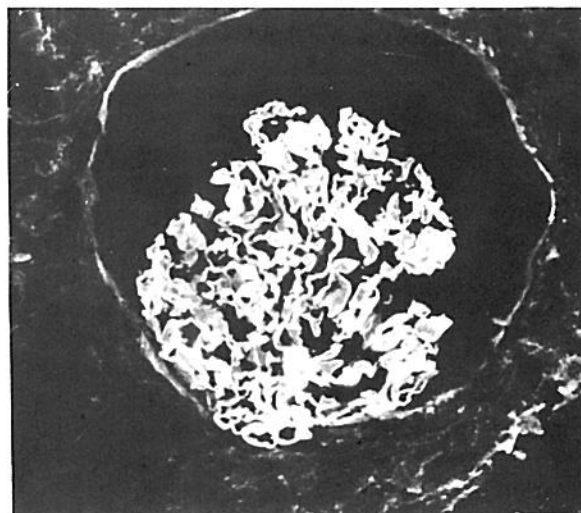


Figura 10.5 – Glomerulonefrite crescêntica por anticorpo antimembrana basal glomerular. A imunofluorescência mostra deposição específica de IgG em um padrão linear delgado sobre a membrana basal. A área semilunar sem deposição de anticorpo em torno do tufo glomerular corresponde aos limites do crescente.

Padrão granular de imunoglobulinas e complemento

A categoria de complexos imunes (alguns preferem o termo agregados imunes devido à associação imprópria do termo complexos imunes com uma patogênese por imunocomplexos circulantes) concorre para aproximadamente 30 a 40% dos casos da glomerulonefrite crescêntica^{12, 97}. A biópsia renal destes pacientes apresenta depósitos imunes granulares, com predominância de IgG (Fig. 10.6) e C3, ao longo da parede capilar glomerular e do mesângio. A intensidade, a distribuição e a composição do depósito granular podem sugerir tipos particulares de nefrite. A glomerulonefrite pós-infecciosa tem um padrão granular bastante distinto, ao longo da membrana basal capilar (MBC), C3 dominante. A predominância de IgA é sugestiva de púrpura de Henoch-Schönlein, enquanto a coloração imune intensa e brilhante para Clq indica nefrite lúpica⁹⁹. A deposição exclusiva para C3, na membrana basal capilar e mesângio, sugere glomerulonefrite membrano-proliferativa tipo II⁹⁹.

Deposição escassa ou ausente de imunoglobulinas

Como o nome implica, este padrão de GNCR está associado com coloração negativa para IgG, porém, pode mostrar depósitos focais e segmentares de fraca intensidade para C3 e outras Ig. Esta categoria representa aproximadamente 40 a 50% dos casos de GNCR^{12, 97}. Podem também ser incluídos nesta categoria, além dos casos pauciimunes idiopáticos, aqueles com arterite necrosante associada a glomerulonefrite, tais como granulomatose de Wegener e PAN, os quais, na maioria das vezes, são idênticos histológica e imuno-histoquimicamente. Como visto, estas síndromes apresentam um marcador sorológico comum, anticorpo antici-toplasma de neutrófilo (ANCA).

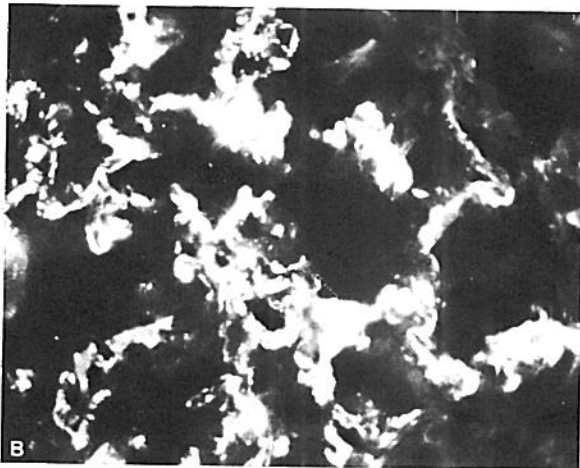


Figura 10.6 – Glomerulonefrite crescêntica com deposição de IgG em padrão granular.

MECANISMOS ETIOPATOGÊNICOS DA LESÃO VASCULAR

Uma revisão dos mecanismos envolvidos na indução de cada doença específica que resulta em GNCR está além dos objetivos deste trabalho.

Como a formação do crescente é o resultado de uma via final comum de agressão e ruptura do capilar glomerular, é possível agrupar as múltiplas etiologias responsáveis em função dos mecanismos, não mutuamente exclusivos, que parecem atuar na lesão glomerular (Fig. 10.7). A evidência da existência destes mecanismos nas glomerulonefrites humanas é apenas indireta e baseia-se principalmente em semelhanças com modelos animais onde é possível manipular os diferentes mediadores, principalmente através de estudos de depleção e transferência^{54, 183, 186}. A agressão imunológica inicial induz a participação de diversos sistemas mediadores secundários, humorais e celulares, que determinam a extensão final da lesão tecidual. Detalhes destes sistemas podem ser encontrados em um número de excelentes revisões^{13, 54, 183}.

Lesão associada a anticorpos antimembrana basal glomerular (depósitos lineares à imunofluorescência)

A participação destes anticorpos na agressão glomerular foi elegantemente estabelecida pela indução de glomerulonefrite com deposição linear de anticorpos em primatas sub-humanos através da transferência passiva de anticorpos eluídos de rins humanos com doença anti-MBG¹¹¹ e é sustentada por diversos outros modelos experimentais^{54, 183}. O antígeno responsável pela doença de Goodpasture foi identificado na porção não colágena do colágeno do tipo IV²⁷, que inicialmente se acreditava ser um componente de todas as membranas basais. Entretanto, diferentes tecidos parece possuir espécies distintas de colágeno tipo IV¹⁵⁰. Apenas os que contêm a recém-descrita cadeia α_3 , tipo IV parecem ser afetados pela doença¹⁵⁰.

A doença de Goodpasture envolve basicamente o rim, onde os depósitos são encontrados na membrana basal glomerular e, em cerca de 70% dos casos, na membrana basal tubular¹⁴⁸. Em 50 a 60% dos pacientes, a doença anti-MBG se associa com hemorragia pulmonar^{25, 148, 169, 183}, configurando a doença de Goodpasture. Acredita-se que a doença renal dos casos com acometimento pulmonar (que também apresenta depósitos lineares de imunoglobulinas ao longo da membrana basal alveolar) apresente uma patogenia idêntica à da doença renal isolada^{148, 183}.

A razão para a ausência de doença pulmonar em uma proporção de pacientes é justificada pe-

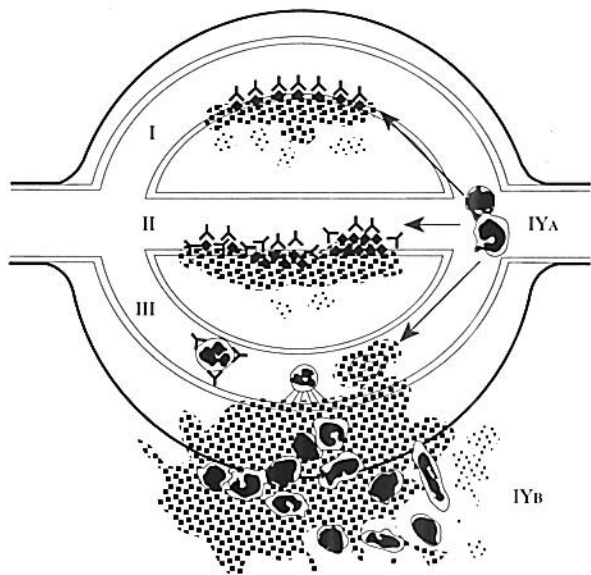


Figura 10.7 – Mecanismos etiopatogênicos primários nas glomerulonefrites crescênticas. Os mediadores secundários não estão representados.

- I – Lesão por anticorpo antimembrana basal glomerular (anti-MBG). Deposição linear e regular do anticorpo em função da distribuição homogênea do antígeno.
- II – Lesão por agregados imunes granulares e irregulares de antígenos e anticorpos. Os agregados podem se formar em circulação ou, inicialmente, ocorrer a deposição do antígeno (antígeno plantado) para depois se processar a ligação do anticorpo.
- III – Interação de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos com seus antígenos expressos na superfície celular de neutrófilos ativados por citocinas. A lesão vascular decorre da desgranulação e lise intravascular dos neutrófilos, induzidas pelo ANCA (ver texto).
- IV – Mecanismos de imunidade celular podem estar envolvidos nos três tipos de lesão mediada por anticorpos. Isto pode ocorrer no interior do tufo glomerular (IVa) ou no interstício após a ruptura da cápsula de Bowman (IVb).

lo fato de o endotélio renal ser fenestrado permitindo livre acesso do anticorpo à membrana basal glomerular¹⁴⁸. No pulmão, o endotélio é contínuo e a membrana basal encontra-se isolada da circulação. Os anticorpos só podem encontrar seu alvo quando ocorre alguma lesão na barreira endotelial capilar pulmonar. Em modelo experimental de nefrite anti-MBG em ratos, os animais submetidos a concentrações tóxicas de oxigênio desenvolveram síndrome renal-pulmonar, enquanto os animais não expostos desenvolveram apenas a nefrite¹⁰¹. Um raciocínio semelhante é empregado para justificar a associação da doença de Goodpasture com episódios de infecção viral¹⁸⁵, exposição a solventes¹⁰⁷ e fumo⁵².

Lesão associada a agregados imunes (depósitos granulares à imunofluorescência)

Este é o grupo mais heterogêneo de glomerulonefrites crescênticas e pode ser separado em pe-

lo menos três subgrupos¹⁴⁴: pós-infecção, associada com doença por imunocomplexo e complicando nefropatias primárias (Quadro 10.3). Além destes, existe um número não desprezível de casos com deposição granular de imunoglobulinas onde sistemas antígeno-anticorpo ainda não foram identificados¹⁸⁵.

Os agregados imunes, que teoricamente podem resultar da ligação de anticorpos a antígenos plantados no glomérulo ou da deposição de imunocomplexos circulantes^{54, 186}, podem se localizar no mesângio, assim como em diferentes posições na alça capilar glomerular. Qualquer que seja o mecanismo de fixação dentro do glomérulo, uma vez que esta tenha ocorrido, desencadeia-se uma série de eventos secundários que incluem o complemento, outros mediadores humorais, neutrófilos e células do sistema mononuclear fagocítico^{43, 54}.

Este processo, nas GNCR, resulta em uma reação histológica inflamatória proliferativa que envolve as células próprias do glomérulo além de neutrófilos e células imunes que afluem da corrente sangüínea. Eventualmente, ocorre o rompimento da alça capilar e é dado início ao processo de formação do crescente.

Lesões renais associadas ao ANCA (depósitos ausentes ou escassos à imunofluorescência)

Existem evidências de que os ANCAs, além de marcadores sorológicos, têm papel patogênico. Em neutrófilos normais *in vivo*, ambos os antígenos principais dos ANCAs – proteinase-3 e mieloperoxidase – têm localização intracelular e normalmente não são acessíveis aos anticorpos circulantes³⁰, de modo que foi difícil, de início, imaginar um papel patogênico para o ANCA. Entretanto, tanto a proteinase-3¹⁵ quanto a mieloperoxidase⁵¹ são translocadas para a membrana do neutrófilo durante sua ativação *in vitro*. Com a demonstração de que neutrófilos pré-tratados com citocinas ao serem expostos ao ANCA desgranulam e produzem radicais livres de oxigênio *in vitro*^{64, 105}, além de aumentarem sua capacidade quimiotática¹⁰⁵, surgiu a “teoria da seqüência citocinas-ANCA”^{77, 80}.

De modo simplificado, esta teoria sugere que, em neutrófilos ativados *in vivo* pelas citocinas produzidas durante infecções, é possível a interação do ANCA com os antígenos translocados para superfície da célula^{77, 80}. Ao mesmo tempo, as mesmas citocinas induzem aumento na expressão de moléculas de adesão na superfície endotelial permitindo a adesão de neutrófilos¹⁰². Como resultado ocorre desgranulação dos neutrófilos aderidos à parede do vaso. A adesão dos neutrófilos protege as enzimas proteolíticas da ação de inativadores circulante⁸⁰ e, pela proximidade, lesa a parede vascular¹⁵¹. Em uma etapa fi-

nal, ocorre lise intravascular dos neutrófilos com liberação de todo seu conteúdo tóxico e formação do processo vasculítico^{57, 80}.

Outros mecanismos, como a ligação dos antígenos à parede do vaso tornando-se um alvo direto dos ANCAs⁸⁰ e a ação concomitante de anticorpos antiendoteliais⁶⁸, também podem participar do processo de agressão vascular. Além disso, em vista das evidências de participação de mecanismos de imunidade celular nas GNCR (ver a seguir) é possível que reações de hipersensibilidade retardada contra os antígenos do ANCA também participem do processo de agressão vascular. Entretanto, os resultados sobre este aspecto são, até o momento, contraditórios^{80, 120}.

Imunidade celular

As fortes evidências da participação dos mecanismos humorais nas glomerulonefrites dominaram a literatura por mais de 20 anos, e eram encaradas até recentemente como secundárias¹⁸¹. No entanto, cada vez mais se atenta à participação da imunidade celular nas glomerulonefrites em geral e na GNCR em particular^{20, 65, 147}.

A evidência mais óbvia é o exame histopatológico de muitos destes pacientes que mostram diversas características remanescentes de reações de hipersensibilidade retardada^{20, 65, 147}. Estudos imuno-histoquímicos, por sua vez, demonstraram que linfócitos T e macrófagos podem ser observados nos glomérulos^{20, 136} e no interstício destes pacientes^{20, 151}. De fato, o prognóstico destas doenças se correlaciona muito melhor com eventos intersticiais do que com os aspectos intersticiais (Suassuna & Cameron, Capítulo 7).

Estas evidências histológicas são também sustentadas pelo desenvolvimento de modelos experimentais de glomerulonefrite, onde a participação celular é preponderante, senão exclusiva²⁰. O mecanismo de agressão seria a sensibilização de linfócitos T auxiliares com liberação de citocinas como IL-2, IL-4, IL-6 e γ -interferon, dentre outras²⁰. Como resultado haveria estimulação e ativação de macrófagos, que liberariam seu conteúdo enzimático e espécies reativas de oxigênio e secretariam novas citocinas como TNF- α e IL-1, contribuindo para a amplificação da lesão inicial¹⁵⁵. Estes eventos levariam à ativação do endotélio vascular, liberação de substâncias quimiotáticas e mobilização de monócitos, células B, células NK e novos linfócitos T, incluindo os capazes de efetuar citotoxicidade celular.

As evidências da existência da participação de imunidade celular nas glomerulonefrites humanas ainda são limitadas, mas vêm sendo confirmadas em estudos demonstrando a produção local de citocinas¹³⁸ e a presença de formas solúveis de citocinas¹³⁸, da forma solúvel do receptor

de interleucina-2^{134, 138} e de formas solúveis de moléculas de adesão^{36, 83} no sangue periférico de pacientes com vasculites e glomerulonefrites crescênticas.

PATOGÊNESE DA FORMAÇÃO DO CRESCENTE

Como visto anteriormente, o crescente pode resultar de lesão mediada por vários mecanismos. Histologicamente, na fase inicial, o tufo glomerular torna-se aumentado, com proliferação de leucócitos polimorfonucleares (e dependendo da doença de base, de células mesangiais), presença de monócitos/macrófagos e linfócitos T. As células inflamatórias em conjunto lesam as células próprias e estruturas macromoleculares do glomérulo determinando a necrose e inflamação da parede capilar que resulta em ruptura da membrana basal capilar. Estudos recentes, baseados em microscopia eletrônica de glomérulos de pacientes com GNCR, sugerem que a lesão inicial na formação da crescente ocorreria no mesângio (mesangiólise), enquanto a necrose da membrana basal seria um evento subsequente²¹.

De qualquer modo, após a ruptura da MBC, ocorre extravasamento do conteúdo intravascular para o espaço de Bowman, quando então o fibrinogênio entra em contato com substâncias trombogênicas e é convertido em fibrina (Fig. 10.8). A importância da fibrina na formação do crescente pode ser demonstrada experimentalmente em animais nos quais a terapêutica anticoagulante ou a desfibrinação aborta o desenvolvimento de crescentes¹⁷².

Também tem sido identificado experimentalmente que a trombina promove diminuição de sítios de combinação para os ativadores de plasminogênio nas células epiteliais glomerulares. Aparentemente isso resulta, através de receptores específicos de membrana, em estímulo à proliferação das células epiteliais glomerulares e em diminuição de sua atividade fibrinolítica. Sendo assim, a trombina pode estar envolvida na patogênese da proliferação extracapilar ao colaborar com a persistência dos depósitos de fibrina na GNCR⁸⁵.

Embora a fibrina seja talvez o fator inicial na formação do crescente, estudos experimentais indicam que fatores adicionais estão ligados à perpetuação do processo celular. Assim, em uma etapa seguinte, ocorre afluxo de macrófagos para o espaço de Bowman que, ao secretarem enzimas, citocinas e fatores de crescimento, promovem quimiotaxia adicional de células imunes e proliferação de células epiteliais parietais⁹⁹. Na nefrite nefrotóxica, a "desfibrinação" bloqueia acentuadamente a atração e a migração de macrófagos para o espaço de Bowman sem, no en-

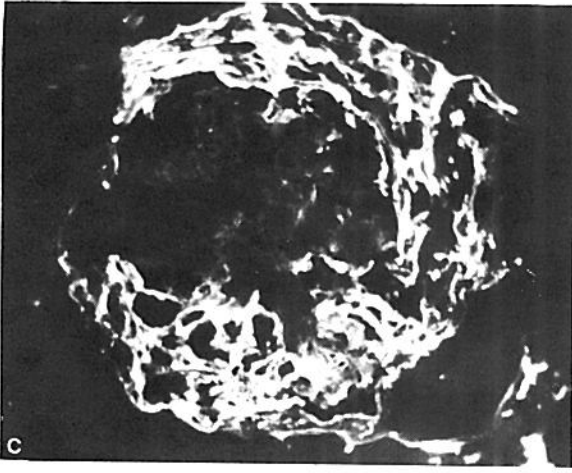


Figura 10.8 – Immunofluorescência mostrando deposição maciça de fibrina no crescente.

tanto, interferir com o seu acúmulo na luz capilar¹³². Este relato sugere que produtos relacionados à fibrina estimulam a migração de macrófagos e conseqüentemente a formação dos crescentes.

Lan e cols.¹¹¹ demonstraram que células mononucleares ativadas, de localização periglomerular, podem causar ruptura da cápsula de Bowman por mecanismo de hipersensibilidade retardada. A ruptura da cápsula de Bowman, como demonstrado anteriormente¹⁶⁹, facilita a entrada de fibroblastos e de linfócitos T ativados periglomerulares, levando à organização fibrosa progressiva dos crescentes celulares. Estes autores acreditam que a ruptura da cápsula de Bowman possa ser um mecanismo geral de progressão do dano glomerular mediado por leucócitos periglomerulares, sem relação direta com a causa da formação do crescente¹¹¹.

Além da entrada de células imunes do interstício para o crescente, também células T intraglomerulares¹³⁶ podem se mover para fora, fazendo com que o crescente tome aspecto granulomatoso⁹⁹. Linfócitos T e macrófagos ativados podem ainda secretar fatores inibitórios e estimulatórios que, ao menos em fibroblastos em cultura, são capazes de desempenhar papel regulador sobre síntese de colágeno (ver Suassuna & Cameron, Capítulo 7).

Estes fatos descritos nos remetem à composição celular dos crescentes glomerulares. Em sua descrição pioneira, Langhans em 1885 acreditava na origem epitelial dos crescentes. Esta convicção foi mantida por muitos anos^{87, 165} e recebeu o reforço de estudos imuno-histoquímicos que apontaram o crescente como o resultado de uma proliferação das células epiteliais que revestem a cápsula de Bowman (mas não das células viscerais ou podócitos)⁹⁸.

No entanto, monócitos¹³⁰, polimorfonucleares e células gigantes multinucleadas¹²⁹ são iden-

tificados no interior do crescente tanto à microscopia óptica quanto eletrônica. Evidências obtidas com cultura glomerular⁹ e fenotipagem celular^{23, 136, 149} levaram à constatação de que os monócitos, não raramente, eram a principal célula do crescente. Boucher e cols.²³ ofereceram uma explicação para esta aparente discordância. De acordo com estes autores, os crescentes, sem rompimento da cápsula de Bowman, são constituídos basicamente por células parietais. Por outro lado, quando a integridade da cápsula é rompida, existe predomínio nítido de macrófagos. Estes dados estão de acordo com os estudos de Lan e cols.¹¹¹ mostrando o papel da imunidade celular, com participação de células periglomerulares nos casos onde ocorre perda da integridade da cápsula de Bowman.

Estas células, talvez ao lado de moléculas derivadas do plasma, são os prováveis responsáveis pela secreção de fatores de crescimento que estimulam a hiperplasia epitelial. Além disso, macrófagos ativados secretam produtos, como o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), capazes de estimular a proliferação de outras populações celulares¹³³ e de desencadear o processo de fibrose (Suassuna e Cameron, Capítulo 7 e Kovacs¹⁰⁸). Embora as plaquetas também possam secretar diversos destes fatores, não existem evidências de que elas participem da formação e evolução do crescente¹⁴⁸.

Pouco se sabe sobre os determinantes do destino eventual dos crescentes. Por um lado, existem evidências experimentais e clínicas que indicam a rápida evolução para fibrose, algumas vezes em pouquíssimas semanas^{87, 148}. Em contrapartida, outros estudos documentam que certos pacientes com GNCR podem apresentar resolução quase completa, deixando apenas discretas adesões¹¹¹. Este comportamento é mais comum na glomerulonefrite pós-estreptocócica da infância¹⁶⁹, mas já foi documentado em outras situações^{19, 148}. Isto obviamente tem implicações terapêuticas, principalmente se algum aspecto da biopsia inicial tiver a capacidade de informar aqueles pacientes que mais possam se beneficiar da terapia. Rees & Cameron¹⁴⁴ sugerem que a manutenção da integridade da cápsula de Bowman é um fator fundamental para esta evolução mais favorável.

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Uma descrição detalhada da terapia empregada em cada uma das etiologias citadas no quadro 10.3 está além dos objetivos desta discussão. No entanto, serão mencionados alguns pontos gerais de maior importância.

Ao se deparar com um paciente com GNCR e disfunção renal existem duas preocupações tera-

pêuticas que normalmente são abordadas simultaneamente. Por um lado, é preciso controlar as manifestações clínicas da doença. Isto inclui o controle da insuficiência renal, da hipertensão, do equilíbrio hidroeletrólítico, das manifestações pulmonares (se existentes) e quantas medidas se fizerem necessárias para sustentar o paciente enquanto se busca controlar a doença de base.

A segunda preocupação é iniciar o tratamento específico da doença. Existem diferenças importantes entre a abordagem e a resposta terapêutica dos três tipos de GNCR. Quando o paciente é visto com disfunção renal grave, em linhas gerais e com os esquemas terapêuticos atuais, o prognóstico renal é pior para aqueles que apresentam doença anti-MBG, intermediário para o grupo pauciimune e melhor para o grupo com imunocomplexos^{97, 101}. Por isso, a decisão de como tratar depende fundamentalmente da biópsia renal⁹⁷, auxiliada, em função da disponibilidade, por testes sorológicos específicos. Além disso, principalmente quando se contempla imunossuprimir o paciente, a biópsia também informa se predomina no rim a inflamação aguda reversível ou se o rim já foi tomado pela esclerose glomerular e fibrose intersticial que são irreversíveis⁹⁷. A reversibilidade da lesão renal depende também da precocidade do diagnóstico e da instituição da terapia^{89, 101}. Algumas vezes, a diferença entre o retorno a uma vida independente e a dependência de diálise para o resto da vida é separada por uma questão de dias (ou mesmo horas). Em certos casos com maior comprometimento renal, pulmonar ou sistêmico, não é errado que se inicie o tratamento, incluindo imunossupressão, enquanto se aguarda a finalização dos testes diagnósticos.

No heterogêneo grupo de pacientes com GNCR associada à deposição glomerular de agregados imunes, a conduta varia em função da doença de base. Uma certa quantidade de crescentes, sem ruptura da cápsula de Bowman, pode ser observada sem que isto resulte em grande impacto em termos prognósticos^{14, 84, 118, 101}. Exceto para os pacientes com nefrite lúpica, uma postura menos agressiva parece ser indicada. Medidas terapêuticas agressivas parecem ter pouco impacto sobre a função renal destes pacientes, sendo provavelmente mais interessante abordar, quando existente, a doença de base^{97, 101}. No entanto, a formação de crescentes em mais que 80% dos glomérulos obviamente significa ruptura generalizada de um grande número de alças capilares glomerulares e costuma resultar em disfunção renal de difícil reversão^{14, 58, 84, 118, 100, 189}.

No passado a imensa maioria dos pacientes com doença anti-MBG morria de insuficiência renal ou de hemorragia pulmonar^{15, 16, 181}, levando inclusive à utilização da nefrectomia bilateral co-

mo tentativa desesperada de induzir à remissão da doença¹⁶. Do mesmo modo, era sombrio o prognóstico do grupo com GNCR pauciimune ou vasculites não tratadas. A grande maioria dos pacientes falecia em função da doença, conforme atestam os estudos da era pré-imunossupressão^{11, 82, 117, 178}.

Atualmente estes resultados se alteraram dramaticamente. O uso de agentes imunossupressores transformou o tratamento destas doenças em um dos grandes sucessos da nefrologia moderna, como atestam as sobrevivências acima de 70% relatadas por diversos grupos^{2, 17, 10, 71} e pelos resultados progressivamente melhores relatados por um mesmo serviço ao longo dos anos³¹. De acordo com Rees & Cameron¹⁰, o tratamento específico das glomerulonefrites crescênticas deve tentar atingir três objetivos: controlar a imunopatologia, suprimir a inflamação e limitar a cicatrização. Como regra geral, podem-se encarar as estratégias terapêuticas usadas nas GNCR àquelas que se utilizam em pacientes com doenças neoplásicas. Existe uma *fase de indução de remissão* e uma *fase de manutenção*.

Na fase de indução as drogas são usadas de forma intensiva visando não apenas o controle da imunopatologia, mas principalmente interromper rapidamente a cadeia de eventos imunológicos e inflamatórios renais antes que a disfunção renal se torne irreversível^{89, 101}. A eficácia deste tipo de abordagem é bem exemplificada por um estudo que avaliou o uso conjunto de plasmaferese e imunossupressão na doença anti-MBG¹⁰². Na maioria dos casos o tratamento resultou em desaparecimento do anticorpo anti-MBG circulante, a função renal, porém, só melhorou naqueles que ainda estavam livres de diálise. Nos pacientes em diálise a imunopatologia foi controlada, mas o rim não foi recuperado a tempo. Nas outras GNCRs é possível recuperar a função renal em uma proporção maior (mas não em todos) de pacientes em diálise. Mesmo assim, em alguns, a resposta inicial não se sustenta e ocorre deterioração posterior da função renal^{17, 110, 159}.

À medida que o paciente melhora e responde ao tratamento agudo, o regime inicial é adaptado para a fase de manutenção. Neste momento, o objetivo é **evitar a recorrência da doença** com a preocupação de **minimizar ao máximo os efeitos colaterais do tratamento**.

O quadro 10.4 mostra um regime utilizado com frequência em hospitais ingleses para lúpus, vasculites em geral e doença anti-MBG³⁵ e uma adaptação (pela inclusão de "pulsos" de metilprednisolona) do regime de "pulsos" intermitentes de ciclofosfamida usado pelo NIH em pacientes com nefrite lúpica¹⁰. Apesar da praticidade dos "pulsos" de ciclofosfamida ter popularizado este esquema, convém ressaltar que mesmo na

nefrite lúpica não existe prova de sua superioridade sobre regimes orais contendo ciclofosfamida. Na última avaliação do estudo do NIH, com 18 anos de seguimento, as curvas de sobrevivência eram absolutamente superponíveis e não havia diferença de efeitos colaterais entre o regime endovenoso e um regime oral diário de azatioprina e ciclofosfamida¹⁶⁴.

A eficácia da ciclofosfamida endovenosa intermitente em pacientes com vasculites é mais incerta. Séries de pacientes relatando sucesso terapêutico^{8, 109} são temperadas por estudos comparativos mostrando falha em um número significativo de pacientes^{10, 160, 188}.

O esquema oral do NIH referido, foi concebido no início da década de 70. Hoje em dia muitos autores relutam em utilizá-lo pelo receio dos efeitos colaterais provocados pelo uso prolongado de ciclofosfamida^{35, 88}. A ciclofosfamida oral provavelmente só deve ser usada por dois a três meses, sob pena de causar cistite hemorrágica, infertilidade e um número excessivo de complicações infecciosas³⁵. É exatamente isto que o esquema oral apresentado no quadro 10.4 tenta evitar ao substituir a ciclofosfamida pela azatioprina. Um único estudo controlado realizado no Reino Unido com a participação de nefrologistas e reumatologistas comparou formalmente os dois regimes em 38 pacientes com vasculites¹¹⁰. Os resultados preliminares, publicados apenas como resumo, mostraram uma ligeira inferioridade do regime de pulsos, que entretanto não atingiu significância estatística.

A associação de plasmaferese ao regime de imunossupressão também é discutível. Como mencionado, a plasmaferese parece beneficiar pacientes com doença anti-MBG que ainda retenham alguma função renal¹⁰². No grupo das vasculites parece ocorrer o inverso. Pacientes que ainda retêm função renal melhoram independentemente do uso de plasmaferese e somente aqueles dependentes de diálise parecem auferir algum benefício^{88, 111}. No lúpus eritematoso exis-

tem dados que demonstram de forma convincente a ineficácia desta cara modalidade de tratamento¹¹⁶.

Esquemas ainda em fase de investigação incluem anticorpos monoclonais¹²⁵, metotrexato para evitar os efeitos colaterais da ciclofosfamida⁸⁹ e gamaglobulina endovenosa para pacientes resistentes à terapia imunossupressora⁹³. De interesse também, embora ainda em nível experimental, são tentativas de modular a agressão leucocitária através da inibição da síntese de óxido nítrico¹³¹ ou da inibição de proteases³².

As causas de morte nos dias de hoje se dividem entre os efeitos da doença e as complicações infecciosas por conta da terapêutica^{2, 10, 17, 71, 72, 111, 159, 173}, razão pela qual é necessário considerável cautela e freqüentes reavaliações para tentar caminhar na estreita linha de equilíbrio entre o excessivo e o insuficiente. A expectativa atual é que a maioria dos pacientes apresente boa resposta renal, desde que tratados precocemente antes da necessidade de depuração extrarenal. A sobrevivência a longo prazo é uma meta viável e tornou-se a regra ao invés da exceção.

GLOMERULONEFRITES CRESCÊNTICAS COMO MANIFESTAÇÃO DAS VASCULITES SISTÊMICAS

Ao longo desta discussão ficou claro que as glomerulonefrites crescentes mais freqüentes – aquelas com depósitos imunes escassos ou ausentes – são, na realidade, vasculites necrosantes dos capilares glomerulares^{13, 31, 35, 134, 159, 179}. A descoberta do ANCA, ao sugerir um substrato etiopatogênico único, veio corroborar estas observações de forma absolutamente convincente.

Recentemente as observações em seres humanos receberam sustentação experimental com a seleção genética de uma estirpe de camundongos propensa à glomerulonefrite crescente¹⁰⁶. Os animais desenvolveram, como esperado, uma

Quadro 10.4 – Dois esquemas atuais utilizados no tratamento de pacientes com glomerulonefrite crescente, lúpus eritematoso e vasculites.

Esquema oral	Esquema venoso
A) Metilprednisolona – 15mg/kg EV durante 3 dias B) Prednisona – 1mg/kg/dia. Reduzir para 0,3mg/kg até o terceiro mês. Manutenção de 0,15-0,20mg/kg C) Ciclofosfamida – 2 a 2,5mg/kg VO por 2 a 3 meses (dependendo da resposta clínica) D) Azatioprina – 2mg/kg iniciado um dia após última dose de ciclofosfamida. Tratamento por tempo indefinido	A) Metilprednisolona – 15mg/kg EV durante 3 dias B) Prednisona – 0,5mg/kg/dia. Após remissão, converter para 10-20mg em dias alternados C) Ciclofosfamida – 0,75g/m ² ou 15mg/kg EV em dose única mensal durante 6 meses. Após a resposta os pulsos são trimestrais. Pulsos interrompidos após 18 meses sem atividade clínica
Plasmaferese – uso possível com os dois esquemas. Benefício provado apenas no tratamento precoce de vasculite/GNCR dependente de diálise. Talvez na doença de Goodpasture antes da necessidade de diálise. Aparentemente só é efetiva se utilizada de forma intensiva: trocas diárias com volumes acima de 3 litros, por um tempo mínimo de 7 dias	

GNCR pauciimune grave que, com nove semanas de idade, envolvia 97% dos glomérulos e que era acompanhada por intensa nefrite tubulointersticial. A surpresa foi a presença de vasculite necrosante microscópica em diversos órgãos, incluindo baço, coração, trato digestivo, útero e ovários. Por outro lado, no rim, exceto a GNCR, não havia vasculite detectável, o que se constituiu em mais uma evidência de que o alvo renal das vasculites pode ser, única e exclusivamente, a alça capilar glomerular.

Na realidade, em termos anátomo-fisiológicos isto não é de estranhar. As alças capilares glomerulares não constituem uma circulação capilar típica, pois se localizam entre duas arteríolas. Anatomicamente, portanto, o glomérulo pode ser encarado como um vaso especializado que se desenvolveu a partir de uma arteríola e exibe exatamente o calibre mais vulnerável para ser atingido por certas vasculites¹⁰⁶. Os capilares glomerulares já foram comparados a "hemiarteríolas" devido à sua localização e ao fato de parte de sua circunferência ser revestida por células do mesângio que se comportam como células miointimais⁵¹. Deste modo, a lesão glomerular da poliarterite microscópica no rim – a glomerulonefrite crescêntica – pode ser encarada, não como uma lesão capilar, mas como uma arteriolite.

Um estudo recente, que utilizou cortes seriados de rim em material de necropsia para fornecer uma análise tridimensional da estrutura vascular renal, é mais um argumento a favor da inter-relação entre GNCR e vasculite renal. Os autores observaram que, em todos os glomérulos com glomerulite, a vasculite envolvia a circulação arteriolar: às vezes progredindo desde as artérias arqueadas até o glomérulo, e, em outras, se iniciando já no interior do pólo vascular glomerular, na bifurcação da arteríola aferente no ponto em que se originam os capilares glomerulares¹⁸⁸.

Qual seria o motivo da predileção do processo vasculítico renal pela hemiarteríola glomerular? Este é um aspecto que ainda necessita de maior investigação. O freqüente acometimento das bifurcações vasculares – que é encontrada na poliarterite nodosa clássica⁸⁰, assim como na poliarterite microscópica e na glomerulite das vasculites¹⁸⁸ – sugere que fatores hemodinâmicos, talvez associados ao turbilhonamento do sangue, possam estar envolvidos. Este dado é reforçado pela tendência da vasculite recorrer em áreas previamente acometidas (bifurcação da arteríola aferente) no mesmo glomérulo¹⁸⁸. Na circulação glomerular, como agravante, existe a alta pressão normalmente vigente e a fenestração do endotélio que expõe a membrana basal diretamente à corrente sanguínea. Ambos os fatores favorecem o contato de macromoléculas potencialmente pa-

tológicas, como antígenos ou enzimas proteolíticas, diretamente sobre a parede vascular, seja em nível da alça seja do mesângio. Por fim, cerca de 25% do débito cardíaco circula pelos glomérulos. É possível que mais do que em qualquer outro órgão isto exponha o leito vascular glomerular a agentes vasculotóxicos presentes na circulação.

SERIAM TODAS AS GLOMERULONEFRITES CRESCÊNTICAS MANIFESTAÇÕES DE VASCULITE RENAL?

Como mencionado de início, as vasculites são definidas como um processo patológico com inflamação e lesão dos vasos sanguíneos⁶⁴. Todas as vasculites apresentam proporções variáveis das três lesões básicas da inflamação – exsudação, proliferação e necrose⁷. A primeira, em geral, é menos evidente nestes processos crônicos, mas as outras duas lesões ocorrem, em maior ou menor grau, em virtualmente todas as vasculites. Se considerarmos que o extremo da proliferação seria a formação de granulomas e o extremo da necrose seria o aparecimento da necrose fibrinóide, é possível enquadrar todas as vasculites em um diagrama composto por estas coordenadas (Fig. 10.9).

De maneira semelhante, as glomerulonefrites crescênticas resultam de processos inflamatórios que lesam a alça capilar glomerular levando a necrose e graus variáveis de proliferação²¹. Se os capilares podem, no caso das glomerulonefrites pauciimunes, ser considerados vasos especializados, sujeitos ao mesmo processo vasculítico das outras arteríolas, renais ou extra-renais, então **porque todas as GNCRs não podem ser consideradas como uma forma de vasculite?** Independente do mecanismo inicial de agressão glomerular (anticorpos contra constituintes da membrana, deposição de agregados imunes ou liberação intravascular de enzimas proteolíticas e radicais tóxicos), forma-se uma reação inflamatória e o resultado final é sempre o mesmo: necrose da alça capilar glomerular com extravasamento de elementos do sangue.

A hipótese também se sustenta pela freqüente associação das GNCRs com vasculites extra-renais (Quadro 10.5). Por exemplo, no grupo das GNCRs com depósitos imunes, vasculites extra-renais podem ocorrer na nefrite pós-estreptocócica^{88, 67, 92}, na nefrite por "shunt"^{50, 177}, na púrpura de Henoch-Schönlein⁸¹, no lúpus eritematoso¹⁵⁶, na artrite reumatóide¹⁵⁷ e na crioglobulinemia mista associada à hepatite C^{3, 18, 37}. Nas últimas três doenças, inclusive, pode-se estabelecer um espectro das alterações que variam desde o acometimento de grandes vasos até a GNCR. A maior freqüência de acometimento renal glomerular

Quadro 10.5 – Proposta de classificação etiopatogênica das vasculites.

Base fisiopatológica	Padrão do depósito imune	Grupo etiológico	Vasculite de vasos grandes	Vasculite de vasos médios	Vasculite de vasos pequenos	GNCR ou vasculite glomerular ¹	Vasculite pulmonar (capilarite) ²	Vasculite cutânea (leucocitoclástica)
Anticorpo anti-MBG	Linear	Anticorpo anti-MBG	-	-	Vasculite da doença de Goodpasture ³	Doença anti-MBG	Doença de Goodpasture e HPI ⁴	-
Agregados imunes	Granular e irregular	Antígenos autólogos anti-DNA Fator reumatóide	-	-	Vasculite do lúpus Vasculite reumatóide	Nefrite lúpica crescênica Glomerulonefrite (rara)	Capilarite lúpica	Vasculite lúpica ⁵
		Antígenos exógenos Crioglobulinas – HCV ⁶	-	PAN associada ao HCV	Crioglobulinemia	Crioglobulinemia	Crioglobulinemia	Crioglobulinemia
		Estreptococos Drogas, proteínas	-	-	Vasculite com GNDA Doença do soro ⁷	GNDA ⁸ Doença do soro	-	Vasculite com GNDA Doença do soro, vasculite de hipersensibilidade
		Ignorado IgA presente Outras imunoglobulinas	-	-	Henoch-Schönlein Micro-PAN com depósitos imunes	Henoch-Schönlein GN proliferativas com crescentes	-	Henoch-Schönlein ⁹
ANCA	Escasso ou ausente	ANCA	-	PAN clássica com ANCA (30%)	Micro-PAN, Wegener, Churg-Strauss	Micro-PAN, Wegener, GN paucimune com ANCA (80%)	Wegener, capilarite ANCA-associada	Micro-PAN, Wegener, Churg-Strauss
Desconhecida	Escasso ou ausente	Ignorado	Arterite craniiana (temporal), Takayasu	PAN clássica sem ANCA (70%)	Micro-PAN sem ANCA	GN paucimune sem ANCA (20%)	?	?

O mesmo mecanismo etiopatogênico pode resultar em aspectos histológicos distintos (presença ou não de granulomas, localização sistêmica, pulmonar ou renal, diferentes tamanhos dos vasos etc.), indicando que a nomenclatura clínico-patológica tradicional é provavelmente inespecífica. Algumas vasculites correspondem a um contínuo de acometimento vascular, desde vasos grandes até capilares cutâneos. Outras são limitadas em suas manifestações e acometem apenas um tipo de estrutura vascular (por exemplo, apenas glomérulos ou apenas vasos calibrosos).

¹GNCR = glomerulonefrite crescênica. Na verdade uma "arteriíte glomerular", visto ser o glomérulo anatomicamente mais próximo das arteríolas do que dos capilares.

²As vasculites pulmonares costumam se manifestar por capilarite ao invés de acometer vasos de maior calibre.

³Descrita com pouca frequência. Pode ser que resulte da coexistência de anticorpo anti-MBG e anticorpo anticitoplasma de neutrófilo.

⁴HPI = hemossiderose pulmonar idiopática.

⁵HCV = vírus da hepatite C, atualmente a causa mais frequente de crioglobulinemia mista.

⁶GNDA = glomerulonefrite difusa aguda pós-infecciosa (endocapilar).

⁷Na doença de soro em humanos é raro o quadro de vasculite sistêmica que se observa em modelos animais.

em relação a outras artérias pode ser justificada pelas características anatômicas e fisiológicas dos vasos glomerulares que favorecem a formação de agregados imunes e facilitam, pela proximidade, o estabelecimento da lesão. O mesmo raciocínio pode ser aplicado para situações com acometimento renal sem vasculite sistêmica como nas glomerulonefrites primárias. Em última análise, todas as glomerulonefrites proliferativas com crescentes podem ser definidas como um processo inflamatório que acomete as hemiarteriolas glomerulares.

Na doença anti-MBG renal a membrana basal glomerular sofre necrose por ação de anticorpos nefritogênicos e a proliferação também ocorre, embora seja menos evidente que em outras GNCRs¹⁶⁹. Além disso, vasculites sistêmicas são ocasionalmente relatadas nestes pacientes^{87, 187}, embora a recente descrição da associação de anticorpo anti-MBG e ANCA talvez forneça uma explicação alternativa para estas observações^{94, 127}.

As hemorragias pulmonares difusas das síndromes renais-pulmonares não deixam de ser uma vasculite – mais apropriadamente uma microcapilarite pulmonar. Seguindo o exemplo das GNCRs, estas lesões são classificadas conforme o padrão de deposição de complexos imunes: linear, granular e escasso ou ausente^{22, 96, 113, 168}.

O padrão linear é exclusivo para a doença de Goodpasture^{113, 148, 169}. O padrão granular ocorre nas doenças que se associam à deposição de

agregados imunes. Dentro deste grupo, a hemorragia pulmonar é mais frequentemente relatada no lúpus eritematoso^{53, 113}, mas também já foi descrita na crioglobulinemia¹²¹, púrpura de Henoch-Schönlein^{104, 113}, artrite reumatóide¹¹³ e endocardite bacteriana subaguda^{21, 113}, além de em outras síndromes renais-pulmonares onde a biopsia renal mostrou depósitos granulares mas não foi possível descobrir a etiologia^{49, 123}.

O grupo com hemorragia pulmonar e vasculites sistêmicas primárias predomina na maioria das séries^{24, 96, 113}. A imuno-histoquímica renal e pulmonar destes pacientes revela depósitos imunes escassos ou ausentes^{96, 113, 168}. Estes pacientes geralmente apresentam ANCA detectável, sendo o padrão p-ANCA (antimieloperoxidase) visto no grupo com poliarterite microscópica e capilarite^{22, 96}, enquanto pacientes com padrão c-ANCA (antiproteinase-3) podem apresentar capilarite em associação com os granulomas típicos da granulomatose de Wegener⁹⁶.

A semelhança e a possível inter-relação etio-patogênica entre GNCRs, síndromes renais-pulmonares e vasculites necrosantes já foram observadas por outros⁹⁶. Ao se considerar a GNCR e a síndrome renal-pulmonar como expressões do processo de vasculite em territórios vasculares especializados, é possível criar uma classificação que inclua todas estas manifestações (Quadro 10.5).

Para não arriscar a entrar no "pântano etimológico" da nomenclatura e classificação das

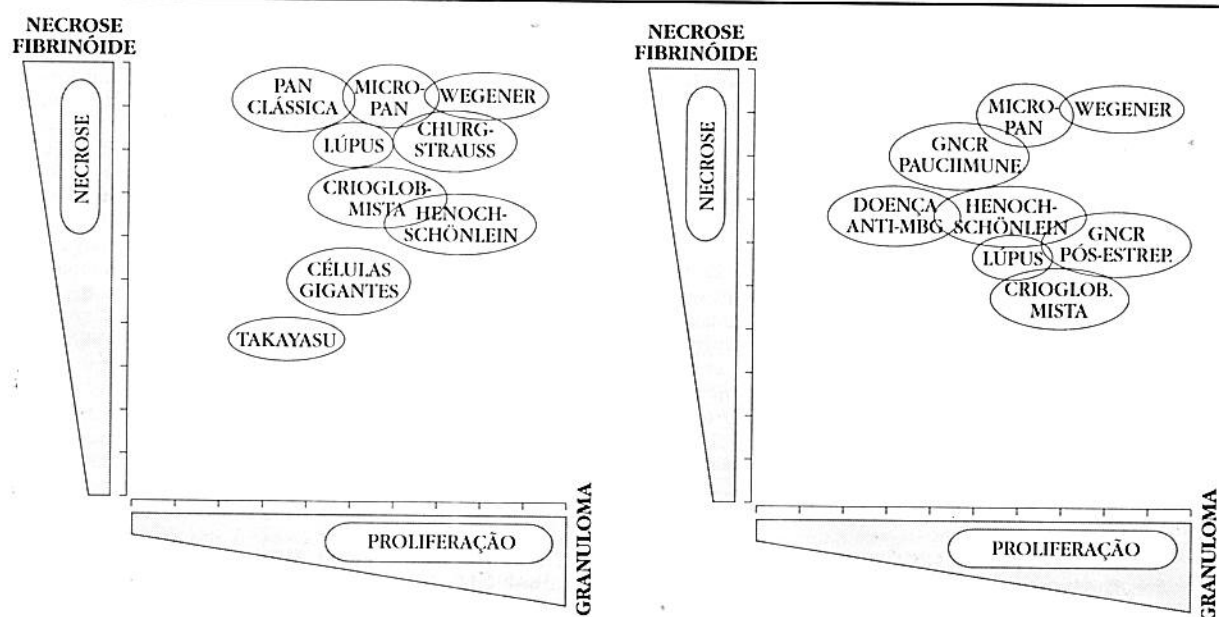


Figura 10.9 – Diagrama representando a inflamação nas vasculites em função de duas de suas lesões básicas: proliferação (em grau extremo formando granulomas) e necrose (em grau extremo se manifestando como necrose fibrinóide).

A) As vasculites mais representativas estão distribuídas conforme a intensidade das duas lesões básicas.

B) Principais glomerulonefrites crescênticas representadas também em função da intensidade de proliferação e necrose. A glomerulonefrite crescêntica corresponde a uma resposta estereotipada à necrose da alça vascular (o glomérulo é um vaso sanguíneo especializado situado entre duas arteriolas) e da resposta inflamatória conseqüente ao extravasamento do conteúdo vascular para o espaço de Bowman.

vasculites¹⁶¹, concordamos que em certos doentes é possível chegar a um rótulo diagnóstico tradicional (granulomatose de Wegener, doença de Churg-Strauss, doença de Goodpasture etc.) em função de características clínicas e patológicas peculiares⁶⁶. A diferença é que o estabelecimento de um mecanismo etiopatogênico comum permite a inclusão do grande número de doentes que não se encaixavam em critérios diagnósticos clínico-patológicos definidos (as síndromes de superposição) e que por isso, muitas vezes, não obtinham investigação diagnóstica e terapêutica apropriada. Ao contrário, a adoção de um modelo etiopatogênico de sistematização, ainda que preliminar, facilita o diagnóstico, assim como investigações futuras relacionadas a tratamento e prognóstico. Eventuais diferenças de expressão da doença terão menor impacto sobre os critérios diagnósticos e tenderão a minimizar observações discordantes. Casos de GNCR pauciimune ainda permanecem sem mecanismo definido, assim como a maior parte de pacientes com PAN clássica que não tem crioglobulinemia nem ANCA circulante. É possível também que a categoria com depósitos granulares presente mais subdivisões do que as descritas. Longe de ser um modelo perfeito, as idéias e a proposta de classificação apresentadas são esboços a serem aperfeiçoados por contribuições futuras.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABREO, K.; ABREO, F.; MITCHELL, B. & SCHLOEMER, G. – Idiopathic crescentic membranous glomerulonephritis. *Am. J. Kidney Dis.*, **8**:257-261, 1986.
2. ADU, D.; HOWIE, A.J.; SCOTT, D.G.I.; BACON, P.A.; MCGONIGLE, R.J.S. & MICHAEL, J. – Polyarteritis and the kidney. *Q. J. Med.*, **62**:221-237, 1987.
3. AGNELLO, V.; CHUNG, R.T. & KAPLAN, L.M. – A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N. Engl. J. Med.*, **327**:1490-1495, 1992.
4. ALARCON-SEGÓVIA, D. & BROWN Jr., A.L. – Classification and etiologic aspects of necrotizing angitides; an analytic approach to a confused subject with a critical review of the evidence for hypersensitivity in polyarteritis nodosa. *Mayo Clin. Proc.*, **39**:205-222, 1964.
5. ALARCON-SEGÓVIA, D. – The necrotizing vasculitides. A new pathogenetic classification. *Med. Clin. North Am.*, **61**:241-260, 1977.
6. ALMROTH, G.; ENESTRÖM, S.; HED, J.; SAMUELSSON, I. & SJÖSTRÖM, P. – Autoantibodies to leucocyte antigens in hydralazine-associated nephritis. *J. Intern. Med.*, **231**:37-42, 1992.
7. ANDERSON, W.A.D. & McCUTCHEON, M. – Inflammation. In: Anderson, W.A.D. (ed.). *Pathology*; 5th ed., Saint Louis, Mosby, 1966, p.13-51.
8. ANDRASSY, K.; ERB, A.; KODERISCH, J.; WALDHERR, R. & RITZ, E. – Wegener's granulomatosis with renal involvement: patient survival and correlations between initial renal function, renal histology, therapy and renal outcome. *Clin. Nephrol.*, **35**:139-147, 1991.
9. ATKINS, R.C.; HOLDSWORTH, S.R.; GLASGOW, E.F. & MATHEWS, F.E. – The macrophage in human rapidly progressive glomerulonephritis. *Lancet*, **1**:830-832, 1976.
10. AUSTIN, H.A.; KLIPPEL, J.H.; BALOW, J.E.; LeRICHE, N.G.; STEINBERG, A.D.; PLOTZ, P.H. & DECKER, J.L. – Therapy of lupus nephritis: controlled trial of prednisolone and cytotoxic drugs. *N. Eng. J. Med.*, **314**:614-619, 1986.
11. BACANI, R.A.; VELASQUEZ, F.; KANTER, A.; PIRANI, C.L. & POLLACK, V.E. – Rapidly progressive (non-streptococcal) glomerulonephritis. *Ann. Intern. Med.*, **69**:463-485, 1968.
12. BALDWIN, D.S.; NEUGARTEN, J.; FEINER, H.D.; GLUCK, M. & SPINOWITZ, B. – The existence of a protracted course in crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.*, **31**:790-794, 1987.
13. BALOW, J.E. – Renal vasculitis. *Kidney Int.*, **27**:954-964, 1985.
14. BEAUFILS, M.; MOREL-MAROGER, L.; SRAER, J-D.; KANFER, A.; KOURILSKY, O. & RICHET, G. – Acute renal failure of glomerular origin during visceral abscesses. *N. Eng. J. Med.*, **295**:185-189, 1976.
15. BEIRNE, G.J.; WAGNILD, J.P.; ZIMMERMAN, S.W.; MACKEN, P.D. & BURKHOLDER, P.M. – Idiopathic crescentic glomerulonephritis. *Medicine (Baltimore)*, **56**:349-381, 1977.
16. BENOIT, F.L.; RULON, D.B.; THEIL, G.B.; DOOLAND, P.D. & WATTEN, R.H. – Goodpasture's syndrome. A clinicopathological entity. *Am. J. Med.*, **37**:424-444, 1964.
17. BINDI, P.; MOUGENOT, B.; MENTRE, F.; NOEL, L.H.; PERALDI, M-N.; VANHILLE, P.; LESAVRE, P.; MIGNON, F. & RONCO, P.M. – Necrotizing crescentic glomerulonephritis without significant immune deposits: a clinical and serological study. *Q. J. Med.*, **86**:55-68, 1993.
18. BLOCH, K.J. – Cryoglobulinemia and hepatitis C virus. *N. Eng. J. Med.*, **327**:1521-1522, 1992.
19. BOLTON, W. & COUSER, W. – Intravenous pulse methylprednisolone therapy of acute crescentic rapidly progressive glomerulonephritis. *Am. J. Med.*, **66**:495-502, 1969.
20. BOLTON, W.K. – Mechanisms of glomerular injury: injury mediated by sensitized lymphocytes. *Semin. Nephrol.*, **11**:285-293, 1991.
21. BONSBIB, S.M. – Glomerular basement membrane necrosis and crescent organization. *Kidney Int.*, **33**:966-974, 1988.
22. BOSCH, X; FONT, J.; MIRAPEIX, E.; REVERT, L.; INGELMO, M. & URBANO-MÁRQUEZ, A. – Antimyceloperoxidase autoantibody-associated necrotizing alveolar capillaritis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **146**:1326-1329, 1992.
23. BOUCHER, A.; DROZ, D.; ADAFER, E. & NOEL, L.H. – Relationship between the integrity of Bowman's capsule and the composition of cellular crescents in human glomerulonephritis. *Lab. Invest.*, **56**:526-533, 1987.
24. BOYCE, N.W. & HOLDSWORTH, S.R. – Pulmonary manifestations of the clinical syndrome of acute glomerulonephritis and lung hemorrhage. *Am. J. Kidney Dis.*, **8**:31-36, 1986.
25. BRIGGS, W.A.; JOHNSON, J.P.; TEICHMAN, S.; YEAGER, H.C. & WILSON, C.B. – Antiglomerular basement membrane antibody-mediated glomerulonephritis and Goodpasture's syndrome. *Medicine (Baltimore)*, **58**:348-361, 1979.
26. BURKHOLDER, P.M. – Ultrastructure demonstrations of injury and perforation of the capillary basement membrane in acute proliferative glomerulonephritis. *Am. J. Pathol.*, **56**:251-265, 1969.
27. BUTKOWSKY, R.J.; WIESLANDER, J.; WISDOM, B.J.; BARR, J.E.; NOELKEN, M.E. & HUDSON, B.G. – Properties of the globular domain of type IV collagen: cryptic properties of the Goodpasture antigen. *J. Biol. Chem.*, **260**:8564-8570, 1985.
28. BYGREN, P.; RASMUSSEN, N.; ISAKSSON, B. & WIESLANDER, J. – Anti-neutrophil cytoplasm antibodies, anti-GBM antibodies and anti-dsDNA antibodies in glomerulonephritis. *Eur. J. Clin. Invest.*, **22**:783-792, 1992.
29. CALABRESE, L.H.; MICHEL, B.A.; BLOCH, D.A.; AREND, W.P.; EDWORTHY, S.M.; FAUCI, A.S. & cols. – The Amer-

- ican College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis. *Arthritis Rheum.*, **33**:1108-1113, 1990.
30. CALAFAT, J.; GOLDSCHMEDING, R.; RINGELING, P.L.; JANSSEN, H. & van der SCHOOT C.E. – In situ localization by double-labeling immunoelectron microscopy of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in neutrophils and monocytes. *Blood*, **75**:242-250, 1990.
 31. CALDAS, M.L.; CHARLES, L.A.; FALK, R.J. & JENNETTE, J.C. – Immunoelectron microscopic documentation of the translocation of proteins reactive with ANCA to neutrophil cell surfaces during neutrophil activation. *Am. J. Kidney Dis.*, **18**:204-205, 1991.
 32. CALDAS, M.L.R. – Efeito dos inibidores sintéticos da protease na lesão glomerular da glomerulonefrite necrosante experimental. Tese de Doutorado, Universidade Federal Fluminense, 1992, p. 1-58.
 33. CAMERON, J.S. – A clinician's view of the classification of glomerulonephritis. In: Kinkaid-Smith, P.; Mathew, T.H. & Becker, E.L. (eds.). *Glomerulonephritis. Morphology, Natural History, and Treatment*. New York, John Wiley & Sons, 1972, p. 655-675.
 34. CAMERON, J.S. – Acute renal disease in vasculitis. *Ann. Med. Interne (Paris)*, **139**:103-107, 1988.
 35. CAMERON, J.S. – New horizons in renal vasculitis. *Klin. Wochenschr.*, **69**:536-551, 1991.
 36. CARSON, C.W.; BEALL, L.D.; HUNTER, G.G.; JOHNSON, C.M. & NEWMAN, W. – Serum ELAM-1 is increased in vasculitis, scleroderma and systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, **20**:809-814, 1993.
 37. CARSON, C.W.; CONN, D.T.; CZAJA, A.J.; WRIGHT, T.L. & BRECHER, M.E. – Frequency and significance of antibodies to hepatitis C virus in polyarteritis nodosa. *J. Rheumatol.*, **20**:304-309, 1993.
 38. Case Records of the Massachusetts General Hospital – *N. Eng. J. Med.*, **308**:1343-1353, 1983.
 39. CASSIDY, M.J.D.; GASKIN, G.; SAVILL, J.; PUSEY, C.D. & REES, A.J. – Towards a more rapid diagnosis of rapidly progressive glomerulonephritis. *BMJ*, **301**:329-331, 1990.
 40. Clinicopathologic Conference – Proliferative glomerulonephritis and pulmonary hemorrhage. *Am. J. Med.*, **55**:199-210, 1973.
 41. CONN, D.L.; McDUFFIE, F.C.; HOLLEY, K.E. & SCHROETER, A.L. – Immunologic mechanisms in systemic vasculitis. *Mayo Clin. Proc.*, **51**:511-518, 1976.
 42. COUSER, W.G. – Idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis. *Am. J. Nephrol.*, **2**:57-69, 1982.
 43. COUSER, W.G. – Mediation of immune glomerular injury. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **1**:13-29, 1990.
 44. COWARD, R.A.; HAMDY, N.A.T.; SHORTLAND, J.S. & BROWN, C.B. – Renal micropolyarteritis: a treatable condition. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **1**:31-37, 1986.
 45. CSERNOK, E.; LÜDEMANN, J.; GROSS, W.L. & BAINTON, D. – Ultrastructural localization of proteinase 3, the target antigen of anti-cytoplasmic antibodies circulating in Wegener's granulomatosis. *Am. J. Pathol.*, **137**:1113-1120, 1990.
 46. CUPPS, T.R. – Cyclophosphamide: to pulse or not to pulse? *Am. J. Med.*, **89**:399-402, 1990.
 47. D'AGATI, V.; CHANDER, P.; NASH, M. & MANCILLA-JIMENEZ, R. – Idiopathic microscopic polyarteritis nodosa: ultrastructural observations of the renal vascular and glomerular lesions. *Am. J. Kidney Dis.*, **7**:95-110, 1986.
 48. DAVIES, D.J.; MORAN, J.E.; NIALL, J.F. & RYAN, G.B. – Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus etiology? *Br. Med. J. (Clin. Res.)*, **285**:606, 1982.
 49. DAVSON, J.; BALL, J. & PLATT, R. – The kidney in periarteritis nodosa. *Q. J. Med.*, **17**:175-202, 1948.
 50. DODD, H.J.; GOLDSMITH, H.J. & VERBOV, J.L. – Necrotizing cutaneous vasculitis occurring as an early feature of "shunt nephritis". *Clin. Exp. Dermatol.*, **10**:284-287, 1985.
 51. DOLMAN, K.M.; GANS, R.O.B.; VERVAAT, T.J.; ZEVENBERGEN, G.; MAINGAY, D.; NIKKELS, R.E. & cols. – Vasculitis and neutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with propylthiouracil therapy. *Lancet*, **342**:651-652, 1993.
 52. DONAGHY, M. & REES, A.J. – Cigarette smoking and lung haemorrhage in glomerulonephritis caused by antibodies to glomerular basement membrane. *Lancet*, **2**:1390-1392, 1983.
 53. EAGEN, J.W.; MEMOLI, V.A.; ROBERTS, J.L.; MATTHEW, G.R.; SCHWARTZ, M.M. & LEWIS, E.J. – Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*, **57**:545-560, 1978.
 54. EDDY, A.A. & MICHAEL, A.F. – Immunopathogenetic mechanisms of glomerular injury. In: Tisher, C.C. & Brenner, B.M. (eds.). *Renal Pathology with Clinical and Functional Correlations*. Philadelphia, Lippincott, 1989, p. 111-155.
 55. ELFENBEIN, I.B.; BALUARTE, H.J.; CUBILLOS-ROHAS, M.; GRUSKIN, A.B.; COTE, M. & CORNFELD, D. – Quantitative morphometry of glomerulonephritis with crescents: diagnostic and predictive value. *Lab. Invest.*, **32**:56-64, 1975.
 56. ELLIS, A. – Natural history of Bright's disease: clinical, histological and experimental observations. *Lancet*, **1**:1-36, 1942.
 57. EWERT, B.H.; JENNETTE, J.C. & FALK, R.J. – The pathogenetic role of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Am. J. Kidney Dis.*, **18**:188-195, 1991.
 58. FAIRLEY, C.; MATHEWSON, D.C. & BECKER, G.J. – Rapid development of diffuse crescents in post-streptococcal glomerulonephritis. *Clin. Nephrol.*, **28**:256-260, 1987.
 59. FAIRLEY, K.F. & BIRCH, D.F. – Hematuria: a simple method for identifying glomerular bleeding. *Kidney Int.*, **21**:105-108, 1982.
 60. FALK, R.J. & JENNETTE, J.C. – Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N. Eng. J. Med.*, **318**:1651-1657, 1988.
 - 60a. FALK, R.J.; HOGAN, S.; CAREY, T.S. & JENNETTE, J.C. – Clinical course of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis and vasculitis. *Ann. Intern. Med.*, **113**:656-663, 1990.
 61. FALK, R.J.; TERRELL, 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.
 62. 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.
 63. FAUCI, A.S. – Vasculitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **72**:211-223, 1983.
 64. FERRARI, E. – Ueber polyarteriitis acuta nodosa (sogenannte periarteriitis nodosa) und ihre beziehungen zur polymyositis und polyneuritis acuta. *Beitr. Pathol. Anat.*, **34**:350-383, 1903.
 65. FILLIT, H.M. & ZABRISKIE, J.B. – Cellular immunity in glomerulonephritis. *Am. J. Pathol.*, **109**:227-243, 1982.
 66. FINBERG, R.; MARK, E.J.; GOODMAN, M.; McCLUSKEY, R.T. & NILES, J.L. – Correlation of antineutrophil cytoplasmic antibodies with the extrarenal histopathology of Wegener's (pathergic) granulomatosis and related forms of vasculitis. *Hum. Pathol.*, **24**:160-168, 1993.
 67. FORDHAM III, C.C.; EPSTEIN, F.; HUFFINES, W.D. & HARRINGTON, J.R. – Polyarteritis and acute post-streptococcal glomerulonephritis. *Ann. Intern. Med.*, **61**:89-97, 1964.
 68. FRAMPTON, G.; JAYNE, D.R.W.; PERRY, G.; LOCKWOOD, C.M. & CAMERON, J.S. – Autoantibodies to endothelial cells and neutrophil cytoplasmic antigens in systemic vasculitis. *Clin. Exp. Immunol.*, **82**:227-232, 1990.
 69. FRENCH, A.J. – Hypersensitivity in the pathogenesis of the histopathologic changes associated with sulfonamide chemotherapy. *Am. J. Pathol.*, **22**:679-702, 1946.

70. GABER, L.W.; WALL, B.M. & COOKE, C.R. – Coexistence of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis and membranous glomerulonephritis. *Am. J. Clin. Pathol.*, **99**:211-215, 1993.
71. GARRETT, P.J.; DEWHURST, A.G.; MORGAN, L.S.; MASON, J.C. & DATHAN, J.R. – Renal disease associated with circulating antineutrophil cytoplasmic activity. *Q. J. Med.*, **85**:731-749, 1992.
72. GASKIN, G. & PUSEY, C.D. – ANCA-associated disease. *Q. J. Med.*, **86**:138-139, 1993.
73. GASKIN, G. & PUSEY, C.D. – Systemic vasculitis. In: Cameron, S.; Davison, A.M.; Grünfeld, J.P.; Kerr, D. & Ritz, E. (eds.). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*; Oxford, Oxford University Press, 1992, p. 612-636.
74. GHERARDI, R.; BELEC, L.; MHIRI, C.; GRAY, F.; LESCS, M.C.; SOBEL, A.; GUILLEVIN, L. & WECHSLER, J. – The spectrum of vasculitis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arthritis Rheum.*, **36**:1164-1174, 1993.
75. GLASSOCK, R.J. & BENNETT, C.M. – The glomerulopathies. In: Brenner, B.M. & Rector Jr., F.C. (eds.). *The Kidney*; Philadelphia, Saunders, 1976, p. 973-981.
76. GOLDSCHMEDING, R.; van der SCHOOT, C.E.; ten BOKKEL HUININK, D.; HACK, C.E.; van der ENDE, M.E.; KALLENBERG, C.G.M. & von dem BORNE, A.E. – Wegener's granulomatosis autoantibodies identify a novel diisopropylfluorophosphate-binding protein in the lysosomes of normal human neutrophil. *J. Clin. Invest.*, **84**:1577-1587, 1989.
77. GORE, I. – Blood and lymphatic vessels. In: Anderson, W.A.D. (ed.). *Pathology*; 5th ed., Saint Louis, Mosby, 1966, p. 570-609.
78. GROSS, W.L.; CSERNOK, E.S. & SCHMITT, W.H. – Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: immunobiological aspects. *Klin. Wochenschr.*, **69**:558-566, 1991.
79. GROSS, W.L.; LUDEMANN, G.; KIEFER, G. & LEHMANN, H. – Anticytoplasmic antibodies in Wegener's granulomatosis. *Lancet*, **1**:806, 1986.
80. GROSS, W.L.; SCHMITT, W.H. & CSERNOK, E. – ANCA and associated diseases: immunodiagnostic and pathogenetic aspects. *Clin. Exp. Immunol.*, **91**:1-12, 1993.
81. HALL, J.B.; WADHAM, B.M.; WOOD, C.J.; ASHTON, V. & ADAM, W.R. – Vasculitis and glomerulonephritis: a subgroup with an antineutrophil cytoplasmic antibody. *Aust. N. Z. J. Med.*, **14**:277-278, 1984.
82. HARRISON, C.V.; LOUGHRIDGE, L.W. & MILNE, M.D. – Acute oliguric renal failure in acute glomerulonephritis and polyarteritis nodosa. *Q. J. Med.*, **33**:39-55, 1964.
83. HAUSCHILD, S.; SCHMITT, W.H.; KEKOW, J.; SZYMKOWIAK, C. & GROSS, W.L. – Hohe Serumspiegel von ICAM-1 bei der aktiven generalisierten Wegener'schen Granulomatose. *Immun. Infekt.*, **20**:84-85, 1992.
84. HAYCOCK, G.B. – The nephritis of Henoch-Schönlein purpura. In: Cameron, S.; Davison, A.M.; Grünfeld, J.P.; Kerr, D. & Ritz, E. (eds.). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*; Oxford, Oxford University Press, 1992, p. 595-612.
85. HE, C.J.; RONDEAU, E. & MEDCALE, F.L. – Thrombin increases proliferation and decreases fibrinolytic activity of kidney glomerular epithelial cells. *J. Cell. Physiol.*, **146**:131-140, 1991.
86. HEPTINSTALL, R.H. – Polyarteritis (periarteritis) nodosa and rheumatoid arthritis. In: Heptinstall, R.H. (ed.). *Pathology of the Kidney*. 2nd ed., Boston, Little Brown, 1974, p. 601-638.
87. HEPTINSTALL, R.H. – Rapidly progressive glomerulonephritis. In: Heptinstall, R.H. (ed.). *Pathology of the Kidney*. 2nd ed., Boston, Little Brown, 1974, p. 371-391.
88. HOFFMAN, G.S.; LEAVITT, R.Y.; FLEISHER, T.A.; MINOR, J.R. & FAUCI, A.S. – Treatment of Wegener's granulomatosis with intermittent high-dose intravenous cyclophosphamide. *Am. J. Med.*, **89**:403-410, 1990.
89. HOFFMAN, G.S.; LEAVITT, R.Y.; KERR, G.S. & FAUCI, A.S. – The treatment of Wegener's granulomatosis with glucocorticoids and methotrexate. *Arthritis Rheum.*, **35**:1322-1329, 1992.
90. HOLZMAN, L.B. & WIGGINS, R.C. – Glomerular crescent formation. *Semin. Nephrol.*, **11**:346-353, 1991.
91. HUNTER, G.G.; AREND, W.P.; BLOCH, D.A.; CALABRESE, L.H.; FAUCI, A.S.; FRIES, J.F. & cols. – The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis: introduction. *Arthritis Rheum.*, **33**:1065-1067, 1990.
92. INGELFINGER, J.R.; McCLUSKEY, R.T.; SCHNEEBERGER, E.E. & GRUPE, W.E. – Necrotizing arteritis in acute post-streptococcal glomerulonephritis. *J. Pediatr.*, **91**:228-232, 1977.
93. JAYNE, D.R.W.; DAVIES, M.L.; FOX, C.L.V.; BLACK, C.M. & LOCKWOOD, C.M. – Treatment of systemic vasculitis with pooled intravenous immunoglobulin. *Lancet*, **337**:1137-1139, 1991.
94. JAYNE, D.R.W.; MARSHALL, P.D.; JONES, J.S. & LOCKWOOD, C.M. – Antibodies to GBM and neutrophil cytoplasm in rapidly progressive glomerulonephritis. *Kidney Int.*, **37**:965-970, 1990.
95. JENNETTE, J.C. & FALK, R.J. – Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and associated diseases: a review. *Am. J. Kidney Dis.*, **15**:517-529, 1990.
96. JENNETTE, J.C. & FALK, R.J. – Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies: new insight into crescentic glomerulonephritis, pulmonary-renal syndrome, and systemic vasculitis. *AKF Nephrol. Letter*, **6**:11-18, 1989.
97. JENNETTE, J.C. & FALK, R.J. – Diagnosis and management of glomerulonephritis and vasculitis presenting as acute renal failure. *Med. Clin. North Am.*, **74**:893-908, 1990.
98. JENNETTE, J.C. & HIPPE, C.G. – The epithelial cell antigen phenotype of glomerular crescents. *Am. J. Clin. Pathol.*, **86**:274-280, 1985.
99. JENNETTE, J.C. & MANDAL, A.K. – The syndrome of glomerulonephritis. In: Jennette, J.C. & Mandal, A.K. (eds.). *Diagnosis and Management of Renal Disease and Hypertension*. Philadelphia, Lea and Febiger, 1988, p. 206-237.
100. JENNETTE, J.C.; WILKMAN, A.S. & FALK, R.J. – Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and vasculitis. *Am. J. Pathol.*, **135**:921-930, 1989.
101. JENNINGS, L.; ROHOLT, O.A.; PRESSMAN, D.; BLAU, M.; ANDRES, G.A. & BRENTJEN, J.R. – Experimental anti-alveolar basement membrane-mediated pneumonitis. I. The role of increased permeability of the alveolar capillary wall induced by oxygen. *J. Immunol.*, **127**:129-134, 1981.
102. JOHNSON, J.P.; MOORE Jr., J.; AUSTIN, H.A.; BALOW, J.E.; ANTONOVYCH, T.T. & WILSON, C.B. – Therapy of antglomerular basement membrane antibody disease: analysis of prognostic significance of clinical, pathologic and treatment factors. *Medicine (Baltimore)*, **64**:219-227, 1985.
103. KALLENBERG, C.G.M.; MULDER, A.H.L. & TERVAERT, J.W.C. – Antineutrophil cytoplasmic antibodies: a still-growing class of autoantibodies in inflammatory disorders. *Am. J. Med.*, **93**:675-682, 1992.
104. KATHURIA, S. & CHEIFEC, G. – Fatal pulmonary Henoch-Schönlein syndrome. *Chest*, **82**:654-656, 1982.
105. KEOGAN, M.T.; ESNAULT, V.L.M.; GREEN, A.J.; LOCKWOOD, C.M. & BROWN, D.L. – Activation of normal neutrophils by anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *Clin. Exp. Immunol.*, **90**:228-234, 1992.
106. KINJOH, K.; KYOGOKU, M. & GOOD, R.A. – Genetic selection for crescent formation yields mouse strain with rapidly progressive glomerulonephritis and small vessel vasculitis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **90**:3413-3417, 1993.
107. KLEINKNECHT, D.; MOREL-MAROGER, L.; CALLARD, P.; ADHEMAR, J.-P. & MAHIEU, P. – Antiglomerular basement membrane nephritis after solvent exposure. *Arch. Intern. Med.*, **140**:230-232, 1980.
108. KOVACS, E. – Fibrogenic cytokines: the role of immune mediators in the development of scar tissue. *Immunol. Today*, **12**:17-23, 1991.

109. KUNIS, C.L.; KISS, B.; WILLIAM, G.; D'AGATI, V. & APPEL, G.B. – Intravenous "pulse" cyclophosphamide therapy of crescentic glomerulonephritis. *Clin. Nephrol.*, **37**:1-7, 1992.
110. KUSSMAUL, A. & MAIER, R. – Über eine bisher nicht beschriebene eigenthümliche Arterienkrankung (Periarteritis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellähmung einhergeht. *Disch. Arch. Klin. Med.*, **1**:484-518, 1866.
111. LAN, H.Y.; NIKOLIC-PATERSON, D.J. & ATKINS, R.C. – Involvement of activated periglomerular leukocytes in the rupture of Bowman's capsule and glomerular crescent progression in experimental glomerulonephritis. *Lab. Invest.*, **67**:743-51, 1992.
112. LANGHANS, T. – Über die Veränderung der Glomeruli bei der Nephritis nebst einigen Bemerkungen über die Entstehung der Fibrinylinder. *Arch. Pathol. Physiol. Klin. Med.*, **76**:85-119, 1879.
113. LEATHERMAN, J.W.; SIBLEY, R.K. & DAVIES, S.E. – Diffuse intrapulmonary hemorrhage and glomerulonephritis unrelated to antiglomerular basement membrane antibody. *Am. J. Med.*, **72**:401-410, 1982.
114. LERNER, R.A.; GLASSOCK, R.J. & DIXON, F.J. – The role of antiglomerular basement membrane antibody in the pathogenesis of human glomerulonephritis. *J. Exp. Med.*, **126**:989-1004, 1967.
115. LESAVRE, P.; NÖEL, L.-H.; CHAVEAU, D.; GEFFRIAUD, C. & GRÜNFELD, J.P. – Antigen specificities and clinical distribution of ANCA in kidney diseases. *Klin. Wochenschr.*, **69**:552-557, 1991.
116. LEWIS, E. & LACHIN, J. – Lupus Nephritis Collaborative Study Group: primary outcomes in the controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. *Kidney Int.*, **31**:208, 1987 (Abstract).
117. LEWIS, E.J.; CAVALLO, T.; HARRINGTON, J.T. & COTRAN, R.S. – An immunopathologic study of rapidly progressive glomerulonephritis in the adult. *Hum. Pathol.*, **2**:185-208, 1971.
118. LEWY, J.E.; SALINAS-MADRIGAL, L.; HENDRON, P.B.; PIRANI, C.L. & METCAFF, J. – Clinico-pathological correlations in acute poststreptococcal nephritis. *Medicine (Baltimore)*, **50**:453-501, 1971.
119. LIE, J.T. & Members and Consultants of the American College of Rheumatology – illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes. *Arthritis Rheum.*, **33**:1074-1087, 1990.
120. LIGHTFOOT Jr., R.W.; MICHEL, B.A.; BLOCH, D.A.; HUNTER, G.G.; ZVAIFLER, N.J.; McSHANE, D.J. & cols. – The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum.*, **33**:1088-1093, 1990.
121. LOCKWOOD, C.M. – Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: a nephrologist's perspective. *Am. J. Kidney Dis.*, **18**:171-174, 1991.
122. LOCKWOOD, C.M. – Specificity and pathogenicity of antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Exp. Nephrol.*, **1**:13-18, 1993.
123. LOUGHLIN, G.M.; TAUSSIG, L.M.; MURPHY, S.A.; STRUNK, R.C. & KOHNEN, P.W. – Immune complex-mediated glomerulonephritis and pulmonary hemorrhage simulating Goodpasture's syndrome. *J. Pediatr.*, **93**:181-184, 1978.
124. MARTINEZ, J.S. & KOHLER, P.F. – Variant "Goodpasture's syndrome"? *An. Intern. Med.*, **75**:67-75, 1971.
125. MATHIESON, P.W.; COBBOLD, S.P.; HALE, G.; CLARK, M.R.; OLIVEIRA, D.G.B.; LOCKWOOD, C.M. & WALDMANN, H. – Monoclonal antibody therapy in systemic vasculitis. *N. Engl. J. Med.*, **323**:250-254, 1990.
126. MATHIESON, P.W.; LOCKWOOD, C.M. & OLIVEIRA, D.B.G. – T and B cell responses to neutrophil cytoplasmic antigens in systemic vasculitis. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, **63**:135-141, 1992.
127. McCANCE, D.R.; MAXWELL, A.P.; HILL, C.M. & DOHERTY, C.C. – Glomerulonephritis associated with antibodies to neutrophil cytoplasm and glomerular basement membrane. *Postgrad. Med. J.*, **68**:186-188, 1992.
128. McLEISH, K.R.; YUM, M.N. & LUFT, F.C. – Rapidly progressive glomerulonephritis in adults: clinical and histological correlations. *Clin. Nephrol.*, **10**:43-50, 1978.
129. MEADOWS, R. – Glomerulonephritis with fibrin and crescent formation. In: Kinkaid-Smith, P.; Mathew, T.H. & Becker, E.L. (eds.). *Glomerulonephritis. Morphology, Natural History, and Treatment*. New York, John Wiley, 1973, p. 695-710.
130. MORITA, T.; SUZUKI, Y. & CHURG, J. – Structure and development of the glomerular crescent. *Am. J. Pathol.*, **72**:349-368, 1973.
131. MULLIGAN, M.S.; MONCADA, S. & WARD, P.A. – Protective effects of inhibitors of nitric oxide synthase in immune complex-induced vasculitis. *Br. J. Pharmacol.*, **107**:1159-1162, 1992.
132. NAISH, P.; PENN, G.B.; EVANS, D.J. & PETERS, D.K. – The effects of defibrination of nephrotoxic nephritis in the rabbit. *Clin. Sci.*, **42**:643-646, 1972.
133. NATHAN, C.F. – Secretory products of macrophages. *J. Clin. Invest.*, **79**:319-326, 1987.
134. NEILD, G.H.; CAMERON, J.S.; OGG, C.S.; TURNER, D.R.; WILLIAMS, D.G.; CHANTLER, C. & cols. – Rapidly progressive glomerulonephritis with extensive glomerular crescent formation. *Q. J. Med.*, **52**:395-416, 1983.
- 134a. NEVES, F.C.; SUASSUNA, J.; LEONELLI, M.; HARTLEY, B. & CAMERON, J.S. – Cell activation and the role of cell-mediated immunity in vasculitis. *Contrib. Nephrol.*, **94**:13-21, 1991.
135. NÖEL, L.-H.; GEFFRIAUD, C.; CHAUVEAU, D.; HOUEHOU, S.; LANDAIS, P.; KIRHAOUI, F. & cols. – Antineutrophil cytoplasm antibodies: diversity and clinical applications. *Adv. Nephrol.*, **22**:237-267, 1993.
136. NOLASCO, F.E.B.; CAMERON, J.S.; HARTLEY, B.; COELHO, A.; HILDRETH, G. & REUBEN, R. – Intraglomerular T cells and monocytes in nephritis: study with monoclonal antibodies. *Kidney Int.*, **31**:1160-1166, 1987.
137. NÖLLE, B.; SPECKS, U.; LUDEMANN, J.; ROHRBACH, M.S.; DEREMME, R.A. & GROSS, W.L. – Anticytoplasmic antibodies: their immunodiagnostic value in Wegener's granulomatosis. *Ann. Intern. Med.*, **111**:28-40, 1989.
138. NORONHA, I.L.; KRÖGER, C.; ANDRASSY, K.; RITZ, E. & WALDHERR, R. – In situ production of TNF- α , IL1 β and IL-2R in ANCA-positive glomerulonephritis. *Kidney Int.*, **43**:682-692, 1993.
139. NTOSO, K.A.; TOMASZEWSKI, J.E.; JIMENEZ, S.A. & NEILSON, E.G. – Penicillamine-induced rapidly progressive glomerulonephritis in patients with progressive systemic sclerosis: successful treatment of two cases and a review of the literature. *Am. J. Kidney Dis.*, **8**:159-163, 1986.
140. PALL, A.; LUQMANI, R.A.; ADU, D.; RICHARDS, N.; HOWIE, A.J.; EMERY, P.; MICHAEL, J. & BACON, P.A. – Controlled trial of pulse cyclophosphamide (PCY) and prednisolone (PP) versus continuous cyclophosphamide (CCY) and prednisolone (CP) in the treatment of systemic vasculitis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **3**:317, 1992.
141. PARAG, K.B.; NARAN, A.D.; SEEDAT, Y.K.; NATHOO, B.C.; NAICKER, I.P. & NAICKER, S. – Profile of crescentic glomerulonephritis in Natal – a clinicopathological assessment. *Q. J. Med.*, **68**:629-636, 1988.
142. POLLACK, V. & MENDONZA, N. – Rapidly progressive glomerulonephritis. *Med. Clin. North Am.*, **55**:1397-1415, 1971.
143. POVEDA, R.; DÍAZ-GALLO, C.; CARRERA, M.; GONZÁLEZ, M.T.; PAC, V.; VIDALLER, A.; CARRERAS, L. & ALSINA, J. – Vasculitis renal no hematurica en pacientes seniles. *Med. Clin. (Barc)*, **98**:582-585, 1992.
144. REES, A.J. & CAMERON, J.S. – Crescentic glomerulonephritis. In: Cameron, S.; Davison, A.M.; Grünfeld, J.-P.; Kerr, D. & Ritz, E. (eds.). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford, Oxford University Press, 1992, p. 418-438.

145. RICCI, A.R. & GREGORY, J.E. – The experimental demonstration that periarteritis nodosa is a manifestation of hypersensitivity. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, **72**:65-88, 1943.
146. ROSE, G.A. & SPENCER, H. – Polyarteritis nodosa. *Q. J. Med.*, **26**:43-81, 1957.
147. ROVIN, B.H. & SCHREINER, G.F. – Cell-mediated immunity in glomerular disease. *Annu. Rev. Med.*, **42**:25-33, 1991.
148. SALANT, D.J. – Immunopathogenesis of crescentic glomerulonephritis and lung purpura. *Kidney Int.*, **32**:408-425, 1985.
149. SARNO, E.N.; ALVARENGA, F.B.F.; RUZANY, F. & GATTASS, D.R. – Distribution of mononuclear phagocytes in glomerulonephritis with crescents. *Nephron*, **32**:265, 1982 (Letter).
150. SAUS, J.; WIESLANDER, J.; LANGEVELD, J.P.M.; QUINONES, S. & HUDSON, B.G. – Identification of the Goodpasture antigen as the alpha 3 (IV) chain of collagen IV. *J. Biol. Chem.*, **263**:13374-13380, 1988.
151. SAVAGE, C.O.S.; POTTINGER, B.E.; GASKIN, G.G.; PUSEY, C.D. & PEARSON, J.D. – Autoantibodies developing to myeloperoxidase and proteinase 3 in systemic vasculitis stimulate neutrophil cytotoxicity toward cultured endothelial cells. *Am. J. Pathol.*, **141**:335-342, 1992.
152. SAVIGE, J.A.; GALLICCHIO, M.; GEORGIOU, T. & DAVIES, D.J. – Diverse target antigens recognized by circulating anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated renal vasculitides. *Clin. Exp. Immunol.*, **82**:238-243, 1990.
153. SCHER, R.L. & GROSSMAN, M.A. – Immune aspects of glomerulonephritis associated with pulmonary hemorrhage. *Ann. Intern. Med.*, **60**:1009-1021, 1964.
154. SCHREINER, G.F.; RAKOWSKI, T.A.; ARGY, W.P.; MARCAURELE, J.; MAHER, J. & BAUER, H. – Natural history of oliguric glomerulonephritis. In: Kinkaid-Smith, P.; Mathew, T.H. & Becker, E.L. (eds.). *Glomerulonephritis. Morphology, Natural History, and Treatment*. New York, John Wiley, 1973, p. 711-725.
155. SCHREINER, G.F. – The role of the macrophage in glomerular injury. *Semin. Nephrol.*, **11**:268-275, 1991.
156. SCHWARTZ, M.M. – Lupus vasculitis. *Contrib. Nephrol.*, **99**:35-45, 1992.
157. SCOTT, D.G.I.; BACON, P.A. & TRIBE, C.R. – Systemic rheumatoid vasculitis: a clinical and laboratory study of 50 cases. *Medicine (Baltimore)*, **60**:288-297, 1981.
158. SERGENT, J.S.; LOCKSHIN, M.D.; CHRISTIAN, C.L. & GOCKE, D.J. – Vasculitis with hepatitis B antigenemia: long-term observations in nine patients. *Medicine (Baltimore)*, **55**:1-18, 1976.
159. SERRA, A.; CAMERON, J.S.; TURNER, D.R.; HARTLEY, B.; OGG, C.S.; NEILD, G.H.; WILLIAMS, D. G.; TAUBE, D.; BROWN, C.B. & HICKS, J.A. – Vasculitis affecting the kidney: presentation, histopathology and long-term outcome. *Q. J. Med.*, **53**:181-207, 1984.
160. Southwestern Pediatric nephrology Study Group – A clinicopathological study of crescentic glomerulonephritis in 50 children. *Kidney Int.*, **27**:450-458, 1985.
161. SPARGO, B.H.; SEYMOUR, A.E. & ORDÓÑEZ, N.G. (eds.) – *Renal Biopsy Pathology with Diagnostic and Therapeutic Implications*. New York, John Wiley, 1980.
162. SPRINGER, T.A. – Adhesion receptors of the immune system. *Nature*, **346**:425-434, 1990.
163. STANTON, M.C. & TANGE, J.D. – Goodpasture's syndrome (pulmonary haemorrhage associated with glomerulonephritis). *Aust. NZ. J. Med.*, **7**:132-144, 1958.
164. STEINBERG, A.D. & STEINBERG, S.C. – Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arthritis Rheum.*, **34**:945-950, 1991.
165. STRIKER, G.E.; CUTLER, R.E.; HUANG, T.W. & BENDITT, E.P. – Renal failure, glomerulonephritis and glomerular epithelial cell hyperplasia. In: Kinkaid-Smith, P.; Mathew, T.H. & Becker, E.L. (eds.). *Glomerulonephritis. Morphology, Natural History, and Treatment*. New York, John Wiley, 1972, p. 655-675.
166. TAKEDA, S.; KIDA, H.; YOKOYAMA, H.; TOMOSUGI, N. & KOBAYASHI, K. – Two distinct types of crescentic glomerulonephritis. *Clin. Nephrol.*, **37**:285-293, 1992.
167. TERVAERT, J.W.C.; GOLDSCHMIEDING, R.; ELEMA, J.D.; LIMBURG, P.C.; van der GIESSEN, M.; HUITEMA, M.G. & cols. – Association of autoantibodies to myeloperoxidase with different forms of vasculitis. *Arthritis Rheum.*, **33**:1264-1272, 1990.
168. THOMAS, H.M. & IRWIN, R.S. – Classification of diffuse intrapulmonary hemorrhage. *Chest*, **68**:483-484, 1975.
169. TURNER, N. & REES, A.J. – Antiglomerular basement membrane disease. In: Cameron, S.; Davisom, A.M.; Grünfeld, J.-P.; Kerr, D. & Ritz, E. (eds.). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford, Oxford University Press, 1992, p. 438-456.
170. van der WOUDE, F.J.; DAHA, M.R. & van ES, L.A. – The current status of neutrophil cytoplasmic antibodies. *Clin. Exp. Immunol.*, **78**:143-148, 1989.
171. van der WOUDE, F.J.; RASMUSSEN, N.; LOBATTO, S.; WIJK, A.; PERMIN, H.; van ES, L.A. & cols. – Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet*, **1**:425-429, 1985.
172. VASSALLI, P. & McCLUSKEY, R.T. – The pathogenic role of the coagulation process in rabbit Masugi nephritis. *Am. J. Pathol.*, **45**:653-677, 1964.
173. VELOSA, J.A. – Idiopathic crescentic glomerulonephritis or systemic vasculitis. *Mayo Clin. Proc.*, **62**:145-147, 1987.
174. VOLHARD, F. – Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen (Bright'sche Krankheit). In: Mohr, L. & Staehelin, R. (eds.). *Handbuch der Inneren Medizin*. Berlin, Springer-Verlag, 1918, vol. 3, pt. 2, p. 1149.
175. VOLHARD, F. & FAHR, T. (eds.) – *Die Bright'sche Nierenerkrankheit. Klinik, Pathologie und Atlas*. Berlin, Springer-Verlag, 1914.
176. WAINWRIGHT, J. & DAVSON, J. – The renal appearances in the microscopic form of periarteritis nodosa. *J. Path. Bact.*, **62**:189-196, 1950.
177. WAKABAYASHI, Y.; KOBAYASHI, Y. & SHIGEMATSU, H. – Shunt nephritis: histological dynamics following removal of the shunt: case report and review of the literature. *Nephron*, **40**:111-117, 1985.
178. WALTON, E.W. – Giant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis). *Br. Med. J.*, **2**:265-270, 1958.
179. WEISS, M.A. & CRISSMAN, J.D. – Segmental necrotizing glomerulonephritis: diagnostic, prognostic and therapeutic significance. *Am. J. Kidney Dis.*, **6**:199-211, 1985.
180. WHITWORTH, J.A.; MOREL-MAROGER, L.; MIGNON, F. & RICHET, G. – The significance of extracapillary proliferation. Clinicopathological review of 60 patients. *Nephron*, **16**:1-19, 1976.
181. WILSON, C.B. & DIXON, F.J. – Anti-glomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis. *Kidney Int.*, **3**:74-89, 1973.
182. WILSON, C.B. & DIXON, F.J. – Diagnosis of immunopathologic renal disease. *Kidney Int.*, **5**:389-401, 1974.
183. WILSON, C.B. & DIXON, F.J. – The renal response to immunological injury. In: Brenner, B.M. & Rector Jr., F.C. (eds.). *The Kidney*, 1st ed., Philadelphia, Saunders, vol. 2, 1976, p. 838-940.
184. WILSON, C.B. & DIXON, F.J. – The renal response to immunological injury. In: Brenner, B.M. & Rector Jr., F.C. (eds.). *The Kidney*, 3rd ed., Philadelphia, Saunders, vol. 1, 1986, p. 800-889.
185. WILSON, C.B. & SMITH, R.C. – Goodpasture's syndrome associated with influenza A2 virus infection. *Ann. Intern. Med.*, **76**:91-94, 1972.
186. WILSON, C.B. – Immunologic aspects of renal diseases. *JAMA*, **268**:2904-2909, 1992.
187. WU, M.-J.; RAJARAM, R.; SHELP, W.D.; BEIRNE, G.J. & BURKHOLDER, P.M. – Vasculitis in Goodpasture's syndrome. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, **104**:300-302, 1980.

188. YAMAGUCHI, N.; ITOH, N. & SHIGEMATSU, H. – The features of glomerulitis in the acute stage of panarteritis nodosa: developmental process of glomerulitis and correlation between glomerular and vascular lesions. *Virchows Arch. Pathol. Anat. Histopathol.*, **421**:65-71, 1992.

189. YEUNG, C.K.; WONG, K.L.; WONG, W.S.; NG, M.T.; CHAN, K.W. & NG, W.L. – Crescentic lupus nephritis. *Clin. Nephrol.*, **21**:252-258, 1984.

190. ZEEK, P.M. – Periarteritis nodosa: a critical review. *Am. J. Clin. Pathol.*, **22**:777-790, 1952.

11

FISIOPATOLOGIA DO EDEMA NEFRÓTICO

Viktoria Woronik



INTRODUÇÃO

A retenção de sódio no paciente nefrótico é classicamente relacionada à hipovolemia secundária à "hiponcoticidade" plasmática, que por sua vez decorre da hipoalbuminemia por proteinúria maciça. Esta cascata de eventos, no entanto, nem sempre é constatada nos pacientes nefróticos trazendo dúvidas quanto à gênese dos edemas nesta situação.

FORMAÇÃO DE EDEMAS E REDUÇÃO DA PRESSÃO ONCÓTICA DO PLASMA

A visão tradicional da formação do edema nefrótico é a de que a hipoalbuminemia provoca uma redução da pressão coloidosmótica do sangue favorecendo movimento de água do espaço vascular para o intersticial, produzindo, portanto, hipovolemia que ativaria sensores de volume e mecanismos hemodinâmicos e neuro-humorais, que, por sua vez, sinalizariam ao rim para reter sódio e água^{2,8,19}. Entretanto, múltiplas observações sugerem que esta explicação não é tão simples assim. Veja-se o caso da síndrome clínica e espécie de ratos com hipoalbuminemia congênita que não é necessariamente acompanhada de edemas¹.

O movimento de fluido do leito capilar entre os espaços intravascular e intersticial é determinado pelo balanço das forças de Starling entre esses dois compartimentos:

$$J_v = K_f (P_c - P_i) - (\pi_c - \pi_i)$$

onde J_v é o fluxo de volume, K_f é o coeficiente de ultrafiltração, P_c a pressão hidrostática capilar, P_i é a pressão hidrostática intersticial, π_c é a pressão oncótica capilar e π_i é a pressão oncótica intersticial. Em normais a pressão oncótica do plasma (COP) é aproximadamente 24mmHg, enquanto a

intersticial é de 12mmHg, criando-se portanto um gradiente transcavilar de 12mmHg. Com a instalação da hipoalbuminemia, a COP do plasma cai, verificando-se a seguir uma queda da COP intersticial e com isso um gradiente transcavilar praticamente normal até valores de albumina plasmática por volta de 1g%. Para que ocorra uma queda da COP intersticial^{3, 15, 16} são deflagrados mecanismos de adaptação com aumento do fluxo linfático ("wash-down"), inclusive com proliferação de capilares linfáticos. Admite-se que o "wash-down" é deflagrado por um discreto aumento do volume e pressão hidráulica intersticial, induzidos por uma perda inicial de fluido para o interstício. Como resultante deste mecanismo temos que o "pool" total de albumina corpórea é redistribuído de tal forma que uma fração maior do que a normal está localizada no espaço intravascular e a concentração da albumina intersticial pode ser tão baixa que chega a 5% da do plasma¹². Estes fatos servem portanto para a manutenção do volume sanguíneo e defendem o organismo da formação de edemas¹³.

Dados clínicos obtidos por Noddeland e cols.¹⁸ estudando pacientes nefróticos confirmam estes dados teóricos.

Em resumo, podemos dizer que o paciente nefrótico ao diminuir a sua COP plasmática desenvolve os seguintes mecanismos homeostáticos que limitam a filtração de fluido capilar excessiva: aumento da pressão hidrostática intersticial, aumento do fluxo linfático, queda da pressão oncótica intersticial, queda da permeabilidade de capilar à albumina.

EDEMA E VOLUME INTRAVASCULAR

No mecanismo clássico da formação de edemas admite-se que a hipovolemia intravascular desempenha papel fundamental. No entanto, há

poucas evidências clínicas para isso. Estudo com medidas de volemia pela RISA, ou hemácias marcadas com cromo, feito em 250 pacientes, mostrou volume sanguíneo diminuído em apenas 30%, estando normal em 50% e até aumentado em 20%⁹. Outros estudos mostram que a hipovolemia é ainda menos freqüente nos pacientes nefróticos^{5, 6, 7, 9, 14, 15}.

Críticas com relação aos métodos de medida de volemia foram aventadas e já ultrapassadas. Considera-se hoje que a medida de volume plasmático com RISA, desde que obedecidas certas normas técnicas, é fiel estimador da volemia do paciente nefrótico. Portanto, como apenas 30% tem volemia baixa, fica bastante abalada a teoria clássica da formação de edemas secundária à hipovolemia. Dados por nós obtidos confirmam este fato.

Assim, estudando-se pacientes nefróticos com glomerulopatias primárias constatamos, como na literatura, que apenas 30% tinha volemia diminuída enquanto nos restantes 70% era normal ou elevada²⁷.

Por outro lado, a medida de alguns hormônios marcadores de hipovolemia também não contribui para elucidar o problema. Assim, medidas de renina plasmática e aldosterona são normais, altas ou baixas, independente da volemia^{7, 17, 24, 25}. Da mesma forma se comportam norepinefrina, arginina vasopressina (AVP) e peptídeo natriurético atrial (ANP)^{6, 15, 24}.

Estudos com expansão de volume confirmam que a hipovolemia pode não ser o estímulo primário da retenção de sódio nestes pacientes²². Assim, infusão aguda de plasma hiperoncótico ou albumina pobre em sal não produz de forma habitual um substancial aumento da excreção de sódio^{4, 25}, a não ser numa situação particular de síndrome nefrótica, que é a de lesões mínimas em crianças^{15, 24}. Nestas crianças a administração de albumina hiperoncótica ou imersão em banheira ("head-out water immersion") resulta na supressão de AVP, renina, aldosterona e norepinefrina circulantes com aumento dos níveis plasmáticos de ANP associados à natriurese e à diurese.

Considerando o exposto, podemos sugerir a existência de duas populações de pacientes nefróticos: uma com doença de lesão mínima esteroide responsiva que tende a ter contração de volume e estimulação do eixo renina-angiotensina-aldosterona e outra esteroide resistente que se caracteriza por volemia normal ou aumentada com supressão do eixo renina-angioaldosterona. Portanto, na maioria dos pacientes nefróticos adultos, o possível papel da hipovolemia na retenção de sódio é muito questionável despertando o interesse para o estudo de fatores intra-renais na instalação do edema nefrótico.

RITMO DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR (RFG) E RETENÇÃO DE SÓDIO

O RFG em pacientes com síndrome nefrótica pode estar normal, diminuído ou até ocasionalmente aumentado. Como o RFG modula diretamente a carga filtrada de sódio, sua redução abaixo de 30% pode representar uma importante restrição à excreção de sódio. Portanto, o RFG torna-se um fator importante na retenção de sódio apenas naqueles pacientes que desenvolvem insuficiência renal²³.

FATORES FÍSICOS PERITUBULARES E RETENÇÃO DE SÓDIO

Fatores físicos peritubulares – pressão hidrostática e oncótica – foram aventados como importantes fatores no mecanismo de reabsorção de sódio. Considerando que na síndrome nefrótica pura, não complicada por insuficiência renal, a pressão oncótica peritubular é baixa e a pressão hidrostática elevada, estaria estabelecida uma situação de natriurese proximal. Algumas observações antigas em pacientes submetidos a bloqueio de reabsorção tubular de sódio com diuréticos adequados confirmam uma natriurese proximal¹⁰. Porém, estudos recentes usando a técnica de "clearance" de lítio como marcador de reabsorção tubular de sódio constatam uma reabsorção proximal aumentada de sódio. Em protocolo por nós realizado comparando normais e nefróticos, obtivemos valores de reabsorção proximal fracional de sódio de 80,4% e 89,6% para normais e nefróticos, respectivamente²⁷, demonstrando-se uma hiperatividade proximal.

NERVOS RENAI E RETENÇÃO DE SÓDIO

É conhecido o efeito natriurético obtido após a desnervação renal assim como o efeito antinatriurético por aumento de estimulação simpática. Trabalhos experimentais em ratos nefróticos, induzidos por adriamicina, demonstraram uma hiperatividade de nervos renais neste modelo participando da retenção de sódio, que é parcialmente revertida por desnervação renal²⁰.

FATORES INTRA-RENAIS PRÓPRIOS DA SÍNDROME NEFRÓTICA

Dado a inconsistência de aventar-se fatores extra-renais na gênese dos edemas em síndrome nefrótica, tornou-se premente o estudo mais detalhado de fatores que estariam no próprio rim e que deflagrariam primariamente a retenção de sódio e água.

Protocolo experimental, muito bem conduzido por Ichikawa e cols.¹¹ induzindo síndrome nefrótica unilateral por puomicina em ratos, demonstrou que apenas o rim acometido excreta menos sódio. Tal efeito ocorre por uma exagerada reabsorção de sódio nas porções terminais do néfron (túbulo coletor medular e cortical). Esta constatação coloca em discussão o papel da composição do fluido intratubular como regulador das reabsorções de fluido e solutos pelo próprio túbulo. Assim, a proteína intratubular patologicamente presente no rim acometido poderia deflagrar, por mecanismos desconhecidos, uma maior retenção de sódio.

Tem-se estudado recentemente o papel do peptídeo natriurético atrial em síndrome nefrótica. Concentrações plasmáticas de ANP em pacientes nefróticos podem ser normais, altas ou baixas²¹, porém a infusão exógena deste peptídeo provoca uma natriurese atenuada ("blunted natriuresis") em relação a normais, com o mesmo nível plasmático.

Estudo de receptores e ação pós-receptores de ANP em ratos com síndrome nefrótica induzida por adriamicina demonstram, elegantemente, uma atividade aumentada de fosfodiesterases inativando o GMD-cíclico e atenuando com isso o efeito biológico do ANP²⁶. Tal protocolo, único na literatura, em sua linha, adiciona mais um dado a favor do papel primariamente do rim na gênese do edema nefrótico.

Em resumo, podemos dizer que na síndrome nefrótica a teoria clássica da retenção de sódio decorrente de uma hipovolemia secundária à "hiponcoticidade" plasmática fica abalada pelas evidências de uma retenção primária de sódio enumeradas a seguir.

1. Volemia freqüentemente normal ou aumentada.
2. Atividade de renina e aldosterona não obrigatoriamente elevadas.
3. Instalação da natriurese durante a recuperação precede a elevação da concentração plasmática de proteína.
4. Excreção de sódio é modesta após infusão de albumina ou imersão em banheira.
5. Retenção de sódio no modelo de nefrite unilateral é confinada ao rim doente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BENHOLD, H.; KLAUS, D. & SCHEURLEN, P.G. - Volume regulation and renal function in analbuminemia. *Lancet*, **2**:1169-1170, 1960.
2. BENHOLD, D.B. & ALEXANDER, E.A. - Edema formation in the nephrotic syndrome: pathophysiologic mechanisms. *Cardiovasc. Med.*, **4**:605-610, 1979.
3. BRADLEY, S.E. - The pathophysiology of hypoproteinemic edema. *Contr. Nephrol.*, **21**:75-80, 1980.
4. BROWN, E.A.; MARKANDU, N.D.; SAGNELLO, G.A. & cols. - Evidence that some mechanism other than renin system causes sodium retention in nephrotic syndrome. *Lancet*, **2**:1237-1239, 1982.
5. BROWN, E.A.; MARKANDU, N.D.; SAGNELLO, G.A. & cols. - Sodium retention in nephrotic syndrome is due to an intrarenal defect: evidence from steroid-induced remission. *Nephron.*, **39**:290-295, 1985.
6. DORHOUT MEES, E.J.; GEERS, A.B. & KOOMANS, H.A. - Blood volume and sodium retention in the nephrotic syndrome: a controversial pathophysiological concept. *Nephron.*, **36**:201-211, 1984.
7. DORHOUT MEES, E.J.; ROSS, J.C.; BOER, P. & cols. - Observations on edema formation in the nephrotic syndrome in adults with minimal lesions. *Am. J. Med.*, **67**:378-384, 1979.
8. FADNES, H.O.; PAPE, J.R. & SUNDSFJORD, J.A. - A study on edema mechanism in nephrotic syndrome. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **46**:533-538, 1986.
9. GEERS, A.B.; KOOMANS, H.A.; BOER, P. & DORHOUT MEES, E.J. - Plasma volume measurements in patients with nephrotic syndrome. *Kidney Int.*, **23**:123-128, 1983.
10. GRAUSZ, H.; LIEBERMAN, R. & EARLEY, L.E. - Effect of plasma albumin on sodium reabsorption in patients with nephrotic syndrome. *Kidney Int.*, **1**:47-54, 1972.
11. ICHIKAWA, I.; RENNKE, H.G.; HOYER, J.R.; BADR, K.F.; SCHOR, N.; TROY, J.L. & BRENNER, B.M. - Role for intrarenal mechanisms in the impaired salt excretion of experimental nephrotic syndrome. *J. Clin. Invest.*, **71**:91-103, 1983.
12. JENSEN, H.; ROSSING, N.; ANDERSON, S.B. & JARNUM, S. - Albumin metabolism in the nephrotic rat: nutritional considerations. *Am. J. Physiol.*, **247**:F191-F198, 1984.
13. KAYSEN, G.A.; MYERS, B.D.; COUSER, W.G. & cols. - Mechanisms and consequences of proteinuria. *Lab. Invest.*, **54**:479-485, 1986.
14. KOOMANS, H.A.; BRAAN, B.; GEERS, A.B. & cols. - The importance of plasma protein for blood volume and blood pressure homeostasis. *Kidney Int.*, **30**:730-735, 1986.
15. KOOMANS, H.A.; GEERS, A.B.; DORHOUT MEES, E.J. & KORTLANDT, W. - Lowered tissue fluid oncotic pressure protects the blood volume in the nephrotic syndrome. *Nephron.*, **42**:317-322, 1986.
16. KOOMANS, H.A.; KORTLANDT, W.; GEERS, A.B. & DORHOUT MEES, E.J. - Lowered protein content of tissue fluid in patients with the nephrotic syndrome: observations during disease and recovery. *Nephron.*, **40**:391-395, 1985.
17. MELTZER, J.L.; KEIM, H.J.; LARAGH, J.H. & cols. - Nephrotic syndrome: vasoconstriction and hypervolemic types indicated by renin-sodium profiling. *Ann. Intern. Med.*, **91**:688-696, 1979.
18. NODDELAND, H.; RIISNES, S.M. & FADNES, H.O. - Interstitial fluid colloid osmotic and hydrostatic pressures in subcutaneous tissue of patients with nephrotic syndrome. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **42**:139-146, 1982.
19. PALMER, B.F. - Nephrotic edema - pathogenesis and treatment. *Am. J. Med. Sci.*, **306**:53-67, 1993.
20. PERICO, N.F.; DELAINI, C.; LUPINI, A.; BENIGNI, M.; GALBUSERA, P. & REMUZZI, G. - Blunted excretory response to atrial natriuretic peptide in experimental nephrosis. *Kidney Int.*, **36**:57-64, 1989.
21. PETERSON, C.; MADSON, B.; PERMAN, A. & cols. - Atrial natriuretic peptide and the renal response to hypervolemia in nephrotic humans. *Kidney Int.*, **34**:825-831, 1988.
22. RABELINK, T.J.; BIJLSMA, J.A. & KOOMANS, H.A. - Iso-oncotic volume expansion in the nephrotic syndrome. *Clin. Sci.*, **84**:627-632, 1993.
23. SHAPIRO, M.D.; NICHOLLS, K.M.; GROVES, B.M. & SCHRIER, R.W. - Role of glomerular filtration rate in the impaired sodium and water excretion of patients with the nephrotic syndrome. *Am. J. Kidney Dis.*, **8**:81-89, 1986.
24. TULASSAY, T.; RASCHER, W.; LANGE, R.E. & cols. - Atrial natriuretic peptide and other vasoactive hormones in nephrotic syndrome. *Kidney Int.*, **31**:1391-1395, 1987.
25. USBERTI, M.; FREDERICO, S.; MECCAPIELLO, S. & cols. - Role of plasma vasopressin in the impairment of water excretion in nephrotic syndrome. *Kidney Int.*, **25**:422-429, 1984.

26. VALENTIN, J.P.; CHANGBIN, Q.; MULDOWNNEY, W.P.; YING, W.Z.; GARDNER, D.G. & HUMPHREYS, M.H. – Cellular basis for blunted volume expansion natriuresis in experimental nephrotic syndrome. *J. Clin. Invest.*, **90**:1302-1312, 1992.
27. WORONIK, V.; SABBAGA, E. & MARCONDES, M. – *Plasma Volume and Tubular Reabsorption of Sodium Measured by Lithium Clearance in Nephrotic Patients Before and after Edema Remotion. XIIth International Congress of Nephrology*. Jerusalem, 1993, p. 84.

SÍNDROME NEFRÓTICA NA INFÂNCIA

Clotilde Druck Garcia
Anelise Uhlmann



DEFINIÇÃO

A síndrome nefrótica (SN) é definida pela presença de proteinúria maciça, hipoalbuminemia, hiperlipidemia e edema. A proteinúria é a anormalidade primária, inicial da SN, enquanto os demais achados clínicos e laboratoriais são manifestações secundárias²⁷.

Existe proteinúria maciça em crianças quando, com albumina plasmática inferior a 3g%, a excreção de proteínas na urina for acima de 40mg/m² de superfície corporal por hora³⁰ ou de 50mg/kg/dia¹³. O índice proteína/creatinina em amostra urinária isolada é proporcional à proteinúria de 24h, considerando-se resultados daquele índice superiores a 3,5 como indicativo de "proteinúria nefrótica"^{25, 27}.

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA E HISTOPATOLÓGICA

A SN pode ocorrer a qualquer momento na evolução de diferentes doenças glomerulares, costumando ser classificada como: primária ou secundária²⁷. É primária aquela em que o envolvimento único ou predominante é glomerular. Na SN secundária as alterações glomerulares são parte de alterações induzidas por uma doença sistêmica ou então a SN é devido a um evento identificável: infecção, exposição a drogas ou neoplasias¹⁶.

A classificação histopatológica da SN está descrita no quadro 12.1. As grandes categorias de doenças glomerulares são definidas basicamente segundo critérios de microscopia óptica complementados por informações de imunofluorescência e microscopia eletrônica.

A SN pode ser clinicamente dividida em síndrome nefrótica congênita ou, de acordo com a

resposta aos corticosteróides, em córtico-sensível ou córtico-resistente. A forma congênita de SN está presente no nascimento ou ocorre até três meses após, podendo ser do tipo finlandês, devido à esclerose mesangial difusa ou, ainda, secundária a sífilis congênita^{29, 46}.

Duas glomerulopatias são responsáveis por 91% das SN em crianças: lesões glomerulares mínimas (83%) e glomeruloesclerose segmentar e focal (8%)²⁷. Por sua relevância, no presente capítulo nos restringiremos a abordar essas duas entidades mais freqüentes.

Quadro 12.1 – Síndrome nefrótica primária – Classificação das lesões histopatológicas²⁷.

Lesão glomerular mínima
Glomerulonefrite proliferativa mesangial
Glomeruloesclerose focal
– glomeruloesclerose segmentar e focal
– glomeruloesclerose global e focal
Proliferação mesangial difusa
Nefropatia membranosa
Glomerulonefrite mesangiocapilar
– tipo 1 com depósitos subendoteliais
– tipo 2 com depósitos densos intramembranosos
– tipo 3 com depósitos transmembranosos
Glomerulonefrite endocapilar
Glomerulonefrite crônica

Lesões glomerulares mínimas (LGM)

A microscopia óptica e a imunofluorescência são geralmente normais e a microscopia eletrônica mostra fusão de processos podais. Pode ocorrer, entretanto, leve proliferação do mesângio e depósito de IgM à imunofluorescência. A síndrome nefrótica por LGM afeta principalmente meninos entre 2 e 5 anos. É, clinicamente, de início súbito, com edema generalizado e pressão arterial normal^{46, 47}.

Achados laboratoriais típicos incluem proteinúria seletiva, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia, função renal normal e ausência de hematuria. A função renal, no entanto, pode estar diminuída em caso de hipovolemia, e hematuria transitória pode estar presente em 30% dos casos. Esses dois últimos achados, portanto, se ocasionais não excluem LGM¹⁷.

Os pacientes com lesões mínimas mantêm função renal normal a longo prazo se corticossensíveis. A mortalidade em crianças com SN por LGM é rara (2 a 7%), e quando ocorre é geralmente secundária a infecção ou hipovolemia. Os pacientes cortico-dependentes tendem a ter maior mortalidade e morbidade. O número de recidivas tende a diminuir na idade adulta, entretanto, um início de SN antes dos 6 anos de idade predispõe a um curso prolongado da doença¹⁷.

Glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF)

A GESF na microscopia óptica mostra grave comprometimento de parte de alguns glomérulos, com aderência entre alças capilares e a cápsula de Bowman, e com hialinose no mesângio adjacente. Os glomérulos mais comprometidos são os da região justamedular. Pode ocorrer evolução para esclerose completa do glomérulo (esclerose global focal). As lesões típicas de GESF não são exclusivamente associadas à nefrose idiopática, podendo ser encontradas como evento secundário numa grande variedade de situações, como por exemplo: nefropatia do refluxo, hipertensão arterial, Alport, nefropatia do HIV etc.⁶⁵

A SN tem início mais tardio do que em LGM e os sintomas aparecem de forma gradual. Há maior prevalência de hipertensão, azotemia e hematuria microscópica. Os achados laboratoriais incluem, geralmente, proteinúria não seletiva, hematuria, glicosúria renal e outros decorrentes de defeitos tubulares proximais¹⁷.

Os fatores de risco que levam à progressão para insuficiência renal crônica, além da não resposta ao corticóide, que é o principal, são: persistência de proteinúria nefrótica, área de esclerose glomerular central, biópsia pré-tratamento evidenciando GESF, raça negra³².

PATOGÊNESE

Lesões glomerulares mínimas, proliferação mesangial difusa e glomeruloesclerose segmentar e focal são vistas como uma só entidade com variantes morfológicas. Apesar de muitas indicações sugerindo envolvimento do sistema imune com base nos linfócitos T, sua etiologia e patogênese ainda persistem desconhecidas²⁸. Nessa entidade, a imunofluorescência geralmente é nega-

tiva, exceto em lesões segmentares nas quais poderá haver depósito de IgM e C3. O significado patogênico e prognóstico do depósito de IgM está sujeito a controvérsia²⁸.

COMPLICAÇÕES

A SN leva secundariamente a um risco aumentado de infecção, hiperlipidemia e hipercoagulabilidade¹⁴.

A hipoalbuminemia é geralmente acompanhada por níveis diminuídos de imunoglobulinas e suscetibilidade aumentada a infecções^{19, 55}. Outros fatores contribuem para o risco de infecção: desnutrição protéica, aumento do conteúdo líquido dos tecidos e diminuição da eficácia da resposta inflamatória. As infecções, principalmente as de vias aéreas superiores, antecedem as recidivas de SN¹⁷.

A hiperlipidemia é freqüente e varia de acordo com a duração da doença, intensidade da proteinúria, dieta, idade, uso de diuréticos, corticóides e beta-bloqueadores⁶⁷. A etiologia provável é de que seja pelo aumento de síntese hepática de lipoproteínas, concomitante com seu catabolismo diminuído. A hiperlipidemia em pacientes com SN de longa duração aumenta o risco de doenças cardiovasculares³⁷.

A hipercoagulabilidade existente nos pacientes nefróticos decorre do aumento da produção de fatores de coagulação associado a perda urinária de agentes fibrinolíticos, aumento da viscosidade sanguínea, hemoconcentração e hiperlipidemia¹⁰.

TRATAMENTO NÃO ESPECÍFICO

Manejo geral

Dieta

A conduta tradicional diante de proteinúria maciça era aumentar o conteúdo protéico da dieta com o objetivo de intensificar a síntese hepática de albumina. Entretanto, esta conduta aumenta o catabolismo protéico e leva à hiperfiltração no capilar glomerular, elevando a taxa de proteinúria. Atualmente, portanto, preconiza-se dieta normoprotéica de acordo com a idade, isto é, em torno de 1g/kg/24h³⁸.

A restrição de líquidos nem sempre se faz necessária, exceto havendo edema importante e hiponatremia⁶⁵.

Terapia diurética

No tratamento do edema, a conduta, sempre que possível, é aguardar sua resolução natural que

ocorre com a diminuição da proteinúria. O uso de diuréticos não altera o curso natural da doença e deve ficar restrito a casos especiais com edema importante. Visando aumentar a pressão oncótica para diminuir o edema, pode-se usar albumina endovenosa, seguida pela administração de diuréticos^{6, 65}. A dose recomendada de albumina é de 0,5-1,0g/kg⁶⁶. O efeito assim obtido é transitório e de alto custo financeiro. Além disso, o uso de albumina pode retardar a resposta terapêutica do corticóide e induzir mais recidivas⁶⁸. Havendo necessidade de se manter diurético, deve-se optar por tiazídico. Os diuréticos e os corticóides produzem depleção de potássio, estando indicada sua suplementação ou uso de espironolactona na dose de 0,5 a 5mg/kg/24h.

Tratamento e prevenção de complicações

Infecção

Os nefróticos infectam-se com muita frequência. Um quadro infeccioso causa exacerbação de SN e interfere na efetividade da terapia específica. Sepsicemia deve ser considerada em qualquer criança nefrótica em estado geral grave: exames culturais devem ser coletados e o tratamento com antibióticos iniciado. Dor abdominal e vômitos sugerem peritonite, mas se faz necessário o diagnóstico diferencial com hipovolemia, pancreatite aguda ou úlcera induzida por corticóide⁶⁵.

Hipovolemia

Hipovolemia e conseqüente colapso circulatório podem ser prevenidos reconhecendo-se os fatores de risco a que estão associados: diarreia, sépsis, ou terapia com diuréticos acompanhada de dor abdominal e aumento da concentração de hemoglobina em 1-2g/dL. A criança com hipovolemia sintomática necessita imediata expansão de volume com plasma, na quantidade de 20mL/kg, devendo ser essa infusão monitorizada⁶⁵.

Hipercoagulabilidade

Essa complicação é prevenível pelo reconhecimento precoce de estados hipovolêmicos, por critérios na utilização de diuréticos, cuidados em venopunções (não puncionando membros inferiores) e estimulando-se a mobilização. Episódios de trombose devem ser tratados com heparinização. O uso profilático de anticoagulantes não está estabelecido⁶⁹.

Imunizações

Nenhuma vacina deve ser utilizada na fase ativa da doença ou durante o uso de imunossupressores.

Completando um ano de remissão da doença, sem uso de corticóides, deve ser feita a vacinação que tiver sido adiada. Devido à alta frequência de infecções por pneumococos, preconiza-se o uso de vacinas contra esse agente.

Apoio e educação dos pais

A família deve ser instruída com relação à cronicidade da doença, ao risco das infecções, ao modo do seu acompanhamento e sobre o uso e efeitos colaterais dos imunossupressores. Devem ser orientados a pesquisar rotineiramente proteinúria. Para tanto, o teste mais acessível é com ácido sulfossalicílico a 3%.

TRATAMENTO ESPECÍFICO

Para planejar o tratamento específico do paciente nefrótico, o mais adequado seria classificar com exatidão sua doença glomerular através de biópsia renal. Atualmente, com a utilização de técnicas como Biopty³⁹ ou Monopty⁶⁴, agulhas mais finas (Tru-cut)²⁴ e localização do rim pela ecografia²⁰ diminuíram os riscos e a biópsia renal ficou facilitada. Muitos centros pediátricos, entretanto, reduziram o número de biópsias renais. Isso se deve ao fato de que o mais importante para discernir o prognóstico desses pacientes é a resposta que apresentam após um curso de corticosteróides. Uma criança com idade superior a um ano, com concentração sérica de C3 normal, e que não tenha quadro clínico atípico, é provável que apresente SN secundária a LGM³⁴ e se beneficie com tratamento de prednisona, sendo desnecessária a biópsia^{46, 50, 68}. Existe concordância em biopsiar, no pré-tratamento, adolescentes e pacientes com concentração de C3 diminuída, bem como após tratamento inicial com corticóide se:

- permaneceram córtico-resistentes após seis a oito semanas de tratamento, ou
- forem recidivantes freqüentes ou córtico-dependentes, uma vez candidatos ao uso de imunossupressor⁶⁶.

Lesão glomerular mínima

As crianças com LGM respondem muito bem à prednisona; 93% ficam livres de proteinúria em 8 semanas de tratamento.

A resposta à prednisona não é imediata, ocorre um intervalo de uma a duas semanas antes da remissão, que é definida como desaparecimento da proteinúria (menor do que 4mg/m²/h) no mínimo por três dias consecutivos. Para se considerar remissão completa é necessário nor-

malização da albumina, o que se deve atingir em quatro semanas de tratamento com prednisona¹⁷.

Tratamento inicial

O esquema de tratamento inicial recomendado pelo ISKDC (International Study of Kidney Diseases in Children)^{34, 35} é com prednisona, 60mg/m²/24h (dose máxima de 80mg/24h), por quatro semanas, continuando-se com dose reduzida para 40mg/m² (máximo de 60mg) três dias consecutivos na semana (por exemplo, às segundas, terças e quartas-feiras), durante quatro semanas.

A maioria dos nefrologistas pediátricos utiliza o mesmo esquema e, após as quatro primeiras semanas, segue utilizando a medicação em dias alternados.

Um estudo multicêntrico realizado na Alemanha propõe o uso mais prolongado de corticóide para diminuir o número de recidivas, utilizando prednisona 60mg/m²/dia por seis semanas, continuando com 40mg/m²/48h por mais seis semanas^{4, 11}. Este estudo mostrou diminuição das recidivas de 61% no grupo com tratamento convencional (oito semanas) *versus* 36% no grupo que utilizou 12 semanas. Não houve aumento da incidência de efeitos colaterais, sendo portanto uma opção terapêutica válida.

Tratamento de recidiva

A proteinúria deve ser monitorizada em casa (teste com ácido sulfossalicílico) e sua presença identificada antes do aparecimento de edema. Aproximadamente 85% das crianças com SN por LGM têm recidiva, que é definida pela presença de proteinúria no teste qualitativo, ou maior do que 4mg/kg/h em três dias de uma semana¹⁷.

O tratamento da recidiva deverá ser iniciado precocemente, antes que o paciente fique sintomático.

Os esquemas de corticóides preconizados para tratamento da recidiva são com prednisona 60mg/m²/24h até se obter ausência de proteinúria por três dias consecutivos, em tratamento máximo de quatro semanas, seguido por 40mg/m²/24h em três dias consecutivos da semana^{35, 36} ou 40mg/m²/48h durante quatro semanas. Na tentativa de prolongar o período de remissão, tem-se utilizado 35mg/m²/48h durante seis meses, como segunda etapa do tratamento^{1, 59}.

Tratamento das recidivas freqüentes e na córtico-dependência

Em torno de 40% dos pacientes com SN por LGM apresentam recidivas freqüentes ou córtico-dependência^{35, 36}. Consideram-se recidiva fre-

qüente duas recorrências de proteinúria nos seis meses após a resposta inicial, e córtico-dependência quando ocorre recorrência durante o esquema de retirada de prednisona ou até duas semanas após a suspensão desta¹⁷.

Nesses casos o tratamento inclui o esquema anterior (tratamento da recidiva) e manutenção de corticóide em dose baixa por período variável de tempo⁵⁹.

Com a finalidade de diminuir os efeitos colaterais do uso prolongado de prednisona tem sido estudado um novo corticóide, o Deflazacort²¹. Este tem eficácia imunossupressora semelhante à prednisona, mas teria menor efeito hiperglicemiante, menor incidência de fácies cushingóide e permitiria um crescimento mais acelerado do que a prednisona. A dose necessária no caso é maior, 6mg de Deflazacort correspondendo a 5mg de prednisona.

Em pacientes córtico-dependentes ou com recidivas freqüentes que apresentem efeitos de toxicidade dos corticóides, tem sido proposto o uso de agentes alquilantes tais como ciclofosfamida e clorambucil^{17, 65}. A eficácia destas drogas é semelhante. Em doses superiores às recomendadas ambas acarretam risco de toxicidade gonadal e neoplasias. A dose preconizada de clorambucil é 0,15mg/kg/dia por oito semanas, não se devendo ultrapassá-la.

A dose recomendada de ciclofosfamida é de 2mg/kg/dia. A duração do tratamento para a criança com recidivas freqüentes é de oito semanas, enquanto para os córtico-dependentes é de 12 semanas^{2, 3, 16}. É recomendado não ultrapassar no tratamento a dose total de 200mg/kg. Os efeitos colaterais mais freqüentes são cistite hemorrágica, leucopenia e alopecia. Podem ser evitados, utilizando-se a medicação pela manhã e realizando-se controle quinzenal com leucograma. A alopecia é transitória.

O levamisole é um anti-helmíntico que tem propriedades imunorreguladoras. Tem sido utilizado para diminuir recidivas e diminuir a necessidade de corticóide. Não temos experiência com essa droga¹¹. Neste grupo de pacientes se não houver resposta aos agentes alquilantes ou os efeitos de toxicidade dos corticóides forem importantes, estaria indicado o uso de ciclosporina.

Tratamento da córtico-resistência

É raro (menos de 5%) que uma criança com LGM não responda ao esquema inicial de oito semanas de corticóide.

Estes pacientes têm indicação formal de biópsia. O tratamento posterior inclui associação de corticóide com agentes alquilantes (semelhante ao que descreveremos para GESF) e uso de ciclosporina. Esses pacientes, na maioria, numa se-

gunda biopsia apresentam glomeruloesclerose segmentar e focal. Seu prognóstico é reservado e geralmente evoluem para insuficiência renal crônica¹⁷.

Glomeruloesclerose segmentar e focal

A taxa de resposta ao corticóide é de 25%, e utiliza-se esquema semelhante ao proposto para LGM¹⁵. O tratamento da SN por GEF corticóide-resistente, ou com resposta parcial, não está bem estabelecido e constitui uma questão aberta.

Vários tratamentos têm sido experimentados, incluindo agentes alquilantes associados ou não a "pulsos" de metilprednisolona^{15, 42, 66}, antiinflamatórios não hormonais⁹ e antiagregantes plaquetários⁵¹. Ainda está por ser determinado o valor a longo prazo desses tratamentos.

A associação de metilprednisolona endovenosa com um agente alquilante oral em crianças com SN córtico-resistente tem mostrado um índice de remissão de 85%, conforme estudos orientados por Mendoza⁴². O protocolo inclui 6 "pulsos", em dias alternados, de metilprednisolona endovenosa na dose de 30mg/kg seguido de "pulsos" semanais por oito semanas, associado a clorambucil na dose de 0,2mg/kg/dia 8 semanas ou ciclofosfamida 2mg/kg/dia 12 semanas. Após, segue-se com pulsos de metilprednisolona cada 2 semanas por 8 semanas e pulsos mensais por 10 meses. É mantida prednisona na dose de 2mg/kg em dias alternados. Seguimos este protocolo em oito crianças com GEF córtico-resistente, utilizando ciclofosfamida na dose preconizada e metilprednisolona 20mg/kg/dose (máximo 1g), dose inferior à recomendada. Destas oito crianças, quatro enfrentaram em remissão prolongada e quatro obtiveram resposta parcial. Atenção deve ser dada ao uso de pulsos de metilprednisolona, devido a seus efeitos colaterais¹².

Manejo da criança com proteinúria prolongada

O manejo da SN resistente ao tratamento com corticóide e/ou imunossupressor deve ter como objetivos diminuir a proteinúria e retardar a progressão da perda da função renal.

A redução da proteinúria pode ser obtida através de medidas dietéticas e uso de drogas como indometacina^{5, 19, 30, 58} e inibidores de enzima de conversão renina-angiotensina^{9, 26, 30}.

A progressão da perda da função renal pode ser retardada através do controle da pressão arterial e da normalização dos níveis séricos de lipídeos⁶⁷.

Uma dieta vegetariana pura, restrita em proteína (0,7g/kg/dia) e suplementada com aminoácidos essenciais e cetanoálogos, tem sido de-

monstrada levar à diminuição significativa da proteinúria em pacientes nefróticos. Essa dieta leva a aumento de proteínas séricas, diminuição do colesterol e não induz à má nutrição, porém tem baixa tolerabilidade⁸. A indicação de drogas hipolipemiantes é limitada aos pacientes com SN sustentada e com outros fatores de risco, como hipertensão, que não obtiveram melhora com dieta. Uma dessas drogas, o lovastatin, parece ser eficaz e seguro quando usado por longo prazo⁵².

Uso de ciclosporina A (CyA)

A CyA é um modulador específico dos linfócitos T. A droga suprime a resposta proliferativa das células mitogênicas estimuladas e é efetiva em estágios precoces de ativação do linfócito T^{10, 60}.

Há várias evidências de que a ciclosporina tenha ação sobre a proteinúria em crianças nefróticas. O modo de ação da ciclosporina na SN é complexo. A proteinúria pode ser suprimida através de efeitos imunológicos e/ou hemodinâmicos intra-renais^{7, 10, 45, 50}.

A substituição do corticóide pela ciclosporina poderia beneficiar pacientes com SN por LGM e GEF que apresentem recidivas freqüentes ou córtico-dependência com manifestações de toxicidade aos esteróides^{11, 12, 31, 43, 61}.

No grupo de pacientes com SN córtico-resistente, a CyA pode mostrar-se útil quando associada à prednisona⁴⁸. Aguardam-se até três meses para obter a resposta, caso não ocorra a droga deve ser suspensa. A nefrotoxicidade é maior nesse grupo¹⁸.

Nos pacientes com função renal normal e com a devida monitorização é improvável que ocorra disfunção renal grave com o uso de CyA^{41, 43}.

Como a CyA é uma droga com potencial nefrotóxico que pode ser evitado, devemos biopsiar toda criança imediatamente pré-tratamento. Sinais de lesão intersticial importante e/ou insuficiência renal prévia contra-indica seu uso¹⁵.

A duração do tratamento é individualizada. Vários estudos indicam que a ciclosporina é efetiva na manutenção de remissão de proteinúria, porém há uma concordância em que a resposta seja freqüentemente "ciclosporina dependente", isto é, ocorra recidiva após a suspensão da droga¹⁷. Isso pode ser minimizado retirando-se a CyA lentamente. Temos utilizado o esquema preconizado por Ponticelli^{53, 54}. Utilizam-se em crianças 6mg/kg/dia durante nove meses retirando a medicação em três a seis meses, reduzindo-a até a dose mínima efetiva de 2,5mg/kg/dia. Caso a duração seja superior a 12 meses, é necessário nova biopsia renal para que se avalie o grau de nefrotoxicidade¹⁷.

A indicação do uso de ciclosporina em crianças nefróticas deve ser bem analisada, e a utiliza-

ção dessa droga deve seguir protocolos rigorosos de controle²².

Recorrência no transplante renal

As crianças com glomeruloesclerose segmentar e focal que realizam transplante renal têm risco de recorrência em torno de 25-35% e de perda do enxerto secundária a isto em um terço desses casos^{17, 23}.

Vários fatores de risco têm sido relatados, sendo o principal a SN por GESF maligna com perda rápida da função renal (dentro de três anos do diagnóstico). Os pacientes de raça negra são menos suscetíveis a essa complicação.

Apesar de existirem relatos de que o transplante renal com doador vivo relacionado com HLA semelhante aumentaria o risco de recidiva da doença, não existe nenhum trabalho que realmente comprove tal afirmação. Inclusive Tejani⁶², em um estudo multicêntrico, analisando 127 crianças transplantadas com GESF, não mostra diferença entre recidiva e tipo de doador. Como a sobrevida do transplante utilizando doador vivo relacionado é superior, não há justificativa para não se utilizarem esses doadores nessas crianças. A prevenção ou tratamento da recorrência da GESF ainda não está bem estabelecida. Existem algumas publicações sobre o tratamento dessas recidivas com ciclosporina em doses elevadas, pulsos de metilprednisolona, ciclofosfamida e plasmáfereze, porém são relatos de caso em um número insuficiente de pacientes^{13, 23}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie – Alternate-day versus intermittent prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Lancet*, **1**:401-403, 1979.
2. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie – Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. *N. Engl. J. Med.*, **306**:451-454, 1982.
3. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie – Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: comparison of eight week with 12 week course. *Arch. Dis. Child.*, **62**:1102-1106, 1987.
4. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie – Short versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet*, **1**:380-383, 1988.
5. ARISZ, L.; DONKER, A.J.M.; BRENT JENS, J.R.H. & VAN DER HEM, G.K. – The effect of indomethacin on proteinuria and kidney function in the nephrotic syndrome. *Acta Med. Scand.*, **199**:121-125, 1976.
6. BAILIE, M.D. – Nephrotic edema. *Semin. Nephrol.*, **3**:249-255, 1983.
7. BARROS, E.J.G.; BOIM, M.A.; AJZE N, H.; RAMOS, O.L. & SCHOR, N. – Glomerular hemodynamics and hormonal participation on cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int.*, **32**:19-25, 1987.
8. BARSOTTI, G.; MORELLI, E.L.; CUPISTI, A.; BERTONCINI, P. & GIOVANNETTI, S. – A special, supplemented "vegan" diet for nephrotic patients. *Am. J. Nephrol.*, **11**:380-385, 1991.
9. BERGSTEIN, J.M. – Prostaglandin inhibitors in the treatment of nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.*, **5**:335-338, 1991.
10. BOREL, J.F. – Mechanism of action cyclosporin A and rationale for use in nephrotic syndrome. *Clin. Nephrol.*, **35**:23-30, 1991.
11. BRODEHL, J. – Conventional therapy for idiopathic nephrotic syndrome in children. *Clin. Nephrol.*, **35**(1):8-15, 1991.
12. BROYER, M.; NIAUDET, P. & HABIB, R. – Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin in children. Preliminary results of growth data in long term use. *J. Autoimmun.*, **5**:325-331, 1992.
13. CAMERON, J.S.; CHANTLER, C.; OGG, C.S. & WHITE, R.H.R. – Longterm stability of remission in nephrotic syndrome after treatment with cyclophosphamide. *Br. Med. J.*, **4**:7-11, 1974.
14. CAMERON, J.S. – Histology, protein clearances, and response to treatment in the nephrotic syndrome. *Br. Med. J.*, **4**:352-356, 1968.
15. CAMERON, J.S. – The nephrotic syndrome and its complications. *Am. J. Kidney Dis.*, **10**:157-171, 1987.
16. CAMERON, J.S. – Treatment of primary glomerulonephritis using immunosuppressive agents. *Am. J. Nephrol.*, **9**:33-40, 1989.
17. COCHAT, P.; KASSIR, A.; COLON, S.; GLASTRE, C.; TOURNAIRE B.; PARCHOUX, B.; MARTIN, X. & DAVID, L. – Recurrent nephrotic syndrome after transplantation: early treatment with plasmapheresis and cyclophosphamide. *Pediatr. Nephrol.*, **7**:50-54, 1993.
18. Collaborative Study Group of Sandimmun in Nephrotic Syndrome – Safety and tolerability of cyclosporin A (Sandimmun) in idiopathic nephrotic syndrome. *Clin. Nephrol.*, **35**:48-60, 1991.
19. DONKER, A.J.M.; BRENT JENS, J.R.H.; VAN DER HEM, G.K. & ARISZ, L. – Treatment of the nephrotic syndrome with indomethacin. *Nephron*, **22**:374-381, 1978.
20. DOWD, P.E.; MAIA, J.A.; CROW, A.; CULKIN, D.J. & VENABLE, D.D. – Ultrasound guided percutaneous renal biopsy using an automatic core biopsy system. *J. Urol.*, **146**:1216-1217, 1991.
21. FERRARIS, J.R.; DAY, P.F.; GUTMAN, R.; GRANILLO, E.; RAMIREZ, J.; RUIZ, S. & PASQUALINI, T. – Effect of therapy with a new glucocorticoid, deflazacort, on linear growth and growth hormone secretion after renal transplantation. *J. Pediatr.*, **121**:809-813, 1992.
22. GARCIA, C.D. – *Síndrome Nefrótica*. São Paulo, Sandoz, 1992.
23. GASTON, R.S. – Recurrent focal glomerulosclerosis in renal allografts. *Kidney Curr. Surv. World Lit.*, **1**:307-309, 1992.
24. GAUTHER, B.G.; MAHADEO, R.S. & TRACHTMAN, H. – Techniques for percutaneous renal biopsies. *Pediatr. Nephrol.*, **7**:457-463, 1993.
25. GINSBERG, J.M.; CHANG, B.S.; MATARESE, R.A. & GARELLA, S. – Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N. Engl. J. Med.*, **309**:1543-1546, 1983.
26. GLASSOCK, R.J. – Focus on proteinuria. *Am. J. Nephrol.*, **10**:88-93, 1990.
27. GLASSOCK, R.J.; ADLER, S.G.; WARD, H.J. & COHEN, A.H. – Primary glomerular diseases. In: Brenner, B.M. & Rector Jr., F.C. *The Kidney*. 4th ed., Philadelphia, Saunders, 1991, vol. 1, p. 1182-1279.
28. HABIB, R. – A story of glomerulopathies: a pathologist's experience. *Pediatr. Nephrol.*, **7**:336-346, 1993.
29. HABIB, R. – Nephrotic syndrome in the 1st year of life. *Pediatr. Nephrol.*, **7**:347-353, 1993.
30. HEEG, J.E.; de JONG, P.E.; VRIESENDORP, R. & de ZEEUW, D. – Additive antiproteinuric effect of the NSAID indomethacin and the ACE inhibitor lisinopril. *Am. J. Nephrol.*, **10**(Suppl. 1):94-97, 1990.
31. HOYER, P.F.; KRULL, F. & BRODEHL, J. – Cyclosporin in frequently relapsing minimal change nephrotic syndrome, (letter). *Lancet*, **2**:335, 1986.

32. INGULLI, E. & TEJANI, A. – Racial differences in the incidence and renal outcome of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *Pediatr. Nephrol.*, **5**:393-397, 1991.
33. International Study of Kidney Disease in Children – Status of patients with MCNS six months after initial treatment with prednisone. In: *Proceedings of Sixth International Congress of Nephrology*; Basel, Karger, 1976, p. 470.
34. International Study of Kidney Disease in Children – Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int.*, **13**:159-165, 1978.
35. International Study of Kidney Disease in Children – The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J. Pediatr.*, **98**:561-564, 1981.
36. International Study of Kidney Disease in Children – Early identification of frequent relapsers among children minimal change nephrotic syndrome. *J. Pediatr.*, **101**:514-518, 1982.
37. KALLEN, R.J.; BRYNES, R.K.; ARONSON, A.J.; LICHTIG, C. & SPARGO, B.H. – Premature coronary atherosclerosis in a 5-year-old boy with corticosteroid-refractory nephrotic syndrome. *Am. J. Dis. Child.*, **131**:976-980, 1977.
38. KAYSEN, G.A.; HUTCHINSON, F.N. & BANDER, H.A. – The effect of the nephrotic syndrome on the renal handling of protein and other nutrients. *Sem. Nephrol.*, **10**:481-490, 1990.
39. KOMAIKO, M.S.; JORDAN, S.C.; QUERFELD, U. & GOODMAN D.A. – New percutaneous renal biopsy device for pediatric patients. *Pediatr. Nephrol.*, **3**:191-193, 1989.
40. LLACH, F. – Thromboembolic complications in nephrotic syndrome. Coagulation abnormalities, renal vein thrombosis, and other conditions. *Postgrad. Med.*, **76**:111-114, 1984.
41. MASON, J. – The effect of cyclosporin on renal function. *J. Autoimmun.*, **5**:349-354, 1992.
42. MENDOZA, S.A.; REZNIK, V.M.; GRISWOLD, W.R.; KRENSKY, A.M.; YORGIN, P.D. & TUNE, B.M. – Treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. *Pediatr. Nephrol.*, **4**:303-307, 1990.
43. MEYRIER, A.; NIAUDET, P. & BIODEHL, J. – Idiopathic nephrotic syndrome (nephrosis). In: Meyrier, A.; Niaudet, P. & Brodehl, J. *Optimal use of Sandimmun in Nephrotic Syndrome*. Berlin, Springer-Verlag, 1992, p. 7-24.
44. MONGEAU, J.C.; ROBITAILLE, P.O. & ROY, F. – Clinical efficacy of levamisole in the treatment of primary nephrosis in children. *Pediatr. Nephrol.*, **2**:398-401, 1988.
45. MURRAY, B.M.; PALLER, M.S. & FERRIS, T.F. – Effect of cyclosporine administration on renal hemodynamics in conscious rats. *Kidney Int.*, **28**:267-274, 1985.
46. NASH, M.A.; EDELMAN JR., C.M.; BERNSTEIN, J. & BARNETT, H.L. – The nephrotic syndrome. In: Edelmann Jr., C.M. *Pediatric Kidney Diseases*. 2nd ed., Boston, Little, Brown, 1992, vol. 1, p. 1247-1266.
47. NASH, M.A.; EDELMAN JR., C.M.; BERNSTEIN, J. & BARNETT, H.L. – Minimal change nephrotic syndrome, diffuse mesangial hypercellularity, and focal glomerular sclerosis. In: Edelmann Jr., C.M. *Pediatric Kidney Diseases*. 2nd ed., Boston, Little, Brown, 1992, vol. 2, p. 1267-1290.
48. NIAUDET, P.; BROYER, M. & HABIB, R. – Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A in children. *Clin. Nephrol.*, **35**:31-36, 1991.
49. NICOLAS, J.F.; COZON, G. & REVILLARD, J.P. – Some viral infections an related disorders associated with long-term immunosuppressive treatment. *J. Autoimmun.*, **1**:559-573, 1992.
50. NORMAN, M.E. – Uma abordagem para hematúria e proteinúria no consultório. In: Gruskin, A.B.; Sheldon, C.A. & Churchill, B.M. *Nefrologia Pediatria e Bases Terapêuticas em Urologia Pediátrica*. Rio de Janeiro, Interlivros, 1988, p. 5-21.
51. OKADA, S.; KURATA, N.; OTA, Z. & OFUJI, T. – Effect of dipyridamol on proteinuria of nephrotic syndrome. *Lancet*, **1**:719, 1981.
52. OLBRICHT, C.J. & KOCH, K.M. – Treatment of hyperlipidemia in nephrotic syndrome: time for a change? *Nephron*, **62**:125-129, 1992.
53. PONTICELLI, C. & RIVOLTA, C. – Cyclosporine in nephrotic syndrome. *Transplant. Proc.*, **20**(Suppl. 4):253-258, 1988.
54. PONTICELLI, C. – Treatment of the nephrotic syndrome with cyclosporin. *Am. J. Autoimmun.*, **5**(suppl. A):315-324, 1992.
55. SCHNAPER, H.W. – The immune system in minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.*, **3**:101-110, 1989.
56. SCHRIJVER, G.; WETZELS, J.F.M.; ROBBEN, J.C.M.; ASSMANN, K.J.M.; KOENE, R.A.P. & BERDEN, J.H.M. – Antiproteinuric effect of cyclosporine A in passive antiglomerular basement membrane nephritis in the mouse. *Transplant Proc.*, **20**(Suppl. 4):304-308, 1988.
57. SHAW, A.B. – Proteinuria creatinine index albutix assessment of proteinuria. *Br. Med. J.*, **287**:929, 1983.
58. SHEHADED, I.H.; DEMERS, L.M.; ABT, A.B. & SCHOOLWERTH, A.C. – Indomethacin and the nephrotic syndrome. *JAMA*, **241**:1264-1266, 1979.
59. SRIVASTAVA, R.N.; VASUDEV, A.S.; BAGGA, A. & SUNDERAM, K.R. – Long-term, low-dose prednisolone therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.*, **6**:247-250, 1992.
60. TALAL, N. – Cyclosporine as an immunosuppressive agent for auto immune disease: theoretical concepts and therapeutic strategies. *Transplant. Proc.*, **20**(Suppl. 4):11-15, 1988.
61. TEJANI, A.; BUTT, K.; TRACHTMAN, H.; SUTHANTHIRAN, M.; ROSENTHAL, C.J. & KHAWAR, M.R. – Cyclosporine A induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. *Kidney Int.*, **33**:729-734, 1988.
62. TEJANI, A. & STABLEIN, D.H. – Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis posttransplantation: a special report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **2**:S258-S263, 1992.
63. TULASSAY, T.; RASCHER, W. & SCHARER, K. – Intra and extrarenal factors of oedema formation in the nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.*, **3**:92-100, 1989.
64. VEIGA, P.A.; MOXEY-MIMS, M.M.; SPRINGATE, J.A. & FELD, L.G. – A simple method for percutaneous renal biopsy. *Child. Nephrol. Urol.*, **11**:196-198, 1991.
65. VERNIER, R.L. – Primary (idiopathic) nephrotic syndrome. In: Holliday, M.A.; Barratt, T.M. & Vernier, R.L. (eds.). *Pediatric Nephrology*. 2nd ed., Baltimore, Williams & Wilkins, 1987, p. 445-456.
66. WALDO, F.B.; BENFIELD, M.R. & KOHAUT, E.C. – Methylprednisolone treatment of patients with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.*, **6**:503-505, 1992.
67. WHEELER, D.C.; VARGHESE, Z. & MOORHEAD, J.F. – Hyperlipidemia in nephrotic syndrome. *Am. J. Nephrol.*, **9**:78-84, 1989.
68. YOSHIMURA, A.; IDEURA, T.; IWASAKI, S.; TAIRA, T. & KOISHIKAWA, S. – Aggravation of minimal change nephrotic syndrome by administration of human albumin. *Clin. Nephrol.*, **37**:109-114, 1992.

LESÃO CELULAR NA ISQUEMIA RENAL

Antonio Carlos Seguro



A principal causa da necrose tubular aguda é a isquemia renal. Embora o fluxo sanguíneo renal inadequado inicie este quadro, há muitos anos já se sabe que a restauração do fluxo sanguíneo não impede a evolução da insuficiência renal. A isquemia e a reperfusão renal levam a uma série de eventos nas células epiteliais, com conseqüente morte destas.

Os restos celulares descamando para a luz tubular contribuem para a formação de cilindros que obstruem o lúmen tubular, aumentando a pressão intratubular, fazendo com que diminua a filtração por néfron. Além de que o vazamento do fluido filtrado através deste epitélio lesado também contribui para a diminuição da filtração por néfron.

Tendo em vista que as medidas para restabelecimento do fluxo sanguíneo renal mostraram-se ineficazes no tratamento da insuficiência renal aguda, os estudos atuais estão voltados para os mecanismos de lesão celular no sentido de se obterem medidas mais eficazes.

Os diversos segmentos do néfron apresentam sensibilidade diferente à lesão isquêmica. Sabemos que os segmentos mais sensíveis à isquemia são o segmento S3 do túbulo proximal (*pars recta*) e a porção ascendente da alça de Henle.

Na medula renal, a porção espessa ascendente da alça de Henle consome avidamente oxigênio para o transporte de NaCl. Nesta região a pressão parcial de oxigênio é normalmente baixa e após a isquemia cai a níveis críticos, aumentando o risco de lesão celular^{1, 5}.

Estudos com perfusão de rim isolado⁵ e estudos de "clearance" em nosso Laboratório¹⁹ mostraram que isquemia renal de curta duração (15 minutos) não altera a filtração glomerular, no entanto, produz aumento da diurese e natriurese que podem ser atribuídas a uma lesão da porção espessa ascendente da alça de Henle, cuja atividade da Na⁺-K⁺-ATPase encontra-se reduzida pela metade.

Alterações precoces da Na⁺-K⁺-ATPase na porção espessa da alça de Henle foram também descritas em rins humanos destinados a transplantes, o que explica a isostenúria e poliúria observada em alguns casos após o transplante⁷.

Recentemente, Molitoris descreve alterações da Na⁺-K⁺-ATPase no túbulo proximal de rins submetidos a 10 minutos de isquemia¹⁰.

Nas células do túbulo proximal a Na⁺-K⁺-ATPase está normalmente presente na membrana basolateral. Esta bomba de sódio gera um gradiente eletroquímico que favorece a entrada deste cátion pela membrana luminal. O transporte luminal de sódio está acoplado à reabsorção de glicose, fosfato, aminoácidos e à secreção de hidrogênio. Portanto, esta distribuição polar da Na⁺-K⁺-ATPase na membrana basolateral é fundamental para a reabsorção de sódio e outros solutos e para a acidificação proximal.

Através de técnicas de imuno-histoquímica, foi demonstrado o aparecimento da Na⁺-K⁺-ATPase na membrana luminal após isquemia.

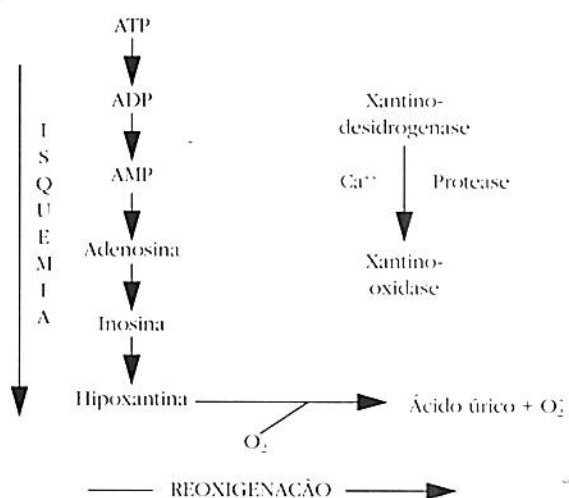
Esta redistribuição da enzima, alterando a polaridade da célula do túbulo proximal, faz com que parte do sódio que entra na célula pela membrana luminal seja transportada de volta para o lúmen, reduzindo a reabsorção deste íon a este nível, contribuindo para o aumento de excreção urinária de sódio observado na insuficiência renal aguda.

As alterações no túbulo proximal verificadas com curto período de isquemia são revertidas após 24 horas de reperfusão do órgão, e não foram observadas na porção espessa da alça de Henle¹⁰.

Quando o rim é submetido à isquemia renal mais prolongada (60 minutos), obviamente, esses achados descritos estão presentes, tornando-se mais intensos após a reperfusão do órgão, sugerindo que a reperfusão é deletéria ao rim.

Os estudos sobre a lesão pós-reperfusão foram inicialmente centrados no coração e nos últimos 10 anos se estenderam para o rim⁹.

A isquemia renal completa de 10 minutos reduz a quantidade de adenosina trifosfato (ATP) em 90% do total. Como ilustra o esquema 13.1, o ATP é degradado para adenosina difosfato (ADP) e adenosina monofosfato (AMP), este último forma adenosina, inosina e hipoxantina. Os nucleotídeos (ATP, ADP, AMP) são impermeáveis às células, enquanto os nucleosídeos (adenosina e inosina) e a base hipoxantina são permeáveis, saindo da célula esgotando suas reservas. No período pós-isquêmico durante a reoxigenação, quando deveria haver ressíntese do ATP, a depleção celular destas últimas substâncias impede este processo.

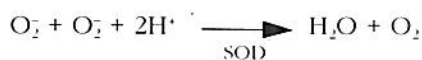


Esquema 13.1 – Isquemia renal completa de 10 minutos seguida de reoxigenação.

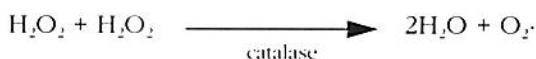
Existe um sistema enzimático constituído pela xantino-desidrogenase e xantino-oxidase. Por ocasião da isquemia, devido ao acúmulo de cálcio intracelular, ocorre ativação de proteases, as quais convertem a xantino-desidrogenase em xantino-oxidase. Esta última enzima, durante a reperfusão, transforma a hipoxantina em ácido úrico e neste processo são gerados radicais livres O_2^- .

Os radicais livres, também chamados superóxidos, e seus produtos de redução, o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e principalmente o radical hidroxil (OH^\cdot), admite-se sejam um dos responsáveis pela lesão celular, promovendo a peroxidação lipídica, com lesão das membranas da mitocôndria, lisossomos e da própria membrana celular, levando à morte das células.

A célula tem enzimas que removem estes superóxidos, como a superóxido-dismutase (SOD) e a catalase que ativam as reações:



a



Uma outra substância encontrada normalmente na célula, o glutation, também reage com os radicais livres neutralizando-os. Com a isquemia, os estoques celulares de glutation são sensivelmente reduzidos contribuindo para a lesão celular¹⁰.

Também, durante a isquemia e a reperfusão, os radicais superóxidos liberam o ferro da ferritina e este participa na formação de radicais hidroxil, segundo reação mostrada abaixo, além de diretamente induzir peroxidação de lípidos¹².



A administração de superóxido dismutase, catalase, glutation, deferroxamina (quelante de ferro) e o alopurinol, que inibe a xantino-oxidase, tem demonstrado serem protetores da insuficiência renal experimental^{12, 15, 16}.

Estudos realizados em nosso Laboratório²¹ sugerem que a administração prévia de alopurinol protege os ratos de desenvolverem insuficiência renal após choque hemorrágico de 3 horas de duração.

Os experimentos com animais intactos conduziram a estudos *in vitro* com culturas de células ou túbulos isolados, nos quais é utilizada como medida de lesão celular a liberação da desidrogenase láctica (DHL), importante enzima do "pool" celular.

As células do túbulo proximal em cultura, submetidas à hipóxia de 60 minutos seguida de reoxigenação por 30 minutos, apresentam uma liberação de DHL três vezes maior do que culturas mantidas em normóxia. Quando superóxido-dismutase ou glutation foram previamente acrescentados ao meio de cultura, a liberação de DHL após hipóxia e reoxigenação foi igual ao controle, sugerindo um efeito protetor destes removedores de superóxido também *in vitro*¹⁵.

Em nosso Laboratório, Ori e cols. estudaram cultura de células do ducto coletor medular interno, último segmento do néfron¹¹. Nestas células, a hipóxia de 24 horas não foi suficiente para aumentar a liberação de DHL. Somente após 24 horas de hipóxia, seguida de reoxigenação por outras 24 horas, ocorreu aumento da liberação de DHL, confirmando a importância da reoxigenação na lesão celular e mostrando também que este é um segmento bastante resistente à lesão hipóxica, quando comparado aos túbu-

los proximais e à porção espessa da alça de Henle. Também nestas culturas do ducto coletor medular interno, mostrou-se uma proteção das células, com a adição de superóxido-dismutase ao meio de cultura antes da hipóxia.

Entretanto, o papel protetor dos radicais livres não é aceito por todos. Alguns autores não mostraram efeito protetor destas substâncias na lesão pós-isquêmica, inclusive Yu e cols. evidenciaram que doses intra-arteriais de alopurinol agravavam a insuficiência renal aguda pós-choque hemorrágico no rato, atribuindo este efeito a um maior acúmulo de oxipurinol, um metabólito do alopurinol, que em altas doses é nefrotóxico²¹.

No rim, aproximadamente 80% do consumo do oxigênio é utilizado no transporte de sódio. Portanto, manobras que reduzem o consumo de oxigênio das células tubulares por diminuírem a reabsorção de sódio podem potencialmente proteger da insuficiência renal aguda pós-isquêmica.

Este mecanismo tem sido utilizado para explicar o efeito protetor em rins perfundidos *in vitro* da administração de furosemida previamente à isquemia renal, uma vez que este diurético, como sabemos, diminui a reabsorção de sódio pelas células da porção espessa da alça de Henle⁵.

O efeito benéfico da restrição protéica sobre a insuficiência renal aguda pós-isquêmica, observado experimentalmente por nosso grupo¹⁸ e outros¹, pode ser explicado por um menor consumo de O₂, tanto pelas células do túbulo proximal, as quais na restrição protéica reabsorvem menos sódio, assim como pela porção espessa da alça de Henle, que também tem sua capacidade de transporte reduzida na restrição protéica, como verificado em nosso Laboratório⁸.

É interessante observar que os experimentos com cultura de células do ducto coletor medular interno¹¹ sugerem que a adição de fator natriurético atrial ao meio de cultura protege estas células da lesão pós-reoxigenação; provavelmente pelo fato de este peptídeo reduzir o consumo de O₂ destas células por diminuir a reabsorção de sódio neste nível.

Além destas alterações celulares até agora descritas, outras devem ser discutidas. A diminuição rápida do ATP intracelular após curtos períodos de isquemia, com conseqüente diminuição da atividade da Na⁺-K⁺-ATPase, leva à alteração da composição iônica celular, com aumento do sódio e diminuição do potássio intracelular.

O aumento do sódio intracelular, com a entrada de água nas células, leva ao edema destas, o qual potencialmente pode ser prevenido pelo uso de manitol ou outros solutos impermeantes. Além deste efeito, o aumento do sódio intracelular diminuiu o contratransporte Na⁺-Ca⁺⁺, fazendo com que o cálcio se acumule dentro da célula.

Também a diminuição do potássio intracelular, diminuindo o potencial transmembrana, contribui para aumentar o cálcio intracelular devido à elevação do influxo deste cátion. Estes fatos mais a diminuição da Ca⁺⁺-ATPase fazem com que cálcio intracelular aumente.

O aumento do conteúdo do Ca na célula ativa proteases e fosfolipases A₂, enzimas que levam à proteólise e ruptura da membrana, além de promover a lesão do citoesqueleto celular^{2, 5}.

Os bloqueadores dos canais de cálcio podem atuar como profiláticos na insuficiência renal aguda pós-isquêmica em alguns modelos experimentais¹⁷. Yu e cols. mostraram um efeito protetor do verapamil sobre a insuficiência renal pós-choque hemorrágico²¹.

A administração dos bloqueadores dos canais de cálcio a doadores e receptores diminuiu a incidência de insuficiência renal nos pacientes transplantados^{2, 5, 6}. Entretanto, o mecanismo de proteção destas drogas ainda não está bem estabelecido. Como estas substâncias, principalmente o diltiazem e o verapamil, foram utilizadas em pacientes que receberam ciclosporina, não está claro inclusive se este efeito benéfico não é devido a um bloqueio da toxicidade da ciclosporina⁵.

Existem evidências de que a proteção dos bloqueadores dos canais de cálcio se dá mais por diminuição da vasoconstrição do que por um efeito celular direto^{2, 5, 17}.

A isquemia renal estimula a glicólise, aumentando a produção de prótons e diminuindo o pH do rim⁵. A acidose grave é lesiva ao órgão, porém a acidose leve (pH = 6,9) parece proteger as células tubulares da anoxia *in vitro*. O mecanismo desta proteção pode ser devido ao fato de que a acidose leve diminui a atividade das fosfolipases A₂, que são enzimas mas ativas em pH alcalino^{2, 5}. Por este motivo, as soluções de preservação renal são tamponadas para evitar a acidose grave².

A maior aplicabilidade destes estudos da lesão celular isquêmica está na prevenção da insuficiência renal aguda que ocorre após a obstrução mecânica do fluxo sanguíneo renal, observada nas cirurgias da aorta abdominal e no transplante renal.

Nas cirurgias da aorta abdominal, a infusão prévia de manitol parece exercer papel protetor, porque esta substância diminui o edema celular, previne a obstrução tubular pelo seu efeito diurético, além de ser um removedor de radicais hidroxil⁵.

A ocorrência de insuficiência renal aguda imediatamente ao transplante renal implica aumento da morbidade, maior tempo de internação e do custo, além de complicar o uso da ciclosporina^{2, 11, 12}.

Dentre as medidas preventivas desta lesão, está a composição das diferentes soluções de preservação do órgão. Recentemente, Belzer & Southard, na Universidade de Wisconsin²⁰, introduziram uma solução de preservação que tem atraído muito interesse.

Tem sido demonstrado que esta solução é tão ou mais eficaz para a preservação renal do que outras e principalmente parece ser mais importante na preservação de fígado, pâncreas e coração². Ela difere fundamentalmente das outras pela presença de adenosina (para a ressíntese de ATP), alopurinol (para diminuir a produção de superóxidos) e de glutatión, cuja concentração intracelular se encontra diminuída durante a isquemia quente e fria²⁰.

Uma série de outros agentes protetores está sendo avaliada como fator natriurético atrial, modificação no pH da solução de perfusão, superóxido-dismutase com resultados controversos, até o momento, nenhuma destas medidas pode ser recomendada com convicção²⁻¹¹. Com a aplicação nos conhecimentos sobre o mecanismo da lesão isquêmica, novos agentes farmacológicos poderão ser obtidos para melhorar a preservação de órgãos para transplante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDREWS, P.M. & BATES, S.B. – Dietary protein prior to renal ischemia dramatically affects postischemic kidney function. *Kidney Int.*, **30**:299-303, 1986.
- BONVENTRE, J.V. & WEINBERG, J.M. – Kidney preservation ex vivo for transplantation. *Annu. Rev. Med.*, **43**:523-553, 1992.
- BONVENTRE, J.V. – Mechanisms of ischemic acute renal failure. *Kidney Int.*, **43**:1160-1178, 1993.
- BREZIS, M. & EPSTEIN, F.H. – Cellular mechanisms of acute ischemic injury in the kidney. *Annu. Rev. Med.*, **44**:27-37, 1993.
- BREZIS, M.; ROSEN, S.; SILVA, P. & EPSTEIN, F.H. – Transport activity modifies thick ascending limb damage in the isolated perfused kidney. *Kidney Int.*, **25**:65-72, 1984.
- FINN, W.F. – Prevention of ischemic injury. *Kidney Int.*, **37**:171-182, 1990.
- HELOU, C.M.B.; SEGURO, A.C. & ROCHA, A.S. – Evaluation of human kidney viability during cold storage. *Ren. Fail.*, **15**:85-91, 1993.
- KUDO, L.H.; SHIMIZU, M.H.M.; SEGURO, A.C. & ROCHA, A.S. – Renal concentrating defect in protein malnutrition: the role of the thick ascending limb of Henle and inner medullary collecting duct. *Nephron*, **57**:156-163, 1991.
- MCCORD, J.M. – Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N. Engl. J. Med.*, **312**:159-163, 1985.
- MOLITORIS, B.A. – New insights into the cell biology of ischemic acute renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **1**:1263-1270, 1991.
- ORI, M. & SEGURO, A.C. – Superoxide Dismutase (SOD) and Atrial Natriuretic Factor (ANF) Protect Inner Medullary Collecting Duct (IMCD) Against Reoxygenation Injury in Vitro. XIII International Congress of Nephrology, Jerusalem, 1993, p. 272 (Abstract).
- PALLER, M.S. & HEDLUNAL, B.E. – Role of iron in post ischemic renal injury in the rat. *Kidney Int.*, **34**:474-480, 1988.
- PALLER, M.S. & PATTEN, M. – Protective effects of glutathione, glycine, or alanine in an in vitro model of renal anoxia. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **2**:1338-1344, 1992.
- PALLER, M.S. – Free radical-mediated postschemic injury in renal transplantation. *Ren. Fail.*, **14**:257-260, 1992.
- PALLER, M.S.; HOIDAL, J.R. & FERRIS, T.F. – Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in the rat. *J. Clin. Invest.*, **74**:1156-1164, 1984.
- PALLER, M.S. – Renal work, glutathione and susceptibility to free radical-mediated postschemic injury. *Kidney Int.*, **33**:843-849, 1988.
- SCHRIER, R.W.; ARNOLD, P.E.; VAN PETTEN, V.S. & BURKE, T.S. – Cellular calcium in ischemic acute renal failure: role of calcium entry blockers. *Kidney Int.*, **32**:313-321, 1987.
- SEGURO, A.C.; SHIMIZU, M.H.M.; CAMPOS, S.B. & ROCHA, A.S. – The effect of protein restriction on the severity and recovery from ischemic renal failure. *Ren. Fail.*, **12**:249-255, 1990.
- SEGURO, A.C.; SHIMIZU, M.H.M.; MONTEIRO, J.L. & ROCHA, A.S. – Effect of potassium depletion on ischemic renal failure. *Nephron*, **51**:350-354, 1989.
- SOUTHARD, J.H.; VAN GULIK, T.M.; AMETANI, M.S.; VREUGDENHIL, P.K.; LINDELL, S.L.; PIENAAR, B.L. & BELZER, F.O. – Important components of the UW solution. *Transplantation*, **49**:251-257, 1990.
- YU, L.; SEGURO, A.C. & ROCHA, A.S. – Acute renal failure following hemorrhagic shock: protective and aggravating factors. *Ren. Fail.*, **14**:49-55, 1992.

SÍNDROME HEPATORRENAL

José Luiz Monteiro



INTRODUÇÃO

As hepatopatias graves podem complicar sua evolução comprometendo a função renal. Os tipos de insuficiência renal mais encontrados em clínica são a necrose tubular aguda e a síndrome hepatorenal.

A necrose tubular aguda pode se manifestar não somente em hepatopatas, como também nos pacientes com lesões de vias biliares. Esta concomitância de alterações hepáticas e renais pode estar presente em várias situações clínicas, incluindo processos toxêmicos, hemodinâmicos, infecciosos, reações e drogas etc. É importante salientar que nestas ocasiões ocorrem danos tubulares evidenciados por biopsia renal.

A síndrome hepatorenal, por outro lado, é uma forma de insuficiência renal onde, até o momento, não existe uma causa bem definida.

CONCEITO

A síndrome hepatorenal é melhor conceituada como uma insuficiência renal aguda oligúrica, de evolução lenta e progressiva, que ocorre em pacientes portadores de doença hepática avançada. É uma forma de redução da função renal sem causa clínica específica. As alterações bioquímicas no sangue e na urina destes pacientes são as mesmas da insuficiência renal aguda funcional ou pré-renal. Apesar desta queda da função renal ser importante, as anormalidades patológicas são mínimas ou não necessariamente estão presentes. Além disso, os túbulos mantêm uma certa integridade funcional, manifestada por uma relativa capacidade de reabsorver sódio e concentrar a urina⁵. Esta observação pode ser evidenciada com os resultados favoráveis conseguidos por centros de transplantes. Quando rins de pacientes com síndrome hepatorenal são transplantados para receptores sem doença hepática, nor-

malizam sua função¹⁰. Da mesma maneira, a função renal é recuperada quando pacientes hepatopatas são submetidos a transplante de fígado⁸.

DIAGNÓSTICO E FISIOPATOLOGIA

A síndrome hepatorenal está presente em pacientes com hepatopatia crônica, geralmente com ascite, porém, também pode ser manifestada nas hepatites agudas graves. Os dados clínicos e laboratoriais sugerem que ocorra hipoperfusão renal, diminuição do débito cardíaco ou intensa vasoconstrição renal¹². O quadro 14.1 resume algumas observações comuns que são encontradas nestes pacientes.

Quadro 14.1 – Características clínicas e laboratoriais da síndrome hepatorenal.

Usualmente ocorre em pacientes hospitalizados
Sem causa clínica específica
Geralmente presente com ascite moderada a tensa
Não tem relação com icterícia
Algum grau de encefalopatia ocorre na maioria dos pacientes
A pressão arterial e a resistência periférica estão reduzidas
Oligúria intensa, com sódio urinário próximo a zero
Usualmente hiponatremia
Índices urinários similares aos da insuficiência pré-renal
Sedimento urinário escasso
Rara recuperação espontânea

O diagnóstico de síndrome hepatorenal muitas vezes é difícil de ser feito. A maioria dos pacientes que a apresentam são portadores de cirrose hepática avançada e, portanto, propensos a graves complicações. Um ponto comum à evolução desta doença seria a hipovolemia arterial progressiva.

O quadro 14.2 mostra as principais complicações que podem desencadear a insuficiência renal no hepatopata através da hipovolemia.

Quadro 14.2 – Principais causas de hipovolemia em pacientes com hepatopatia e insuficiência renal.

Vômitos e/ou diarreia
Sangramento digestivo
Uso de diuréticos potentes
Redução da ingestão de sal e água
Formação de ascite
Formação de edema em membros inferiores
Vasodilatação periférica e/ou fistulas arteriovenosas
Diminuição do retorno venoso por ascite tensa

Portanto, a ocorrência concomitante de síndrome hepatorenal e necrose tubular aguda pode existir.

Devido à diminuição de aporte sanguíneo da circulação portal para a circulação sistêmica, com o avanço da doença hepática, manifesta-se um regime de hipertensão portal e sinusoidal. Este mecanismo é suficiente para que ocorra aumento de fluxo ao nível da circulação mesentérica, com aparecimento de circulação colateral portossistêmica, diminuição do volume arterial efetivo e aumento da reabsorção renal de sódio. A esse fato associa-se incremento do fluxo linfático da região abdominal para o ducto torácico. Entretanto, o limite de capacidade desta drenagem é ultrapassado e, neste momento, forma-se ascite. Em condições normais, este volume de drenagem pela linfa é aproximadamente de 800 a 1.000mL/dia, alcançando valores até de 20 litros por dia nos cirróticos¹⁵.

Este seqüestro de volume sanguíneo, associado às situações citadas no quadro 10.2 são suficientes para levar à condição de hipovolemia arterial.

A avaliação da função renal nestes pacientes pode estar prejudicada. Em primeiro lugar, pelo método de dosagem de creatinina, parâmetro da filtração glomerular, que pode sofrer interferência na leitura colorimétrica devido a vários metabólicos endógenos e exógenos circulantes. Em segundo lugar, em virtude do intenso estado consuntivo muscular presente em cirrose avançada, o nível de creatinina plasmática não reflete adequadamente o grau de função renal destes pacientes. Além disso, na presença de hiperbilirrubinemia, também ocorre interferência na concentração plasmática de creatinina, utilizando-se o método de Jaffee para sua dosagem². Deste modo, a medida do "clearance" de creatinina pode superestimar a taxa de filtração glomerular verdadeira, além do fato de que a creatinina, no homem, é secretada pelas células do túbulo proximal.

Um ponto de vista comum do que ocorre na síndrome hepatorenal parece ser a isquemia renal³. Entretanto, esta vasoconstrição associada à redução da filtração glomerular não estão muito bem elucidadas. Vários fatores são citados como responsáveis por essa alteração da função renal: aumento da atividade do sistema nervoso

simpático; ativação do sistema renina-angiotensina; endotoxinas circulantes; alterações nos eicosanóides, incluindo diminuição de prostaglandinas intra-renais e aumento dos vasoconstritores tromboxanos; alteração na síntese de calicreínas cininas intra-renais, outros fatores humorais e hormonais (hormônio antidiurético, endotelina, óxido nítrico etc.).

Os mecanismos que contribuíram para esta redução do aporte sanguíneo ao rim seriam de causas aferentes e/ou eferentes. Os eventos considerados como aferentes estariam relacionados à contração do volume sanguíneo efetivo, diminuição do débito cardíaco, por redução do retorno venoso devido a uma maior pressão intra-abdominal por ascite tensa, associada a miocardiopatia da desnutrição e do álcool. Estes fatores causariam queda da filtração glomerular com retenção de sódio e água. Os eventos eferentes que alteram a função renal permanecem não completamente definidos. Através de importante hipovolemia efetiva estariam ativados vários sistemas neuro-humorais, com aumento de catecolaminas circulantes, angiotensina, hormônio antidiurético, vasoconstritores renais, além de maior ativação simpática renal.

Esse incremento na atividade simpática renal já foi considerado como o principal fator para a isquemia renal. Entretanto, trabalhos realizados com o uso de alfa-bloqueadores adrenérgicos e bloqueio simpático lombar produziram pouco efeito sobre o rim³.

Diversas evidências sugerem que o sistema renina-angiotensina está ativado na síndrome hepatorenal. A maioria dos pacientes com cirrose descompensada apresenta elevação dos níveis plasmáticos de renina. Apesar da redução da inativação da renina pelo fígado doente, está claro que a elevação plasmática se deve a uma maior síntese da mesma pelo rim. Existem duas explicações plausíveis para este aumento da secreção de renina intra-renal. Uma seria através da hipoperfusão do órgão como evento inicial e secundariamente em resposta a um reduzido volume sanguíneo efetivo. Com a formação aumentada de angiotensina II, potente vasoconstritor, haveria conseqüente isquemia renal. Entretanto, existem teorias e dados clínicos que sugerem que o eixo renina-angiotensina-aldosterona seria o fator de manutenção da hemodinâmica sistêmica normal. Além disso, este aumento de síntese de renina seria muito mais resultado do que causa da vasoconstrição renal na síndrome hepatorenal. Estudos angiográficos mostraram que a vasoconstrição nestes pacientes está mais pronunciada nas artérias interlobares e arqueadas, locais em que a angiotensina não atua³.

Trabalhos mostraram também que as alterações dos níveis de renina e angiotensina estão re-

lacionados ao volume sanguíneo efetivo²². É demonstrado que após expansão de volume estes níveis são suprimidos agudamente. Da mesma maneira, após implante da derivação peritôneojugular (válvula de LeVein) ou da anastomose portocava, há redução da renina plasmática¹⁸.

Por outro lado, em estudo recente, realizado em ratos cirróticos, observou-se que nestes há maior resposta contrátil do glomérulo, devido à ação da angiotensina, em relação a ratos normais. Estes dados sugerem maior densidade de receptores para angiotensina nos cirróticos e que, pelo menos nesta fase inicial, a angiotensina não participa como causa de vasoconstrição renal²¹.

No entanto, estudo clínico realizado em pacientes cirróticos, com a utilização de bloqueadores do sistema renina-angiotensina, mostrou piora do estado hemodinâmico sistêmico e renal, aparentemente pela intensa queda da pressão arterial¹⁶. Futuros estudos poderão elucidar melhor esta fisiopatologia, através da síntese de antagonistas mais específicos da angiotensina, com ação direta no ducto vascular renal, sem induzir concomitante hipotensão arterial.

Na síndrome hepatorenal sugere-se que o fluxo sanguíneo renal e a filtração glomerular são alterados à custa de um balanço dos metabólitos vasodilatadores e vasoconstritores do ácido aracdônico. Em condições normais as prostaglandinas vasodilatadoras intra-renais participam como principais moduladores dos efeitos vasoconstritores das catecolaminas e da angiotensina. Quando a doença hepática avança, ocorre aumento da síntese destas prostaglandinas para procurar diminuir os efeitos desses vasoconstritores que também aumentam sua produção. Este dado é importante, visto que cirróticos sem ascite e sem comprometimento renal apresentam excreção urinária da prostaglandina E₂ (PGE₂) vasodilatadora maior do que pessoas normais. Por outro lado, hepatopatas com alteração da função renal e com ascite apresentam níveis baixos de excreção urinária de PGE₂ e elevada excreção de tromboxano B2 (TxB2) vasoconstritor. Autores sugerem que o grau de vasoconstrição renal na síndrome hepatorenal é determinado pela queda da razão entre PGE₂/TxB2 urinários⁵. Estes fatores podem ser evidenciados quando se utilizam inibidores da síntese de prostaglandinas, os antiinflamatórios não hormonais, indometacina e ibuprofeno, nos cirróticos com função renal normal. Ocorre diminuição abrupta do fluxo sanguíneo renal e da filtração glomerular, que é revertida na interrupção das drogas.

Outros dados interessantes foram observados em cirróticos submetidos a imersão em água até o nível do pescoço. É produzida, então, hipervolemia, e os níveis de renina e aldosterona plasmáticos diminuídos, com aumento da excre-

ção urinária de prostaglandinas. Entretanto, quando é dado indometacina, inibidor da síntese das prostaglandinas, antes da imersão, a excreção das mesmas é reduzida. Após a imersão, esta excreção urinária aumenta com a queda dos níveis plasmáticos de renina. Portanto, outros fatores devem participar da vasoconstrição na síndrome hepatorenal, não somente o eixo renina-angiotensina¹².

Trabalho clínico²³ mostrou, recentemente, que 14 pacientes com síndrome hepatorenal apresentavam aumento da excreção urinária de tromboxano B2 e outras prostaglandinas vasoconstritoras, ao contrário de outras causas de insuficiência renal aguda. Em três pacientes, houve recuperação espontânea da função renal, acompanhada de normalização da excreção urinária de tromboxano. Entretanto, quando se inibiu a síntese de tromboxano não houve melhora da função renal. Futuros estudos serão necessários para elucidar melhor o papel das prostaglandinas nesta síndrome.

Estudo mais atual demonstrou, com a técnica de imunofluorescência⁹, que na síndrome hepatorenal ocorre perda da atividade da ciclooxigenase na medula renal (precursora da síntese de prostaglandinas), sendo normal em pacientes com nefrite intersticial e necrose tubular aguda.

Outro sistema que parece estar envolvido na patogênese da síndrome hepatorenal é o da calcitréina-cinina. Sendo a calcitréina um potente vasodilatador, anormalidade de seus níveis plasmáticos poderia contribuir para mediar a vasoconstrição renal nestes pacientes.

Em estudo realizado¹⁷, 31 pacientes cirróticos, com ascite e função renal normal, apresentaram excreções urinárias aumentadas de calcitréina e prostaglandina E₂, quando comparados com 11 controles normais. Estes hepatopatas apresentavam também níveis plasmáticos de renina e norepinefrina mais elevados do que os normais. Por outro lado, em 18 cirróticos com ascite e função renal reduzida, foram observados baixos níveis urinários de PGE₂ e calcitréina, com altos níveis plasmáticos de renina e norepinefrina. Sugere-se daí uma certa correlação entre diminuição da função renal e excreções urinárias de calcitréina e PGE₂.

Outro fator que poderia participar na gênese da isquemia renal da síndrome hepatorenal seria a presença de endotoxinas circulantes. É sabido que constituintes lipopolissacárides das membranas celulares de certas bactérias são vasoconstritores renais¹⁴.

O estado imunocomprometido do hepatopata crônico favorece aparecimento de maior colonização bacteriana em praticamente todo o aparelho digestivo. As endotelinas, sendo aí absorvidas, não seriam suficientemente destruídas pe-

Jas células de Kupffer alteradas, induzindo redução do fluxo sangüíneo renal. Entretanto, muitos casos de endotoxemia evoluem mais para necrose tubular aguda e melhores estudos são necessários para se avaliar seu verdadeiro papel.

Desde a descoberta do fator natriurético atrial, promovendo aumento do fluxo sangüíneo renal e da filtração glomerular, com concomitante incremento na diurese e natriurese, em ratos normais, admitiu-se um provável papel na patogênese da síndrome hepatorenal. Entretanto, pacientes cirróticos não apresentam níveis plasmáticos baixos deste hormônio. Supõe-se que ocorra uma resposta diminuída das células tubulares a este peptídeo. Estudo recente mostrou que, em ratos com cirrose biliar crônica e ascite, existe aumento da densidade absoluta de receptores glomerulares ao fator atrial, porém com baixa atividade biológica⁷. É possível, portanto, que na síndrome hepatorenal seja encontrada redução dos receptores ao fator atrial, nos capilares glomerulares, resultando daí diminuição da filtração glomerular.

O hormônio antidiurético está elevado na maioria dos pacientes cirróticos descompensados. Os mecanismos possíveis para este aumento de sua atividade incluem: liberação não osmótica elevada, função normal dos osmorreceptores, redução da degradação metabólica hepática do hormônio e drogas induzindo atividade similar ao hormônio.

Observações recentes mostraram que os níveis plasmáticos de endotelina-1 e endotelina-3 estão aumentados na síndrome hepatorenal¹⁵. Foram comparadas as concentrações plasmáticas destes potentes vasoconstritores em pacientes com cirrose sem doença renal, pacientes com insuficiência renal aguda e crônica, controles normais, em relação aos hepatopatas com síndrome hepatorenal. Estas concentrações foram muito maiores nestes últimos.

Esta provável participação da endotelina na vasoconstrição renal desta síndrome deve ser considerada. Entretanto, este elevado nível plasmático de endotelina também pode ser atribuído a uma redução de sua excreção urinária devido à diminuição da função renal.

Especulava-se no passado que a hipovolemia arterial efetiva destes pacientes era acompanhada por um estado de hipotensão arterial, resistência vascular periférica baixa, estado hiperdinâmico na circulação portal e esplâncica, através da produção em excesso de um vasodilatador. Além disso, sabe-se que no desenvolvimento da circulação hiperdinâmica portal a vasodilatação periférica precede a expansão do volume plasmático e retenção de sal.

Pesquisas atuais procuram propor que o fator relaxante derivado do endotélio, atribuído ao óxido nítrico, seja o mediador da circulação hi-

perdinâmica e da insuficiência renal na síndrome hepatorenal¹.

O óxido nítrico é um vasodilatador sintetizado a partir de L-arginina. Após a administração aguda da L-arginina em ratos, ocorre vasodilatação periférica, queda da pressão arterial e taquicardia. Quando a infusão é interrompida, estes efeitos retornam ao normal. Outro modo de induzir síntese de óxido nítrico é através de lipopolissacárides de endotoxinas bacterianas. Neste caso, o tempo médio de sua ação é maior.

Estudo experimental *in vitro* mostrou que vasos isolados, após a presença de L-arginina e de endotoxina, ficam dilatados, respondendo pouco a vasoconstritores²⁰. Quando este relaxamento vascular foi induzido pela endotoxina, este efeito foi revertido com polimixina B (antagonista da endotoxina) e com N-monometil-L-arginina (inibidor da síntese de óxido nítrico). Quando a vasodilatação foi induzida pela L-arginina, somente o N-monometil-L-arginina reverteu seu efeito. Supõe-se então que a indução da formação de óxido nítrico seja a causa principal da vasodilatação sistêmica que ocorre nos pacientes hepatopatas crônicos com endotoxemia.

Através de resultados preliminares, foram observados em cirróticos níveis sangüíneos elevados de nitrito e nitrato, índices de produção de óxido nítrico¹⁹. Os pacientes com ascite apresentavam níveis mais elevados do que os sem ascite, pressupondo correlação direta entre endotoxemia e síntese de óxido nítrico. Estes recentes achados são promissores para que futuras investigações sejam realizadas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Pacientes cirróticos que começam a apresentar ascite e oligúria necessariamente não implica o diagnóstico de síndrome hepatorenal.

Os diagnósticos diferenciais mais comumente encontrados em clínica são a insuficiência pré-renal e a necrose tubular aguda.

Na insuficiência pré-renal, na maioria das vezes, quando feito o diagnóstico da etiologia e a terapia instituída, há reversão do quadro. Por outro lado, a presença de necrose tubular aguda é muito comum em cirróticos com graves complicações, como hemorragias de varizes, infecções sistêmicas, vômitos e diarreia etc. (Quadro 14.2). Nesta ocasião, a fase inicial da queda de função renal pode confundir-se com a síndrome hepatorenal.

A retenção de sódio é um dado evidente em todos estes tipos de insuficiência renal. A associação de dados clínicos com laboratoriais se faz necessária para se chegar a um diagnóstico mais preciso.

A urina, na síndrome hepatorenal e na insuficiência pré-renal, apresenta-se geralmente com capacidade de concentração (U_{osm} maior de 400mOsmol/kg), fator que não ocorre na necrose tubular aguda (NTA).

O sódio urinário costuma ser bem baixo nos cirróticos com ascite e na pré-renal e normal ou elevado na maioria das necroses tubulares agudas.

A avaliação da fração de excreção de sódio também é útil, pois também está baixa (menor de 1%) nos hepatorenais e costuma estar elevada na NTA (maior do que 2%). Portanto, a utilidade destes testes deve ser interpretada com a avaliação clínica do paciente e com os dados adicionais de resultados urinários e sanguíneos.

TRATAMENTO

Devido à obscuridade de sua fisiopatologia, o tratamento da síndrome hepatorenal não é efetivo. A maioria dos pacientes apresenta hipovolemia arterial efetiva e, então, eventos como diarreia e vômitos, hemorragias, excesso de diuréticos podem desencadear o seu curso mais rapidamente. Portanto, a prevenção constitui-se vital no acompanhamento dos cirróticos.

Na tentativa de corrigir a depleção de volume presente, a infusão de colóides ou solução salina não costuma ser benéfica. Pelo contrário, pois, devido às alteradas forças de Starling existentes, todo este líquido infundido acaba indo para o interstício ou para a cavidade peritoneal na forma de ascite. Além disso, esta expansão aguda aumenta a pressão hidrostática do plasma circulante, podendo causar ruptura de varizes esofágicas e sangrar. E ainda, se maior volume for infundido, indo para a cavidade abdominal, a ascite formada pode tornar-se tensa, comprimindo a veia cava inferior, diminuindo o retorno venoso e, conseqüentemente, com redução do débito cardíaco e do fluxo sanguíneo renal. Nesta ocasião, pode ser necessária a paracentese deste líquido coletado.

Como foi dito, a isquemia renal é comum e importante nesta síndrome. Existem várias drogas vasodilatadoras que já foram utilizadas para tentar atenuar esta queda da função renal.

Um análogo sintético da prostaglandina E_1 , misoprostol, dado oralmente a pacientes hepatopatas com função renal diminuída, mostrou eficácia apenas transitória⁶, mesmo após infusão de albumina.

Em trabalho realizado em nosso laboratório, culturas de hepatócitos de ratos foram submetidas a regime de hipóxia por 24 horas. Hepatócitos na presença de misoprostol foram protegidos deste meio com baixo teor de oxigênio, através de análises bioquímicas, microscópio óptico comum e eletrônico¹.

Com o intuito de melhorar o sistema hemodinâmico, têm sido usados derivados da vaso-pressina, a ornipressina e a octopressina. Em cirróticos descompensados, estas drogas conseguiram melhorar a filtração glomerular, a excreção de sódio e aumentar o fluxo urinário. Entretanto, estes efeitos manifestaram-se somente durante o período de infusão das mesmas, retornando aos níveis alterados da função renal após a sua interrupção¹².

A utilização de bloqueadores de canais de cálcio já foi testada, porém os resultados ainda não são definitivos. Outras manobras, como bloqueio simpático lombar e imersão em água, são medidas terapêuticas apenas temporárias, não significando boas respostas aos pacientes.

Outra opção transitória é o uso de infusão de dopamina, com alguma melhora no débito urinário e na filtração glomerular. Os resultados são limitados a alguns pacientes, tornando-se, portanto, uma solução paliativa.

A síndrome hepatorenal caracteriza-se por uma distribuição anormal do volume extracelular, com resultante volume sanguíneo efetivo diminuído. Baseado neste fato, foi desenvolvido, tempos atrás, um procedimento na tentativa de redistribuir este volume entre os vários compartimentos. Trata-se da derivação peritônio-jugular com a colocação da válvula de LeVeen. Através desta manobra, conseguia-se melhorar a função renal destes pacientes em 50%.

Trabalho por nós realizado em oito pacientes com síndrome hepatorenal, antes e após a colocação da válvula de LeVeen, mostrou aumento do volume urinário, da excreção urinária de sódio e do "clearance" de creatinina. Na fase imediata, após a válvula, a natriurese e a diurese foram mais importantes, e observou-se, lenta e progressivamente, a elevação da filtração glomerular. Estes dados sugerem que a expansão de volume extracelular faz reduzir a reabsorção tubular de água e sódio na fase inicial, independente de um grande incremento da filtração glomerular.

Entretanto, quando a hepatopatia está avançada, a sua utilização não é indicada, devido à piora da coagulopatia, além de que cronicamente induz a alta taxa de infecção e obstrução da mesma.

Uma nova derivação foi introduzida recentemente, a anastomose porto-cava intra-hepática (TIPS, "transjugular intrahepatic portocaval stent shunts")¹¹, aparentemente com boa resposta hemodinâmica. Contudo, o período de avaliação de sua eficácia é muito curto para se tirar conclusões.

Finalmente, o único tratamento que reverte a função renal diminuída é através do transplante hepático. Na verdade, o sucesso de um transplante de fígado está associado à completa recuperação da função renal dos pacientes com síndrome hepatorenal.

RESUMO

Síndrome hepatorenal é uma forma de insuficiência renal aguda oligúrica que ocorre em hepatopatas geralmente com ascite. Apresenta reduzida taxa de filtração glomerular, com sódio urinário baixo e certa capacidade de concentrar a urina. Baseado na hipovolemia arterial efetiva presente, o rim está hipoperfundido.

Várias hipóteses existem para esta isquemia renal: estimulação simpática, endotoxinas, alteração dos eicosanóides, angiotensina, calcitreína-cinina alteradas, endotelina, óxido nítrico. Tentativas de tratamento têm sido utilizadas, porém sem muito sucesso. A função renal somente é revertida através do transplante renal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDRADE Jr., D.R. – Estudo de hepatócitos de ratos em cultura primária *in vitro* submetidos à hipóxia: análise da lesão celular e do papel citoprotetor da prostaglandina E₁. Tese apresentada ao Instituto Brasileiro de Estudos e Pesquisas em Gastroenterologia, São Paulo, 1992.
2. DAUGHERTY, N.A.; HAMMOND, K.B. & OSBERG, I.M. – Bilirubin interference with the Kinetic Jaffe method for serum creatinine. *Clin. Chem.*, **24**:392-393, 1978.
3. EPSTEIN, M.; BERK, D.P.; HOLLENBERG, N.K. & cols. – Renal failure in the patient with cirrhosis: the role of active vasoconstriction. *Am. J. Med.*, **49**:175-185, 1970.
4. EPSTEIN, M. – Editorial. The hepatorenal syndrome – newer perspectives. *N. Engl. J. Med.*, **327**:1811-1812, 1992.
5. EPSTEIN, M. – Hepatorenal syndrome. In: Epstein, M. (ed.). *The Kidney in Liver Disease*. 3rd ed., Baltimore, Williams & Wilkins, 1988, p.89-118.
6. FEVERY, J.; CUTSEM, E.V.; NEVENS, F.; STEINBERGER, W.V.; VERBERCKMOES, R. & De GROOTE, J. – Reversal of hepatorenal syndrome in four patients by peroral misoprostol (prostaglandin E₁ analogue) and albumin administration. *J. Hepatol.*, **11**:153-158, 1990.
7. GERBES, A.L.; KOLLEND, M.C.; VOLKMAN, A.M.; REICHEN, J.; VAKIL, N. & SCARBOROUGH, R.M. – Density of glomerular binding sites for atrial natriuretic factor is altered in rats with cirrhosis and ascites. *Hepatology*, **10**:588, 1989 (Abstract).
8. GONWA, T.A.; MORRIS, C.A.; GOLDSTEIN, R.M.; HUSBURG, B.S. & KLINTMALM, G.B. – Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome – experience in 300 patients. *Transplantation*, **51**:428-430, 1991.
9. GOVINDARAJAN, S.; NAST, C.C. & SMITH, W.L. – Immunohistochemical distribution of renal endoperoxide synthetase and prostacycline synthetase: diminished endoperoxide synthetase in hepatorenal syndrome. *Hepatology*, **7**:654-659, 1987.
10. KOPPEL, M.H.; COBURN, J.W.; MIMS, M.M.; GOLDSTEIN, H.; BOYLE, J.D. & RUBINI, M.E. – Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome: evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease. *N. Engl. J. Med.*, **280**:1367-1371, 1969.
11. LAKE, J.R.; RING, E.; LaBERGE, J.; GORDON, R.; ROBERTS, J. & ASCHER, N. – Transjugular intrahepatic portocaval stent shunts in patients with renal insufficiency. *Transplant. Proc.*, **25**:1766-1767, 1993.
12. LEVY, M. – Nephrology forum. Hepatorenal syndrome. *Kidney Int.*, **43**:737-753, 1993.
13. LEVY, M. – Pathophysiology of ascites formation. In: Epstein, M. (ed.). *The Kidney in Liver Disease*. 3rd ed., Baltimore, Williams & Wilkins, 1985, p. 209-243.
14. LIEHR, H. & JACOB, A.I. – Endotoxin and renal failure in liver disease. In: Epstein, M. (ed.). *The Kidney in Liver Disease*. 2nd ed., New York, Elsevier Biomedical, 1983, p. 535-551.
15. MOORE, K.; WENDON, J.; FRAZER, M.; KARANI, J.; WILLIAMS, R. & BADR, K. – Plasma endothelin immunoreactivity in liver disease and the hepatorenal syndrome. *N. Engl. J. Med.*, **327**:1774-1778, 1992.
16. PARIENTE, E.A.; BATAILLE, C.; BERCOFF, E. & LEBREC, D. – Acute effects of captopril on systemic and renal hemodynamics and on renal function in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology*, **88**:1255-1259, 1985.
17. PEREZ-AYUSO, R.; ARROYO, V.; CAMPS, J.; RIMOLA, A.; COSTA, J.; GAYA, J.; RIVERA, F. & RODES, J. – Renal kallikrein excretion in cirrhotics with ascites: relationship to renal hemodynamics. *Hepatology*, **4**:247-252, 1984.
18. SCHROEDER, E.T.; ANDERSON, G.H. & SMULYAN H. – Effects of porto-caval or peritoneovenous shunt on renin in the hepatorenal syndrome. *Kidney Int.*, **15**:54-61, 1979.
19. TOMAS, A.; SORIANO, G. & GUARNER, C. & cols. – Increased serum nitrite and nitrate in cirrhosis: relationship to endotoxemia. *J. Hepatol.*, **16**(Suppl. 1):4, 1992, (Abstract).
20. VALLANCE, P. & MONCADA, S. – Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? *Lancet*, **337**:776-778, 1991.
21. VILLAMEDIANA, L.M.; VELO, M.; OLIVERA, A.; HERNANDEZ, L.; CAMELO, C. & LOPEZ-NOVOA, J.M. – Glomerular binding and contractile response to angiotensin II in rats with chronic experimental cirrhosis of the liver. *Clin. Sci.*, **80**:143-147, 1991.
22. WONG, P.Y.; CARROL, R.E.; LIPINSKI, T.L. & CAPONE, R.R. – Studies on the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with cirrhosis and ascites: effect of saline and albumin infusion. *Gastroenterology*, **77**:1171-1176, 1979.
23. ZIPSER, R.D.; KRONBERG, I.; RECTOR, W.M.; REYNOLDS, T. & DASKALOPOULOS, G. – Therapeutic trial of thromboxane synthesis inhibition in the hepatorenal syndrome. *Gastroenterology*, **87**:1228-1232, 1984.

TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA EM CRIANÇAS

Alberto Zagury
Maria de Fátima Santos Bandeira



INTRODUÇÃO

O advento das unidades de terapia intensiva para crianças, especialmente para recém-nascidos (RN), propiciou o reconhecimento de insuficiência renal aguda (IRA) com maior frequência nesta última década. Os RN e os lactentes apresentam aspectos fisiológicos próprios tais como: a maturação da função renal, a composição de líquidos orgânicos e uma alta taxa metabólica (crescimento rápido), fazendo então que a IRA neste período de vida tenha características próprias.

O manuseio clínico e terapêutico difere portanto no que concerne às outras faixas etárias. Para maior compreensão da abordagem terapêutica da IRA no primeiro ano de vida é importante o conhecimento de alguns aspectos fisiológicos peculiares a RN e lactentes.

ASPECTOS FISIOLÓGICOS

Filtração glomerular

Apesar de haver funções glomerular e tubular durante a vida fetal que aumentam progressivamente com a idade gestacional, a placenta atua como verdadeiro órgão endócrino e hemodialisador. Após o nascimento, com a secção do cordão umbilical, os rins assumem a sua verdadeira função. O RN de termo apresenta uma velocidade de filtração glomerular (VFG) em torno de 10mL/min/m² ao nascer e este valor aumenta progressivamente, chegando a 20mL/min/m² na terceira semana de vida⁹. A VFG é proporcional à idade conceptual (soma da idade gestacional e idade pós-natal)²⁶. Os prematuros apresentam uma taxa de VFG ainda menor do que os RN de termo.

Prematuros menores do que 34 semanas, quando estudados próximos ao nascimento ou algumas semanas depois, não apresentam alterações significantes de VFG, até que atinjam 35 semanas de idade conceptual, momento em que se completa a nefrogênese. Após a 35ª semana de idade conceptual, a VFG aumenta significativamente, à semelhança dos RN de termo⁵.

O aumento da VFG após o nascimento se deve às alterações hemodinâmicas tais como: aumento da pressão arterial sistêmica⁹, diminuição da resistência vascular renal¹⁶, aumento da superfície e permeabilidade glomerulares¹⁹. Os valores da creatinina plasmática estão elevados nos primeiros dias de vida, refletindo valores maternos e somente no fim da primeira semana de vida se estabilizam em torno de 0,4mg% (0,14-0,70mg%)¹¹. Nos prematuros, a queda da creatinina após o nascimento é mais demorada, principalmente naqueles abaixo de 34 semanas, permanecendo algumas vezes inalterada durante os primeiros 10 dias de vida¹¹. Os valores da VFG, no primeiro ano de vida, obtidos pela medida do "clearance" de creatinina encontram-se na tabela 15.1.

Tabela 15.1 – Valores do "clearance" de creatinina (mL/min/1,73m²) no primeiro ano de vida.

Idade	Média mL/min	Variação mL/min
RN	38	26-50
3 meses	58	30-86
6 meses	77	41-103
12 meses	103	49-107

A uréia plasmática é um dos testes laboratoriais mais usados para a aferição da função renal, porém é um dos menos úteis em RN devido a vários fatores:

- o nível sangüíneo reflete níveis maternos;
- a uréia pode aumentar logo após o nascimento, devido à ingestão de sangue pelo RN durante o parto;
- pode diminuir devido à falta de ingestão protéica ou diminuição de produção por um fígado imaturo.

Concentração e diluição urinária

Os rins do RN não concentram a urina acima de 700mOsm/kg H₂O quando submetidos a um estado de desidratação grave. Este "defeito" de concentração é atribuído:

- à quantidade de uréia (soluto osmoticamente ativo) que está diminuída na medula renal em virtude do alto grau de anabolismo dos RN, bem como pela baixa ingestão protéica nos primeiros dias de vida¹⁹;
- à imaturidade do sistema adenilciclase - hormônio antidiurético (ADH). Durante a primeira semana de vida os RN de termo produzem urina que é pouco mais concentrada que o plasma, mesmo quando se administra ADH exógeno²⁰. Após quatro a seis semanas de vida os RN de idade gestacional acima de 30 semanas já podem produzir urina com concentração de 550mOsm/kg H₂O quando estimulados pelo ADH. A capacidade de concentrar urina vai aumentando com a idade e aos 2 anos é igual à dos adultos⁴;
- ao deficiente transporte de cloreto de sódio, em virtude de os RN apresentarem alças de Henle curtas;
- aos níveis aumentados de prostaglandinas que atenuam os efeitos antidiuréticos da vasopressina.

Os RN são mais sensíveis às perdas extra-renais de água pela "limitada" capacidade de concentração urinária. Os casos de desidratação são mais graves do que em crianças maiores e o risco de insuficiência renal aumenta quando são administradas grandes quantidades de substâncias hipertônicas, como contrastes iodados¹⁸. Quanto à capacidade de diluição urinária, os RN são capazes de diminuir a osmolaridade urinária a valores tão baixos quanto 40mOsm/kg H₂O. Os prematuros, em virtude de apresentarem VFG diminuída, podem ter dificuldade de excretar grande quantidade de água livre²⁷.

Equilíbrio acidobásico

O CO₂ total sangüíneo é menor nos RN, principalmente nos prematuros²², devido à diminuição da capacidade de reabsorver o bicarbonato filtrado e excretar acidez titulável²⁰. O limiar de reabsorção do bicarbonato está em torno de 20-22mMol/L nos RN de termo¹¹ e 14-19,5mMol/L nos prematuros³⁹. O volume extracelular aumentado encontrado nos

RN contribui para a diminuição da reabsorção de bicarbonato. A administração de cloreto de amônio aumenta a produção de amônia urinária dos RN de termo e prematuros, porém esta produção pode ser insuficiente para compensar uma acidose metabólica. Este processo se normaliza no segundo ano de vida⁴. O estado de "acidose" encontrado nos RN não necessita tratamento, já que normaliza em algumas semanas de vida³⁹. Em condições clínicas como sépsis, síndrome da membrana hialina e doença renal, a reabsorção de bicarbonato diminui ainda mais aumentando o grau de acidose metabólica. Esta é mais precoce e representa uma grave complicação da insuficiência renal nos RN.

Balanço de sódio

O balanço de sódio é regulado principalmente pelos rins. A reabsorção tubular proximal de sódio é o maior regulador do volume extracelular. A excreção fracionada de sódio (EFNa) representa a porcentagem do sódio filtrado que é excretada na urina e expressa o manuseio tubular de sódio e também um índice do balanço glomerulotubular. A EFNa é calculada pela fórmula:

$$EFNa = \frac{Na \text{ urinário} \times \text{creatinina plasmática} \times 100}{Na \text{ plasmático} \times \text{creatinina urinária}}$$

O balanço de sódio se comporta de modo diferente entre os RN de termo e prematuro.

Balanço de sódio nos RN de termo

Os RN de termo sadios apresentam um balanço de sódio positivo que é essencial para seu crescimento. Em condições fisiológicas os rins conservam sal. A EFNa está aumentada ao nascimento, porém se estabiliza em torno de 0,5 a 1% no terceiro dia de vida³⁵. Por outro lado, RN de termo, quando submetidos a sobrecarga de sal, apresentam inabilidade em excretar o excesso de Na²². Os rins do RN em condições patológicas como estados hipoxêmicos, doença renal intrínseca e estados septicêmicos perdem a habilidade de conservar sódio, predispondo-os a um balanço de sódio negativo e conseqüentemente hiponatremia^{22, 34}.

Balanço de sódio nos prematuros

Os prematuros são considerados "perdedores de sal" e freqüentemente se encontram em balanço negativo de sódio. A EFNa é muito mais alta, principalmente naqueles com idade gestacional menor do que 32 semanas e se situa entre 3 e 5%². A perda de sódio é atribuída à imaturidade tubular renal e/ou à resistência parcial à aldosterona²².

Quase todos os RN prematuros que inicialmente apresentam um balanço negativo ao nas-

cimento revertem para um balanço positivo, por volta do 10º ao 14º dia de vida². Esta perda de sódio nos prematuros pode ser considerada um fenômeno fisiológico secundário a uma redistribuição do líquido corpóreo decorrente da adaptação à vida extra-uterina. Estudos mostraram que prematuros entre 28 e 32 semanas de gestação apresentam uma água total de 83% do peso corpóreo com o compartimento extracelular de cerca de 53%. Em torno de seis dias a água corpórea total cai para 73% do peso e a extracelular para 39%⁴. Estas alterações são confirmadas pelas medidas de EFNa no segundo e terceiro dias de vida e são inversamente proporcionais à idade gestacional⁵. Recomenda-se que os prematuros devam ser suplementados com cloreto de sódio, de modo que a ingestão de Na esteja em torno de 3 a 5mMol/kg/dia. Os prematuros, de modo semelhante aos RN de termo, apresentam resposta diminuída à sobrecarga salina, com risco de hipernatremia e retenção hídrica quando é fornecida uma dieta mais liberal em sal.

Balanço de potássio

Os RN, principalmente os prematuros, podem apresentar hipercalemia transitória e, às vezes, o K⁺ sérico ultrapassa a 6mEq/L⁸. Isto pode ser explicado pela diminuição da VFG, pela diminuição da resposta tubular à aldosterona, pela diminuição da atividade da Na⁺-K⁺-ATPase e pela liberação de potássio intracelular devido ao pH baixo.

Regulação hormonal

As concentrações plasmáticas de renina, angiotensina e aldosterona estão aumentadas nos RN (5 a 10 vezes mais que em adultos) e diminuem gradativamente, atingindo, durante a adolescência, os valores encontrados em adultos²¹.

A síntese de prostaglandinas diminui após o nascimento, porém sua produção parece estar aumentada em condições como aumento do volume extracelular, estresse, sépsis, hipoxemia, administração de drogas (furosemida ou catecolaminas) e aumento de angiotensina, vasopressina e quininas.

O sistema renina-angiotensina e as prostaglandinas, bem como a adenosina e o peptídeo natriurético atrial parecem ter um papel importante na regulação e manutenção da VFG nos RN^{21, 22}. Os inibidores da enzima de conversão quando usados na mãe gestante podem afetar o rim do RN, levando à anúria²⁰. Os inibidores de prostaglandinas como a indometacina, usada no pré-natal, podem induzir à diminuição da VFG ou mesmo a anúria em RN¹⁵. Após o nascimento, quando usada para o fechamento farmacológico do *ductus arteriosus* pode ser agressiva ao rim

imaturo, levando à diminuição transitória da VFG e oligúria concomitante²³.

ETIOLOGIA E MORTALIDADE

A maioria dos casos de IRA, no período neonatal, é de origem pré-natal. Normam e cols. observaram IRA em 72 pacientes entre 314 RN admitidos em uma unidade de Terapia Intensiva Neonatal e 52 (72%) desenvolveram IRA pré-natal³¹. As principais causas de hipoperfusão renal no período neonatal são:

- a) desidratação: ingestão inadequada, vômitos, diarreia, fototerapia e calor radiante (altas perdas insensíveis);
- b) perdas sangüíneas;
- c) asfixia e hipoxemia freqüentemente vistas na síndrome da membrana hialina ou em toco-traumatismos;
- d) sépsis;
- e) insuficiência cardíaca congestiva;
- f) ventilação mecânica com pressão positiva¹².

A IRA intrínseca no período neonatal também é secundária às causas mencionadas, desde que determinem uma isquemia renal prolongada. Outras causas como a trombose de veia e artéria renais e anomalias congênitas do trato urinário podem ser responsáveis pela IRA do RN. A nefrotoxicidade por aminoglicosídeos parece ser menos pronunciada em prematuros que em recém-nascidos de termo. Isto pode ser explicado pela perfusão menor dos néfrons corticais superficiais mais jovens do que nos néfrons corticais mais profundos (a nefrogênese se completa em torno da 35ª semana de idade conceptual)⁷. A nefrotoxicidade por contraste é vista quando produtos com alta osmolaridade são usados¹⁸. Outras causas de IRA que devem ser reconhecidas nos RN são: policitemia³, uso de indometacina em gestantes para retardar o trabalho de parto, ou em RN para induzir o fechamento do canal arterial^{23, 43}.

Em nossa experiência, com 110 casos de IRA no período neonatal encontramos as seguintes etiologias (Tabela 15.2).

Tabela 15.2 – Etiologia da insuficiência renal aguda em recém-nascido.

Causa	Número
Asfixia e sépsis	36
Asfixia	34
Sépsis	30
Choque hipovolêmico	4
Cirurgia cardíaca	3
Outros	3
Total	110

A mortalidade da IRA em RN continua alta, apesar do desenvolvimento de novas técnicas de tratamento. Em diversas séries, a mortalidade foi em torno de 48% em um total de 158 RN¹ e é maior que em crianças maiores. Na tabela 15.3 encontra-se a mortalidade observada em nossa série de pacientes acompanhados no Rio de Janeiro.

Tabela 15.3 – Insuficiência renal aguda em crianças – mortalidade.

	Número	Óbitos nº %	
Recém-nascidos	110	65	60
Lactentes	23	08	35
2 a 15 anos	23	05	22
Total	156	78	50

A mortalidade é maior entre os prematuros (idade gestacional menor do que 37 semanas) e RN de baixo peso (< 2.500g) (Tabela 15.4), em virtude de diversos fatores:

- maior incidência de asfíxia secundária à síndrome da membrana hialina;
- persistência do canal arterial levando ao baixo débito cardíaco;
- maior incidência de sépsis;
- uso de ventilação mecânica.

Tabela 15.4 – Insuficiência renal aguda em recém-nascidos – mortalidade.

Peso kg	N	Idade gestacional		Óbitos	
		< 37 semanas	> 37 semanas	nº	%
> 2,5	43	02	41	13	30
1,5-2,5	29	25	04	22	75
1-1,5	18	18	0	13	72
< 1,0	20	20	0	17	85
Total	110	65	45	65	

TRATAMENTO CLÍNICO

Em RN com oligúria é importante, como primeiro passo, diferenciar se é de origem intrínseca ou pré-renal e, para isso, a verificação dos índices renais é imperativa. A EFNa parece ser o índice mais acurado e valores maiores do que 3 em RN prematuros e maiores do que 1 em RN de termo sugerem lesão tubular. Outros índices que podem ser de valor diagnóstico são: Na urinário, relação osmolalidade urinária e sérica, osmolalidade urinária e relação uréia e creatinina sanguínea (Tabela 15.5).

É importante enfatizar que estes índices perdem sua utilidade se feitos após a instituição da terapia para a oligúria, principalmente após uso de diuréticos.

Tabela 15.5 – Avaliação clínica e laboratorial em RN com oligúria.

	Pré-renal	Renal
Osmolalidade urinária (mL/kg)	≥ 350	< 300
Sódio urinário (mEq/L)	≤ 20	> 50
EFNa	2,5	> 3
Osmolalidade	1,2	0,8-1,2
BUN creatinina	30	20
Resposta a volume + furosemida	> débito urinário	Sem efeito

BUN = nitrogênio ligado à uréia = 7/15 uréia.

Modificado de Gaudio, K.M. & Siegel, N.J. – Pathogenesis and treatment of acute renal failure. *Pediatr. Clin. North Am.*, 34: 771-787, 1987.

Um dos aspectos primordiais do tratamento conservador da IRA é a manutenção de um balanço hídrico adequado e convém lembrar que as perdas normais de água dos RN são diferentes das crianças maiores (Tabela 15.6).

As perdas de água são diminuídas em cerca de 10mL/kg/dia pela umidificação fornecida pela ventilação mecânica.

O uso de diuréticos de alça como furosemida, bumetamida ou ácido etacrínico pode induzir diurese na oligúria pré-natal⁶.

Tabela 15.6 – Perdas normais de água em recém-nascidos.

	Água 1.500g	(mL/kg/dia) 1.500-2.500g	2.500g
Perdas:			
insensível basal	30-60	15-35	15-25
Fezes	5-10	5-10	5-10
Urina	50-100	50-100	50-100
Aumento devido fototerapia	20	20	20

Modificado de Roy, R.N. & Sinclair, J.C. – Hydration of the low birth-weight infant. *Clin. Perinatol.*, 2:393-417, 1975.

Tulassay Seri demonstraram que a associação de furosemida e dopamina se mostrou eficaz no tratamento da IRA oligúrica funcional secundária à doença de membrana hialina em recém-nascidos prematuros¹². A dopamina, pelos seus efeitos vasodilatadores renais, aumenta o fluxo sanguíneo renal, a VFG e o fluxo sanguíneo medular¹⁴, além de efeitos natriuréticos através de estímulos de receptores tubulares dopaminérgicos¹⁰. Devido ao seu efeito vasodilatador renal, a dopamina facilita o transporte de furosemida à alça de Henle aumentando o seu efeito diurético¹⁵.

As complicações metabólicas da IRA nos RN como acidose, hipercalemia, hiponatremia e hipocalcemia devem ser tratadas com muito cuidado, pois o tratamento destas anormalidades em RN prematuros pode levar a sérias complicações. Infusões de glicose hipertônica, soluções hiper-

tônicas de bicarbonato de sódio ou mesmo gluconato de cálcio podem causar um aumento rápido na tonicidade do plasma levando à hemorragia intracraniana ou oclusão vascular periférica. Considerando estas complicações em potencial, a hipercalemia deve ser tratada com resina de troca ou mesmo com salbutamol endovenoso na dose de 4µg/kg em 20 minutos³². A instituição do tratamento dialítico precoce nos RN torna-se imperativa devido a estas complicações.

TRATAMENTO DIALÍTICO

As indicações para iniciar o tratamento dialítico em RN e lactentes (Tabela 15.7) são as mesmas das crianças maiores, devendo-se enfatizar a oligoanúria ou mesmo um fluxo urinário inadequado. Oligúria é definida como volume urinário menor do que 0,5mL/kg/h nos RN e menor do que 1mL/kg/h nos lactentes. Às vezes, mesmo que não haja um estado oligúrico, um fluxo urinário baixo constitui indicação para se iniciar a diálise, como pode ser visto em pacientes graves que necessitem de grandes volumes de fluidos.

Tabela 15.7 – Indicações de diálise.

Fluxo urinário baixo
Oligoanúria
Congestão circulatória
Acidose metabólica intratável
Hipercalemia intratável
Convulsões de origem metabólica
Uremia

Na IRA, o acúmulo de toxinas, água e eletrólitos pode determinar um quadro de extrema gravidade cuja prevenção e resolução dependem muitas vezes de depuração artificial. Os sistemas intermitentes de diálise, habitualmente utilizados no tratamento da insuficiência renal crônica, permitem correções relativamente rápidas destes quadros, porém são acompanhados de instabilidade cardiovascular, alterações neurológicas e pulmonares e são mal tolerados em pacientes criticamente enfermos com falência de múltiplos órgãos^{13, 38, 40}. Além disso, a execução destes tratamentos em hospitais que não dispõem de unidades de diálise se torna uma tarefa mais complicada.

Em 1977, Krammer e cols. introduziram o conceito de depuração contínua, inicialmente aplicado ao controle de hipervolemia, com a técnica de ultrafiltração, e posteriormente ao controle bioquímico com remoção de grandes quantidades de ultrafiltrado (convecção), respostas simultaneamente com soluções balanceadas (hemofiltração)²⁵. Alguns anos depois, Paganini introduziu o conceito de ultrafiltração lenta capaz de prevenir hiper-hidratação e permitir a infusão

necessária de drogas aminopressoras e nutrição parenteral, porém sem remover escórias³⁶. Depois, Geronemus¹³ introduziu a hemodiálise contínua, a qual apresenta vantagens sobre a hemofiltração por sua maior facilidade de aplicação.

Os sistemas de depuração contínua apresentam as seguintes vantagens: capacidade de ultrafiltração lenta e contínua mesmo na presença de hipotensão, depuração contínua de escórias e eletrólitos e capacidade de variar esta depuração e ultrafiltração de acordo com as necessidades.

Métodos de depuração

Dados de literatura têm mostrado a utilização de métodos de depuração contínua já largamente empregados em adultos, em crianças de todas as faixas etárias, com eficácia e segurança em centros especializados^{28, 37, 44, 45}. A *diálise peritoneal contínua* (DPC), a *hemodiálise contínua* (HDC) e a *hemofiltração contínua* (HFC) são procedimentos que se unem a outras terapêuticas intensivistas pediátricas, visando corrigir distúrbios hídricos e metabólicos, possibilitando manter nutrição adequada enquanto se aguarda a reversibilidade do quadro clínico.

Diálise peritoneal (DPC)

A diálise peritoneal contínua é método de escolha para RN e lactentes, podendo ser realizada na maioria dos centros médicos, pela sua simplicidade. É muito eficiente em RN devido à maior relação superfície peritoneal/peso corpóreo (383cm²/kg em RN, contra 177cm²/kg nos adultos) e pelo maior "clearance" de uréia em relação ao peso corporal¹⁷.

No tocante à ultrafiltração, o peritônio dos RN remove menos líquido do que o de crianças maiores e adultos devido à maior absorção de glicose, em função de uma superfície e permeabilidade peritoneal aumentada. Para se obter uma taxa de ultrafiltração adequada, deve-se usar um tempo de permanência sempre inferior a 45 minutos.

Técnica de diálise

Desde 1985, tratamos uma série de 55 RN em IRA oligoanúrica com diálise peritoneal. Inicialmente usamos cateter rígido com estilete, porém, devido a complicações hemorrágicas preferimos atualmente cateteres flexíveis. Os rígidos ou semi-rígidos também obstruem com mais freqüência exigindo uma média maior de troca de cateteres por procedimento³¹.

Os cateteres mais usados em nossa prática são: Plendebury (Medcomp) (técnica de Seldinger), Tenckhoff (de instalação cirúrgica) e Cisto-

cath (trocar). Para DPC empregamos preferencialmente o cateter de Tenckhoff com instalação cirúrgica. Nossa opção baseia-se na quase ausência de complicações observadas, além da disponibilidade de cirurgias pediátricas (plantonistas permanentes) nas unidades de terapia intensiva. A diálise pode ser iniciada imediatamente após a instalação do cateter, tendo-se o cuidado de infundir volumes baixos (10mL/kg de peso) nas primeiras 48 horas para evitar extravasamento. A introdução do cateter de Tenckhoff e do sistema fechado permitiu controlar a incidência de algumas complicações, em especial a peritonite séptica. O sistema fechado utilizando soluções de diálise em bolsas plásticas de 2 ou 5 litros e automatizado (com máquina cicladora) vem aumentando seu uso em nosso país e proporciona melhores resultados, especialmente em pacientes criticamente enfermos, quando o procedimento se estende por vários dias e há um esgotamento da equipe de enfermagem. Além do mais, a máquina cicladora automatizada permite infusão de volumes de até 50mL por banho, podendo ser usada em crianças com peso igual ou maior do que 2,5kg (\pm 20mL/kg de peso) e assegura que a prescrição de diálise objetivada seja efetivamente conseguida. A instalação inicial de equipos e bolsas e a programação da máquina requerem enfermagem especializada, porém no decorrer do tratamento a própria enfermagem da unidade intensiva poderá proceder a troca das bolsas desde que previamente orientada. Quando não é possível o uso de máquina cicladora utilizamos sistema fechado com solução de diálise acondicionada em bolsas plásticas e equipo comum de DP, interpondo equipo de microgotas com recipientes plásticos capazes de medir pequenos volumes. Ciclos (tempos de infusão, permanência e drenagem) entre 30 minutos e uma hora cada permitem uma remoção adequada de escórias³⁰. A necessidade de ultrafiltração alta exige a utilização de banhos hipertônicos na grande maioria dos casos. Por este motivo, a hiperglicemia é um achado freqüente.

O líquido de diálise preferencialmente usado em prematuros com asfixia deve conter bicarbonato de sódio, uma vez que devido à imaturidade hepática eles não convertem suficientemente o lactato em bicarbonato. A solução pode ser manipulada em farmácias hospitalares de acordo com a fórmula prescrita por Nash & Russo³⁵ (Tabela 15.8).

Contra-indicações da diálise peritoneal

As principais contra-indicações para a diálise peritoneal são cirurgias abdominais recentes, celulite de parede abdominal, onfalocelo, gastroquise e enterocolite necrotizante.

Tabela 15.8 – Solução de diálise peritoneal com bicarbonato de sódio.

Composição do dialisado:		Na	Cl	Mg	SO ₄	HCO ₃	CHO	
Volume:	mL	(mEq/L)					g/L	
ClNa	0,45%	916	70	70				
ClNa	15%	12	30	30				
NaHCO ₃	8,4%	40	40			40		
MgSO ₄	10%	2		1,5	1,5			
Glicose	50%	30					15	
Total		1.000	140	100	1,5	1,5	40	15

Hemodiálise contínua venovenosa (HDC)

Até bem pouco tempo atrás, a diálise peritoneal constituía a única opção terapêutica em IRA em crianças. Porém, em situações nas quais o peritônio é inviável como membrana de troca, torna-se imperiosa a escolha de um outro método de depuração. Partindo da experiência acumulada há mais de 10 anos com a aplicação da hemodiálise contínua em adultos³⁸ foi possível adaptá-la para crianças (recém-nascidos e pré-escolares). Embora haja dificuldades em conseguir acesso vascular profundo em crianças de baixo peso, atualmente existem cateteres de dupla luz (5, 7 e 8 Fr – Medcomp) que podem ser instalados em veias jugular interna e femoral. Nos recém-nascidos a colocação cirúrgica tem sido isenta de complicações. Para o sistema da HDC (Fig. 15.1) utiliza-se uma bomba de sangue (digital) capaz de oferecer fluxos tão baixos quanto 15mL/min e duas bombas de infusão contínua habitualmente usadas em unidades de terapia intensiva. Uma das bombas infunde o líquido de diálise em contracorrente ao sangue, à semelhança de hemodiálise convencional, na velocidade de 8 a 16mL/min e a outra aspira esta solução acrescida do volume de ultrafiltrado pretendido. O circuito extracorpóreo, também semelhante ao da hemodiálise convencional, inclui linhas arterial e venosa neonatais (que podem ser encurtadas dependendo da distância entre a criança e a bomba de sangue) e filtros capilares com membranas de cuprofano, polissulfona e acetato de celulose e superfícies de 0,3, 0,4 e 0,6m². O volume de enchimento do circuito extracorpóreo não deve exceder a 10% da volemia da criança e deverá ser preenchido com concentrado de hemácias nos recém-nascidos. Isto representa o maior cuidado a se observar para a segurança do método, uma vez que a remoção de grande quantidade de volume sanguíneo pode agravar a hipotensão. Do mesmo modo, a devolução de sangue do circuito extracorpóreo é feita lentamente, para evitar sobrecarga cardíaca e congestão pulmonar. A remoção de ultrafiltrado deve ser cuidadosamente monitorizada e não deve exceder

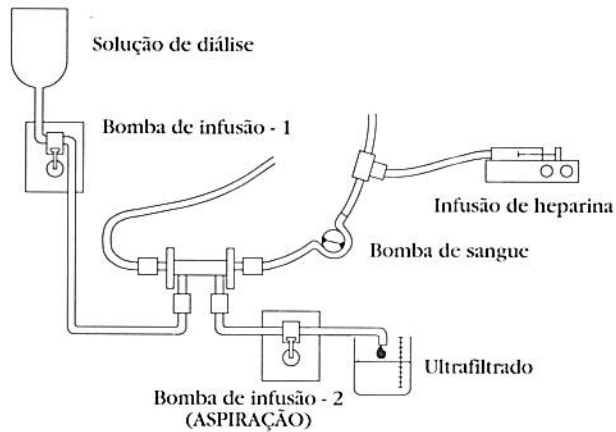


Figura 15.1 – Hemodiálise contínua.

10% do peso corporal em 24 horas. A anticoagulação se faz com heparina em bomba de infusão contínua na dose de 5 a 10U/kg/h na linha arterial. A heparinização é controlada pela dosagem do tempo parcial de tromboplastina (PTT)¹⁵. A figura 15.1 mostra um desenho esquemático do sistema de HDC. Este procedimento requer acompanhamento continuado de enfermagem especializada.

Hemofiltração contínua arteriovenosa (HFC)

A HFC constitui mais uma alternativa no tratamento da IRA em recém-nascidos, especialmente naqueles em que o controle do balanço hídrico é imperativo^{28, 29}. Entretanto, em estados hipercatabólicos, a HFC nem sempre consegue ser eficaz, uma vez que "clearances" de uréia^{29, 45} atingidos são em geral inferiores a 10mL/min/m². O acesso vascular pode ser obtido utilizando-se vasos umbilicais em recém-nascidos e cânulas de 18-20G/32mm podem ser colocadas em artéria braquial em lactentes. As complicações secundárias à cateterização de artérias em crianças de baixo peso (isquemia e trombose) representam o maior impedimento a este procedimento e restringem sua aplicação a centros altamente qualificados⁴⁵. Outros trabalhos têm mostrado maior segurança com hemofiltração contínua venovenosa⁴⁴. Os filtros possuem membrana de polissulfona com superfície de 0,01m² a 0,1m² (Minifilter e Minifilter Plus – Amicon) com volume de enchimento de 9 a 15mL de sangue e permitem volume de ultrafiltrado entre 1-5mL/min/m². O fluxo de sangue impulsionado pela pressão arterial é muitas vezes baixo e favorece a coagulação diminuindo a sobrevivência do hemofiltro. O alto custo deste material também representa um fator limitante à indicação do método.

Os sistemas contínuos de depuração constituem métodos de tratamento definitivos na IRA e permitem bom controle metabólico e hídrico, além de suporte nutricional adequado.

Embora a mortalidade em crianças com falência de múltiplos órgãos seja alta, refletindo a gravidade da doença desencadeante, os métodos dialíticos são de grande eficácia, especialmente quando o nefrologista pediátrico e a equipe de intensivistas trabalham coesos.

Este trabalho foi realizado com o apoio da Fundação do Rim Francisco Santino Filho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABITBOL, C.; ZILLERUELO, G. & STRAUSS, J. – Innovations in the treatment of acute renal failure in infants. In: Strauss J. (ed.). *Growth, Immunosuppression and Renal Disorders in Neonate and Children*. Coral Gables, University of Miami Press, 1989, p. 287-298.
2. AL-DAHMAN, J.; HAYCOCK, G.B.; CHANTLER, C. & STIMMLER, L. – Sodium homeostasis in term and preterm neonates. I. Renal aspects. *Arch. Dis. Child.*, **58**:335-342, 1983.
3. APERIA, A.; BERGQVIST, G.; BROGERBER, O.; THODENIUS, K. & ZETTERSTRÖM, R. – Renal function in newborn infants with high hematocrit values before and after isovolemic haemodilution. *Acta Paediatr. Scand.*, **63**:878-884, 1974.
4. APERIA, A. – The adaptative capacity of the newborn. In: Holliday, M.A.; Barratt, T.M. & Vernier, R.L. (eds.). *Pediatric Nephrology*: 2nd ed., London, Williams & Wilkins, 1987, p. 912-916.
5. ARANT Jr., B.S. – Developmental patterns of renal functional maturation compared in the human neonate. *J. Pediatr.*, **92**:705-712, 1964.
6. CANTAROVICH, F.; GALLI, C.; BENEDETTI, L.; CHENA, C.; CASTRO, L.; CORREA, C.; PEREZ LOREDO, J.; FERNANDEZ, J.C.; LOCATELLI, A. & TIZADO, J. – High dosage frusemide in established acute renal failure. *Br. Med. J.*, **4**:449-450, 1973.
7. COWAN, R.H.; JUKKOLA, A.F. & ARAN Jr., B.S. – Pathophysiologic evidence of gentamicin nephrotoxicity in neonatal puppies. *Pediatr. Res.*, **14**:1204-1211, 1980.
8. DAY, G.M.; RADDE, I.C.; BALFE, J.W. & CHANCE, G.W. – Electrolyte abnormalities in very low birthweight infants. *Pediatr. Res.*, **10**:522-526, 1976.
9. FAWER, C.L.; TORRADO, A. & GUIGNARD, J.P. – Maturation of renal function in full-term and premature neonates. *Helv. Paediatr. Acta*, **34**:11-21, 1979.
10. FELDER, R.A.; BLECHER, M.; EISNER, G.M. & JOSE, P.A. – Cortical tubular and glomerular dopamine receptors in the rat kidney. *Am. J. Physiol.*, **246**(S Pt2): F557-F568, 1984.
11. FELDMAN, H. & GUIGNARD, J.P. – Plasma creatinine in the first month of life. *Arch. Dis. Child.*, **57**:123-126, 1982.
12. FEWELL, J.E. & NORTON Jr., J.B. – Continuous positive airway pressure impairs renal function in newborn goats. *Pediatr. Res.*, **14**:1132-1134, 1980.
13. GERONEMUS, R. & SCHNEIDER, N. – Continuous arteriovenous hemodialysis: a new modality for treatment of acute renal failure. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **30**:610-613, 1984.
14. GOLDBERG, L.I. – Cardiovascular and renal actions of dopamine: potential clinical applications. *Pharmacol. Rev.*, **24**:1-29, 1972.
15. GRAZIANI, G.; CANTALUPPI, A.; CASATI, S.; CITTERIO, A.; SCALAMOGNA, A.; AROLDI, A.; SILENZIO, R.; BRANCACCIO, D. & PONTICELLI, C. – Dopamine and frusemide in oliguric acute renal failure. *Nephron*, **37**:39-42, 1984.
16. GRUSKIN, A.B.; EDELMANN Jr C.M. & YUAN, S. – Maturation changes in renal blood flow in piglets. *Pediatr. Res.*, **4**:7-13, 1970.
17. GRUSKIN, A.B.; MORGENSTER, B. & PERLMAN, S. – Kinetics of peritoneal dialysis in children. In: Fine, R.N. &

- Gruskin, A.B. (eds.). *End Stage Renal Disease in Children*. Philadelphia, Saunders, 1984, p. 95-114.
18. GRUSKIN, A.B.; OETLIKER, O.H.; WOLFISH, N.M.; GOOTMAN, N.R.; BERNSTEIN, J. & EDELMANN Jr., C.M. – Effect of angiography on renal function and histology in infants and piglets. *J. Pediatr.*, **76**:41-48, 1970.
 19. GUIGNARD, J.P. – Adaptation of the kidney to extrauterine life. In: Strauss, J. (ed.). *Neonatal Kidney and Fluid – Electrolytes*. Boston, Martinus Nijhoff, 1983, p. 101-108.
 20. GUIGNARD, J.P.; BURGNER, F. & CALAME, A. – Persistent anuria in a neonate; a side effect of captopril?. *Int. J. Pediatr. Nephrol.*, **2**:133, 1981.
 21. GUINARD, J.P.; GOUYON, J.B. & JOHN, E.G. – Vasoactive factors in the immature kidney. *Pediatr Nephrol.*, **5**:443-446, 1991.
 22. GUIGNARD, J. P. – Neonatal nephrology. In: Holliday, M.A.; Barratt, T.M. & Vernier, R.L. (eds.). *Pediatric Nephrology*. 2nd ed., Baltimore, Williams and Wilkins, 1987, p. 921-941.
 23. JOHN, E.G.; VASAN, V.; HASTREITER, R.H.; BHAT, R. & EVANS, M.A. – Intravenous indomethacin and changes in renal function in premature infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr. Pharmacol.* (New York), **4**:11-19, 1984.
 24. KOTCHEN, T.A.; STRICKLAND, A.L.; RICE, T.W. & WALTERS, D.R. – A study of renin-angiotensin system in newborn infants. *J. Pediatr.*, **80**:938-946, 1972.
 25. KRAMER, P.; WIGGER, W.; RIEGER, J.; MATTHAEI, D. & SCHELLER, F. – Arteriovenous hemofiltration; a new and simple method for treatment of overhydrated patients, resistant to diuretics. *Klin. Wochenschr.*, **55**:1121-1122, 1977.
 26. LEAKE, R.D.; TRYGSTAD, C.W. & OH, W. – Inulin clearance in the newborn infant: relationship to gestational and postnatal age. *Pediatr. Res.*, **10**:759-762, 1976.
 27. LEAKE, R.D.; ZAKAUDDIN, S.; TRYGSTAD, C.W.; FU, P. & OH, W. – The effects of large volume intravenous fluid infusion on neonatal renal function. *J. Pediatr.*, **89**:968-972, 1976.
 28. LIEBERMAN, K.V. – Continuous arteriovenous hemofiltration in children. *Pediatr. Nephrol.*, **1**:330-338, 1987.
 29. LOPEZ-HERCE, J.; DORAO, P.; DELGADO, M.A.; ESPINOSA, L.; RUZA, F. & MARTINEZ, M.C. – Continuous arteriovenous haemofiltration in children. *Intensive Care Med.*, **15**:224-227, 1989.
 30. MATTHEWS, D.E.; WEST, K.W.; RESCORLA, F.J.; VANE, D.W.; GROSFELD, J.L.; WAPPNER, R.S.; BERGSTEIN, J. & ANDREOLI, S. – Peritoneal dialysis in the first 60 days of life. *J. Pediatr. Surg.*, **25**:110-116, 1990.
 31. MENDOZA, S.A.; GRISWOLD, W.R.; PETERSON, B.M.; FERRIS, M.E., MARTINEZ, C.M. & REZNIK, V.M. – Acute peritoneal dialysis in critically ill infants and children. *Dial. Transplant.*, **22**:129-132, 1993.
 32. MURDOCH, I.A.; DOS ANJOS, R. & HAYCOCK, G.B. – Treatment of hyperkalaemia with intravenous salbutamol. *Arch. Dis. Child.*, **66**:527-528, 1991.
 33. NASH, M.A. & RUSSO, J.C. – Neonatal lactic acidosis and renal failure; the role of peritoneal dialysis. *J. Pediatr.*, **91**:101-105, 1977.
 34. NORMAN, M.E. & ASADI, F.K. – A prospective study of acute renal failure in the newborn infant. *Pediatrics*, **63**:475-479, 1979.
 35. OH, W. – Renal functions and clinical disorders in the neonates. In: Lewy, J.E. (ed.). *Clinics in Perinatology*. Philadelphia, Saunders, 1981, vol. 8, nº 2, p. 215-222.
 36. PAGANINI, E. – Continuous replacement modalities in acute renal dysfunction. In: Paganini, E.P. (ed.). *Acute Continuous Replacement Therapy*. Boston, Martinus Nijhoff, 1983, p. 101-108.
 37. REZNIK, V.M.; GRISWOLD, W.R.; PETERSON, B.M.; RODARTE, A.; FERRIS, M.E. & MENDOZA, S.A. – Peritoneal dialysis for acute renal failure in children. *Pediatr. Nephrol.*, **5**:715-717, 1991.
 38. RUZANY, F. & HOETTE, M. – Depuração contínua na insuficiência renal aguda: sistemas de depuração em equilíbrio. In: Cruz, J.; David Neto, E.; Magalhães, R.L.; Alves, M.A.V.F.; Serpa, R.S.; Salgado Filho, N. & Praxedes, J.N. (eds.). *Atualidades em Nefrologia*. São Paulo, Sarvier, 1988, p. 77-87.
 39. SCHWARTZ, G.J.; HAYCOCK, G.B.; EDELMANN Jr., C.M. & SPITZER, A. – Late metabolic acidosis: a reassessment of the definition. *J. Pediatr.*, **95**:102-107, 1979.
 40. SIGLER, M.H.; TEEHAN, B.P. & VAN VALKENBURGH, D. – Solute transport in continuous hemodialysis: a new treatment for acute renal failure. *Kidney Int.*, **32**:562-571, 1987.
 41. TORRADO, A.; GUIGNARD, J.P.; PRODHOM, L.S. & cols. – Hypoxaemia and renal function in newborns with respiratory distress syndrome (RDS). *Helv. Paediatr. Acta*, **29**:339-405, 1974.
 42. TULASSAY, T. & SERI, I. – Acute oliguria in preterm infants with hyaline membrane disease: interaction of dopamine and furosemide. *Acta Paediatr. Scand.*, **75**:420-424, 1986.
 43. VAN DER HEIJDEN, A.J.; TIBBDEL, D.; FETTER, W.P.F. & WOLFF, E. – Intrauterine exposure to indomethacin. *Eur. J. Pediatr.*, **145**:579-581, 1986.
 44. YORGIN, P.D.; KRENSKY, A.M. & TUNE, B.M. – Continuous venovenous hemofiltration. *Pediatr. Nephrol.*, **4**:640-642, 1990.
 45. ZOBEL, G.; RING, E. & ZOBEL, V. – Continuous arteriovenous renal replacement systems for critically ill children. *Pediatr. Nephrol.*, **3**:140-143, 1989.

CAPACIDADE DE PERDA DE FLUIDO NA TÉCNICA DE DIÁLISE PERITONEAL AMBULATORIAL CONTÍNUA (DPAC)

Hugo Abensur



INTRODUÇÃO

Um método dialítico adequado para tratar pacientes portadores de insuficiência renal crônica terminal deve eliminar o excesso de solutos e de líquido acumulados. Este capítulo aborda os principais fatores relacionados com a capacidade de perda de fluido na técnica de DPAC:

- Capacidade de transporte transperitoneal de solutos.
- Volume residual de solução de diálise na cavidade peritoneal.
- Absorção linfática da cavidade peritoneal.
- Volume urinário residual.
- Volume de líquido ingerido.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Na diálise peritoneal intermitente, o tempo de permanência da solução de diálise na cavidade peritoneal é curto, em média 30 minutos. O movimento de fluidos depende principalmente da superfície efetiva e da constante de permeabilidade hidráulica da membrana peritoneal, assim como da concentração inicial de glicose na solução de diálise¹⁷.

Na DPAC o tempo de permanência da solução de diálise na cavidade peritoneal pode atingir até 8 horas em certos períodos do dia. Assim, além dos fatores mencionados, assume importância no movimento de fluidos a capacidade de transporte transperitoneal de solutos e o ritmo de absorção linfática da cavidade peritoneal¹⁷.

A elevada concentração de glicose na solução de diálise é a força motriz geradora da ultrafiltração na diálise peritoneal. A ultrafiltração é máxima

logo após a infusão da solução de diálise na cavidade peritoneal. À medida que a glicose é absorvida, o ritmo de ultrafiltração declina. Os pacientes com elevada capacidade de transporte peritoneal de solutos apresentam rápido decaimento da concentração intraperitoneal de glicose e, portanto, precoce dissipação da força motriz geradora da ultrafiltração, sendo o volume drenado inferior ao obtido pelos pacientes que transportam solutos menos eficientemente³⁷.

Enquanto a ultrafiltração está sendo processada, uma quantidade de fluido está sendo absorvida em ritmo constante da cavidade peritoneal pelo sistema linfático. A absorção linfática é convectiva e arrasta consigo os solutos presentes na solução de diálise. A absorção linfática opõe-se ao sentido da ultrafiltração e o volume ultrafiltrado resultante será a diferença entre o volume total ultrafiltrado e o volume absorvido pelos vasos linfáticos que drenam a cavidade peritoneal.

Estes dois fatores, a capacidade de transporte transperitoneal de solutos e a absorção linfática da cavidade peritoneal, afetam pouco a diálise peritoneal intermitente, pois, em 30 minutos de permanência da solução de diálise na cavidade peritoneal, o decaimento da concentração de glicose é mínimo e a quantidade de solução de diálise absorvida pelos linfáticos é pequena.

CAPACIDADE DE TRANSPORTE TRANSPERITONEAL DE SOLUTOS

O teste de equilíbrio peritoneal, desenvolvido por Twardowski e cols.^{35,37}, permite a determinação de maneira prática da capacidade de transporte transperitoneal de solutos. O teste consiste

na determinação da razão entre as concentrações de creatinina na solução de diálise e no plasma nos seguintes instantes: logo após a infusão da solução de diálise a 2,5% na cavidade peritoneal, após 2 horas e após 4 horas de permanência da solução de diálise na cavidade peritoneal. Com o tempo, a creatinina da solução de diálise tende a se equilibrar com a creatinina plasmática. O teste compreende também a determinação das razões entre as concentrações de glicose na solução de diálise da segunda e quarta hora, respectivamente, pela concentração de glicose na solução de diálise, logo após a infusão da mesma. Na quarta hora a cavidade peritoneal é drenada e o volume da solução de diálise é aferido. O paciente com capacidade eficiente de transporte peritoneal de solutos tende a equilibrar mais rapidamente a creatinina da solução de diálise com a plasmática e apresenta um decaimento da concentração de glicose, na solução de diálise, mais acentuado. Um paciente assim tem excelente capacidade de depuração peritoneal de solutos, mas sua capacidade de ultrafiltração é prejudicada e, geralmente, tem dificuldade em manter-se no peso seco, principalmente quando não apresenta mais diurese. Por outro lado, num paciente com baixa capacidade de transporte peritoneal de solutos, o processo de ultrafiltração é bastante eficiente e a depuração de solutos é comprometida. Os gráficos 16.1 e 16.2 contêm, respectivamente, os gráficos das curvas de decaimento intraperitoneal de glicose e de equilíbrio de creatinina, padronizadas na Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

Pereira e cols.³⁰ verificaram importante aumento no transporte transperitoneal de solutos durante os episódios de peritonites, justificando a conhecida retenção hídrica que ocorre nesta situação clínica^{31, 32}. Este aumento no transporte de solutos foi ainda constatado quatro meses após os episódios de peritonites, porém em menor intensidade.

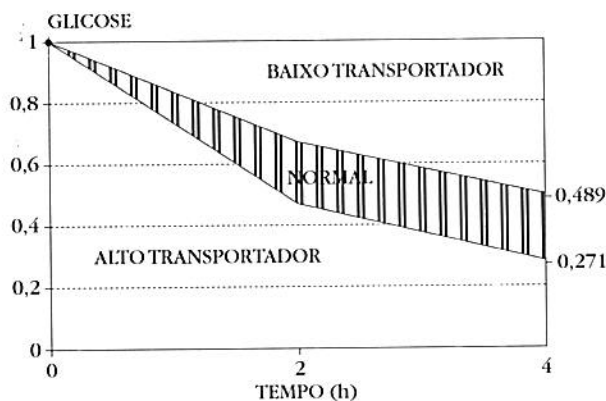


Gráfico 16.1 - Curva de decaimento de glicose (N = 15).

VOLUME RESIDUAL

O volume residual, que fica na cavidade peritoneal após a sua drenagem, compromete a capacidade de ultrafiltração por ele, em si, e por diluir de início a concentração de glicose da nova solução de diálise a ser infundida na cavidade peritoneal. Geralmente, a presença de volume residual aumentado está relacionada ao mau posicionamento do cateter de Tenckhoff na cavidade peritoneal e à flacidez da parede abdominal. A tabela 16.1 mostra valores de volumes residuais obtidos por diversos autores, utilizando-se diferentes solutos marcadores.

O método mais simples para o cálculo do volume residual em DPAC utiliza o potássio como molécula marcadora. O procedimento consiste na dosagem da concentração de potássio na solução de diálise drenada pela manhã (K1) e na infusão de uma nova solução de diálise seguida de imediata dosagem da concentração de potássio (K2). A equação seguinte é utilizada para o cálculo do volume residual (VR):

$$VR = (K_2 \times V_i) / (K_1 - K_2)$$

onde:

V_i = volume infundido.

O volume residual esperado não deve ser superior a 15% do volume infundido.

ABSORÇÃO LINFÁTICA DA CAVIDADE PERITONEAL

Von Recklinghausen³⁸ descreveu em 1863 a presença de poros no mesotélio que recobre o diafragma na cavidade peritoneal e mostrou que estes poros permitem a passagem de substâncias diretamente da cavidade peritoneal para os vasos linfáticos subjacentes. Desde então, muitos estudos foram feitos a respeito da absorção linfática da cavidade peritoneal.

Os poros da região diafragmática da cavidade peritoneal são aberturas das células mesoteliais

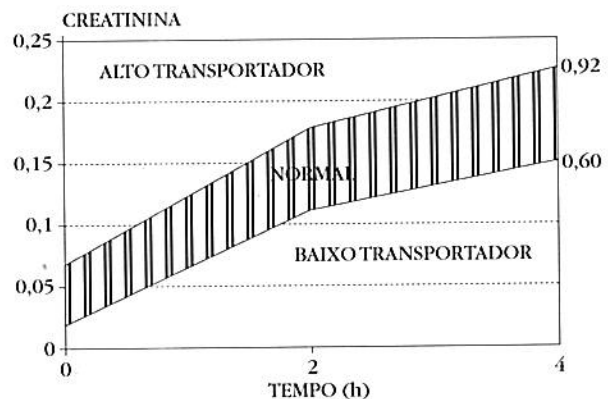


Gráfico 16.2 - Curva de equilíbrio de creatinina (N = 15).

Tabela 16.1 – Volume residual (VR, mL) obtido por diferentes autores.

Autor	Molécula	Número de pacientes	Volume residual
Imholz ¹⁵	Dextrana 70	10	232 ± 76
Twardowski ¹⁷	5 solutos*	22	206 ± 102**
Lindholm ²³	RISA	18	294 ± 112
Krediet ¹⁹	Hemoglobina	16	319 ± 134
Abensur ²	Dextrana 70	15	227 ± 100

* Glicose, potássio, uréia, creatinina e proteína.

** Valor médio ± desvio-padrão obtido com os 5 solutos.

de cerca de 23µm¹⁷, particularmente no ponto onde três células convergem⁴. As células mesoteliais desta região são menores que as do restante da cavidade peritoneal. Na margem do poro, as células mesoteliais estão aderidas entre si e com as células endoteliais da lacuna linfática subjacente, formando um canal que conecta a cavidade peritoneal com o lúmen da lacuna^{18, 22, 31}.

A partir das lacunas, que correm paralelamente às fibras musculares diafragmáticas, partem os vasos linfáticos eferentes em direção aos ductos linfáticos coletores que acompanham os vasos mamários internos de ambos os lados do esterno para alcançar os linfonodos mediastínicos anteriores na região do timo. Os vasos linfáticos desta região drenam em sua maior parte para o ducto linfático direito. Uma pequena porção dos vasos pode drenar diretamente para as veias do lado esquerdo ou via ducto torácico. Alguns vasos linfáticos do diafragma seguem trajeto mediastínico em direção aos linfonodos dos brônquios e outros drenam diretamente na porção do ducto torácico que passa logo acima do diafragma¹⁸. Parece que a via subesternal é a principal rota em muitos animais de experimentação e no homem^{7, 10, 15}.

A soma dos gradientes de pressões hidrostáticas e osmóticas através da membrana peritoneal normalmente favorece uma pequena entrada de fluidos na cavidade peritoneal. A drenagem linfática da cavidade peritoneal atua no sentido de retornar o excesso de fluido intraperitoneal para a circulação sistêmica. Normalmente a drenagem linfática de fluido da cavidade peritoneal iguala-se ao ritmo de secreção do mesmo e apenas uma pequena quantidade de fluido é mantida na cavidade peritoneal. Esta pequena quantidade de fluido lubrifica as superfícies de contato entre as membranas peritoneais³⁶.

Os solutos pequenos são transferidos bidirecionalmente através da membrana peritoneal, de acordo com o gradiente de concentração dos mesmos, por difusão, ou de acordo com a direção do fluxo de fluidos, por convecção ou arraste. Já as macromoléculas com peso molecular superior a 20.000 daltons, presentes na cavidade

peritoneal, retornam para a circulação sistêmica exclusivamente através dos linfáticos por meio de transporte convectivo¹⁵. As soluções isosmóticas também são absorvidas da cavidade peritoneal exclusivamente por via linfática^{6, 12}.

O sistema de drenagem linfática da cavidade peritoneal contribui para a defesa do hospedeiro nas situações de infecção da cavidade peritoneal^{7, 16, 28}. Brown⁷ verificou aumento dos nódulos linfáticos retroesternais de cães que morreram em consequência de peritonite induzida experimentalmente.

A drenagem linfática da cavidade peritoneal interfere no uso terapêutico de fluidos e drogas administrados por via intraperitoneal, participa da patogênese dos diversos tipos de ascites e modula a eficiência da diálise peritoneal.

Vários autores^{5, 6, 11, 21} mostraram que a absorção linfática da cavidade peritoneal correlaciona-se positivamente com a frequência e a intensidade dos movimentos diafragmáticos. Quando o diafragma relaxa durante a expiração, as lacunas linfáticas abrem-se e, devido ao gradiente de pressão hidrostática entre a cavidade peritoneal e a lacuna linfática, o fluido peritoneal enche a lacuna. Durante a inspiração, a lacuna é comprimida pela contração do diafragma e a linfa é expelida para os vasos linfáticos eferentes. O fluxo retrógrado é prevenido pela sobreposição das células endoteliais que fecham a lacuna^{5, 31} e pela presença de válvulas nos vasos linfáticos⁵. A contração do diafragma sobre o fígado favorece o esvaziamento das lacunas linfáticas durante a inspiração, justificando a maior absorção linfática observada na região supra-hepática do diafragma¹⁵. A pressão negativa intratorácica também contribui para a absorção linfática da cavidade peritoneal^{18, 33}.

Estudos realizados em animais de experimentação mostraram que a absorção de fluido da cavidade peritoneal é diretamente proporcional à pressão hidrostática intraperitoneal^{14, 39}. O rápido reaparecimento de ascite após evacuação por paracentese pode ser explicado pela diminuição da pressão hidrostática intraperitoneal com consequente diminuição do ritmo de absorção linfática da cavidade peritoneal.

Em 1987, Mactier e cols.²⁵ avaliaram a participação da absorção linfática da cavidade peritoneal em 10 pacientes em programa de DPAC. A absorção linfática foi aferida de maneira indireta, por meio da quantificação do desaparecimento intraperitoneal de albumina humana, adicionada à solução de diálise.

A absorção linfática cumulativa na quarta hora de permanência da solução-teste de diálise na cavidade peritoneal (AL4) foi calculada por intermédio da seguinte equação:

$$AL4 = (MAi - MAf)/Ag$$

MAi = massa inicial de albumina na cavidade peritoneal.

MAf = massa final (quarta hora) de albumina na cavidade peritoneal.

Ag = média geométrica das concentrações inicial e final de albumina.

O numerador desta equação corresponde à massa total de albumina absorvida da cavidade peritoneal, durante as 4 horas de permanência da solução-teste. Por ser a albumina uma macromolécula, ela só pode ser absorvida da cavidade peritoneal por transporte convectivo através dos vasos linfáticos^{14, 29}. Portanto, ao se dividir a massa de albumina absorvida da cavidade peritoneal pela média geométrica das concentrações inicial e final de albumina, os autores obtiveram a absorção linfática cumulativa na quarta hora de permanência da solução-teste na cavidade peritoneal.

Ao longo do teste, os pacientes foram mantidos em posição supina. A absorção linfática cumulativa, durante as 4 horas de permanência da solução-teste, foi de 358 ± 47 mL, cerca de 1,5 mL/min e 1,8 L por dia. Estes números apontam para o fato de que a absorção linfática reduz de maneira importante a capacidade de perda de fluido da técnica de DPAC e, além disto, reduz a eficiência da diálise como um todo, pois parte do volume absorvido pelos linfáticos contém solutos depurados da circulação sanguínea por difusão e convecção transcápicular.

Outros autores aferiram o ritmo de absorção linfática da cavidade peritoneal por meio do desaparecimento intraperitoneal de diferentes macromoléculas, como hemoglobina autóloga¹⁹, dextrana 70^{2, 20, 21}, albumina marcada com iodo radioativo²³ e obtiveram resultados semelhantes ao de Mactier e cols. (Tabela 16.2).

Abensur e cols.¹ demonstraram em nove pacientes em programa de DPAC que a absorção linfática da cavidade peritoneal se correlaciona de maneira direta e estreita com a pressão hidrostática intraperitoneal (Gráfico 16.3).

Mactier e cols.²⁷ reduziram o ritmo de absorção linfática da cavidade peritoneal de ratos com a adição de neostigmina à solução de diálise. Segundo o autor, a neostigmina, por ter efeito colinérgico, aumenta o tônus da musculatura do diafragma, fazendo com que as lacunas linfáticas e os poros diafragmáticos fiquem menos patentes. O mesmo grupo²⁶ obteve resultado semelhante com o uso de fosfatidilcolina.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O volume de líquidos e a quantidade de sal ingeridos pelos pacientes são fatores importantes

Tabela 16.2 – Ritmo de absorção linfática da cavidade peritoneal (RAL, mL/min) obtido por diferentes autores, por meio da quantificação do desaparecimento de diferentes macromoléculas.

Autor	Macromolécula	N	Posição	RAL
Mactier ²⁵	Albumina homóloga	10	Supina	1,5 ± 0,6
Krediet ¹⁹	Hemoglobina autóloga	16	Sentada	1,59 ± 0,61
Krediet ²⁰	Dextrana 70	9	Não relatada	1,3 ± 0,12
Koomen ²¹	Dextrana 70	30	Não relatada	1,0 (0,1-3,5)
Chan ⁹	Albumina homóloga	24	Não relatada	1,52 ± 0,16
Abensur ²	Dextrana 70	15	Sentada	0,99 ± 0,45

que interferem decisivamente na manutenção dos pacientes nos seus respectivos peso seco. Um dos pacientes estudados na Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo apresentava transporte peritoneal de soluto dentro da faixa de normalidade ($G4/G0 = 0,49$); normal quantidade de volume residual (170 mL); cateter de Tenckhoff adequadamente posicionado ao exame radiológico; absorção linfática da cavidade peritoneal abaixo da média do grupo (0,74 mL/min) e mesmo assim apresentava importante edema. Concluiu-se por exclusão que o mesmo ingeria sal e água de maneira abusiva e após orientação no sentido de restrição hidrossalina o edema desapareceu.

Finalmente, outro aspecto que merece comentário é o volume de diurese que o paciente apresenta. Um volume razoável de diurese pode eventualmente compensar um distúrbio peritoneal que favoreça o estado edematoso. Na Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, observou-se um paciente cujo ritmo de absorção linfática da cavidade peritoneal era de 3,32 mL/min (mais de cinco desvios-padrão acima da média) e com volume de líquido de diálise drenado da cavidade peritoneal sempre inferior ao infundido. Apesar deste fato, o mesmo mantinha-se livre de edema por ser pielonefrítico crônico e apresentar um grande volume de diurese.

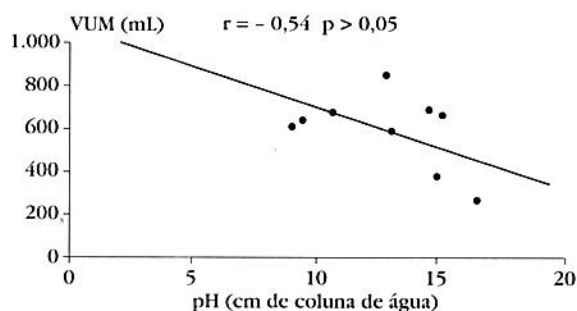


Gráfico 16.3 – Correlação: volume ultrafiltrado medido (VUM) × pressão hidrostática intraperitoneal (pH) (N = 9).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABENSUR, H.; ROMÃO Jr., J.E.; PRADO, E.B.A.; KAKEHASHI, E.T.; SABBAGA, E. & MARCONDES, M. – Influence of the hydrostatic intraperitoneal pressure and the cardiac function on the lymphatic absorption rate of the peritoneal cavity in CAPD. *Adv. Perit. Dial.*, **9**:16-20, 1993.
2. ABENSUR, H.; ROMÃO Jr., J.E.; PRADO, E.B.A.; KAKEHASHI, E.T.; SABBAGA, E. & MARCONDES, M. – Use of Dextran 70 to estimate peritoneal lymphatic absorption rate in CAPD. *Adv. Perit. Dial.*, **8**:3-6, 1992.
3. ALLEN, L. & VOGT, E. – A mechanism of lymphatic absorption from serous cavities. *Am. J. Physiol.*, **119**:776-782, 1937.
4. ALLEN, L. – The peritoneal stomata. *Anat. Rec.*, **67**:89-103, 1936.
5. BETTENDORF, V. – Lymph flow mechanism of the subperitoneal diaphragmatic lymphatics. *Lymphology*, **11**:111-116, 1978.
6. BOLTON, C. – Absorption from the peritoneal cavity. *J. Pathol. Bacteriol.*, **24**:429-445, 1921.
7. BROWN, K.P. – Peritoneal lymphatic absorption: an experimental investigation to determine the value of lymphaticostomy. *Br. J. Surg.*, **15**:538-544, 1927-28.
8. CASLEY-SMITH, J.R. – Endothelial permeability – the passage of particles into and out of diaphragmatic lymphatics. *Q. J. Exp. Physiol.*, **49**:365-383, 1964.
9. CHAN, P.C.K. & CHENG, I.K.P. – Lymphatic absorption in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) (letter). *Perit. Dial. Int.*, **10**:245, 1990.
10. COURTICE, F.C. & SIMMONDS, W.J. – Physiological significance of lymph drainage of the serous cavities and lungs. *Physiol. Rev.*, **34**:419-448, 1954.
11. CUNNINGHAM, R.S. – Studies in absorption of particulate matter from the peritoneal cavity of the fetus. *Am. J. Physiol.*, **62**:253, 1922.
12. CUNNINGHAM, R.S. – The physiology of serous membranes. *Physiol. Rev.*, **6**:242-280, 1926.
13. FLESSNER, M.F.; DEDRICK, R.L. & SCHULTZ, J.S. – Exchange of macromolecules between peritoneal cavity and plasma. *Am. J. Physiol.*, **248**:H15-H25, 1985.
14. FLESSNER, M.F.; PARKER, R.J. & SIEBER, S.M. – Peritoneal lymphatic uptake of fibrinogen and erythrocytes in the rat. *Am. J. Physiol.*, **244**:H89-96, 1983.
15. IMHOLZ, A.L.T.; KOOMEN, G.C.M.; STRUIJK, D.G.; ARISZ, L. & KREDIET, R.T. – Residual volume measurements in CAPD patients with exogenous and endogenous solutes. *Perit. Dial. Int.*, **12**(Suppl. D):129A, 1992, (Abstract).
16. KEANE, W.F. & PETERSON, P.K. – Host defence mechanisms of the peritoneal cavity and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit. Dial. Bull.*, **4**:122-127, 1984.
17. KHANNA, R. & NOLPH, K.D. – The physiology of peritoneal dialysis. *Am. J. Nephrol.*, **9**:504-512, 1989.
18. KHANNA, R.; MACTIER, R.; TWARDOWSKI, Z.J. & NOLPH, K.D. – Peritoneal cavity lymphatics. *Perit. Dial. Bull.*, **6**:113-121, 1986, (Editorial).
19. KREDIET, R.T.; STRUIJK, D.G.; BOESCHOTTEN, E.W.; HOEK, F.J. & ARISZ, L. – Measurement of intraperitoneal fluid kinetics in CAPD patients by means of autologous haemoglobin. *Neth. J. Med.*, **33**:281-290, 1988.
20. KREDIET, R.T.; STRUIJK, D.G.; KOOMEN, G.C.M. & ARISZ, L. – Peritoneal fluid kinetics during CAPD measured with intraperitoneal dextran 70. *ASAIO Trans.*, **37**:662-667, 1991.
21. KOOMEN, G.C.M.; KREDIET, R.T.; STRUIJK, D.G. & HOEK, F.J. – A fast reliable method for the measurement of I.P. dextran 70, used to calculate lymphatic absorption. *Perit. Dial. Int.*; **11**(Suppl.):142A, 1991 (Abstract).
22. LEAK, L.V. & RAHIL, K. – Permeability of the diaphragmatic mesothelium: the ultrastructural basis for "stomata". *Am. J. Anat.*, **151**:557-593, 1978.
23. LINDHOLM, B.; HEIMBÜRGER, O.; WANIEWSKI, J.; WERINSKI, A. & BERGSTRÖM, J. – Peritoneal ultrafiltration and fluid reabsorption during peritoneal dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **4**:805-813, 1989.
24. MacCALLUM, W.G. – On the mechanism of absorption of granular materials from the peritoneum. *Johns Hopkins Hosp. Bull.*, **14**:105, 1903.
25. MACTIER, R.A.; KHANNA, R.; TWARDOWSKI, Z.J.; MOORE, H. & NOLPH, K.D. – Contribution of lymphatic absorption to loss of ultrafiltration and solute clearances in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J. Clin. Invest.*, **80**:1311-1316, 1987.
26. MACTIER, R.A.; KHANNA, R.; TWARDOWSKI, Z.J.; MOORE, H. & NOLPH, K.D. – Influence of phosphatidylcholine on lymphatic absorption during peritoneal dialysis in the rat. *Perit. Dial. Int.*, **8**:179-186, 1988.
27. MACTIER, R.; KHANNA, R.; MOORE, H.; TWARDOWSKI, Z.J. & NOLPH, K.D. – Pharmacological reduction of lymphatic absorption from the peritoneal cavity increases net ultrafiltration and solute clearances in peritoneal dialysis. *Nephron*, **50**:229-232, 1988.
28. MACTIER, R.; KHANNA, R.; TWARDOWSKI, Z.J. & NOLPH, K.D. – Role of peritoneal cavity lymphatic absorption in peritoneal dialysis. *Kidney Int.*, **32**:165-172, 1987 (Editorial).
29. NOLPH, K.D.; MACTIER, R.; KHANNA, R.; TWARDOWSKI, Z.J.; MOORE, H. & MCGARY, T. – The peritoneal dialysis: the role of lymphatics. *Kidney Int.*, **32**:219-226, 1987.
30. PEREIRA Jr., V.G.; ABENSUR, H.; CAVALCANTI, F.C.B.; MASOLA, V.C.; ROMÃO Jr., J.E.; MARCONDES, M. & SABBAGA, E. – Avaliação do transporte peritoneal em CAPD: influência da peritonite?, II Encontro Paulista de Nefrologia, Santos-SP, 1989. *J. Bras. Nefrol.*, Suplemento, 1989 (Abstract).
31. RAJA, R.M.; KRAMER, M.S. & BARBER, K. – Solute transport and ultrafiltration during peritonitis in CAPD patients. *ASAIO J.*, **7**:8-11, 1984.
32. RUBIN, J.; MCFARLAND, S.; HELLENS, E.W. & BOWER, J.D. – Peritoneal dialysis during peritonitis. *Kidney Int.*, **19**:460-464, 1981.
33. TSILIBARY, E.C. & WISSIG, S.L. – Light and electron microscope observations of the lymphatic drainage units of the peritoneal cavity of rodents. *Am. J. Anat.*, **180**:195-207, 1987.
34. TSILIBARY, E.C. & WISSIG, S. – Structural plasticity in the pathway for lymphatic drainage from the peritoneal cavity. *Microvas. Res.*, **17**:S144, 1979 (Abstract).
35. TWARDOWSKI, Z.J. – Clinical value of standardized equilibration tests in CAPD patients. *Blood Purif.*, **7**:95-108, 1989.
36. TWARDOWSKI, Z.J.; KHANNA, R. & NOLPH, K.D. – Osmotic agents and ultrafiltration in peritoneal dialysis. *Nephron*, **42**:93-101, 1986 (Editorial).
37. TWARDOWSKI, Z.J.; NOLPH, K.D.; KHANNA, R.; PROWANT, B.F.; RYAN, L.P.; MOORE, H.L. & NIELSEN, M.P. – Peritoneal equilibration test. *Perit. Dial. Bull.*, **7**:138-147, 1987.
38. VON RECKLINGHAUSEN, F. – Zur fettresorption. *Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med.*, **26**:172-208, 1863.
39. ZINK, J. & GREENWAY, C.V. – Control of ascites absorption in anesthetized cats: effects of intraperitoneal pressure, protein, and furosemide diuresis. *Gastroenterology*, **73**:1119-1124, 1977.

EQUILÍBRIO ACIDOBÁSICO NAS DIÁLISES

Vicente Cesar Massola

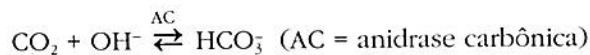
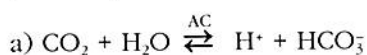


CONCEITOS

Ácidos (prótons H^+) são continuamente adicionados aos líquidos orgânicos, ameaçando a constância da concentração hidrogênio-iônica normal ($H^+ = 40nM/L$) e o pH normal: 7,35 a 7,43. Os tampões extracelulares (HCO_3^-) os intracelulares (fosfato, proteína, hemoglobina) e a compensação respiratória podem, temporariamente, estabilizar o pH naqueles valores normais, cabendo à função renal a eliminação final dos prótons H^+ e a regeneração de todo o tampão bicarbonato que foi gasto. Note-se que, além da hemoglobina, o maior tampão intracelular é representado pelo osso onde podem se depositar 35.000mEq de prótons (H^+)^{1, 2, 3}.

Os prótons (H^+) produzidos pela dieta e pelo metabolismo pertencem à categoria dos ácidos voláteis (H_2CO_3) e dos ácidos não-voláteis ou fixos: minerais (HCl , H_2SO_4 , H_3PO_4) e orgânicos (ácido láctico, beta-hipoxibutírico, acetoacético etc.).

Os ácidos voláteis são produzidos por reações de processamento do CO_2 :

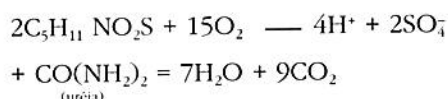


Note-se que o produto final é H^+ e HCO_3^- . Cerca de 13.000 a 20.000mM de CO_2 são gerados diariamente pela oxidação fosforilativa nos tecidos e eliminados pelo pulmão (o primeiro órgão anti-ácido do organismo)³.

Os ácidos não-voláteis ou fixos são prótons (H^+) oriundos do metabolismo das proteínas (40 a 70mM/dia ou 1nM/kg/dia). Estes precisam do rim para ser eliminados sob a forma de fosfato-ácido (acidez titulável) e amônia. O rim elimi-

nando-os e regenerando todo o HCO_3^- gasto no tamponamento dos ácidos constitui-se no segundo órgão antiácido do organismo.

O ácido sulfúrico (H_2SO_4) origina-se de substratos que contêm enxofre na molécula, como a metionina, a cisteína e a cistina, além da uréia:

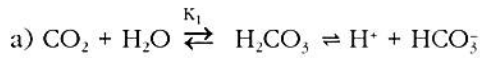


Do mesmo modo, a lisina produz HCl e uréia e os fosfoésters e os ácidos nucléicos fornecem ácido fosfórico e uréia.

Os ácidos orgânicos fixos, como o ácido láctico, são gerados no exercício muscular (750 a 1.500mEq/dia). O ácido oxálico provém do metabolismo do etilenoglicol. O ácido fórmico provém do metanol, o ácido salicílico, da aspirina e assim outros, inclusive os cetoácidos, que se acumulam no *Diabetes mellitus*, no alcoolismo e no jejum. As proteínas da dieta normal contribuem com 20 a 30mEq de prótons (H^+) por dia. A glicose, no seu metabolismo, fornece outros 20 ou 30mEq de H^+ por dia, e a perda fecal de bases bicarbonato (HCO_3^-) significa um ganho de 20 a 30mEq de H^+ por dia. Note-se que diarréia significa ganho de 200 a 300mEq de H^+ /dia².

Estes ácidos são tamponados pelos vários sistemas tampões do organismo, dos quais o mais importante é o tampão bicarbonato, responsável por 75% da capacidade tamponante do plasma e 30% dos glóbulos vermelhos. Cabem-se às proteínas plasmáticas 25% da capacidade tamponante plasmática e à hemoglobina, 60% da capacidade tamponante das hemácias. O tampão fosfato tem espaço pequeno no plasma, mas é bastante importante como tampão intracelular¹². O tampão bicarbonato tem características especiais *in vivo*, pois ele não é o HCO_3^- com pK

$(\text{H}_2\text{CO}_3) = 3,57$ e sim o $\text{HCO}_3^-/\alpha\text{pCO}_2$, sendo $\alpha = 0,03$ (constante de diluição do CO_2 , que se traduz em uma molécula de H_2CO_3 para cada 330 moléculas de CO_2 sob uma pCO_2 de 40mmHg)¹. Para este tampão *in vivo*, o pK será de 6,1, devido à diferença do logaritmo de 330 ser igual a 2,52: (3,57 + 2,52 = 6,1). A origem destes valores decorre da velocidade das reações:



$K_1 = 0,15\text{s}^{-1}$; $K_{-1} = 50\text{s}^{-1}$;
 $K_2 = 2 \times 10^4 \text{M}^{-1} \cdot \text{s}$ e as razões:

$$\frac{(\text{CO}_2)}{\text{H}_2\text{CO}_3} \text{ eq} = \frac{K_{-1}}{K_1} = \frac{50}{0,15} = 330 = K$$

Isto significa que, em condições de equilíbrio, a concentração de CO_2 será 330 vezes maior do que a do H_2CO_3 .

A reação de hidratação e desidratação do CO_2 , descrita antes, é sempre avaliada pela enzima anidrase carbônica, existente em vários tecidos, especialmente nas hemácias e nos rins. A anidrase carbônica acelera as reações 10.000 vezes, velocidade necessária, dada a velocidade do fluxo de sangue nos alvéolos (0,75 segundo no repouso e 0,3 segundo no exercício). O pH em

função do tampão $\frac{\text{HCO}_3^-}{\alpha \cdot \text{pCO}_2}$ é fornecido pela equação de Henderson:

$$(\text{H}^+) = \frac{K \alpha \cdot \text{pCO}_2}{(\text{HCO}_3^-)} \quad (\text{equação de Henderson, 2})$$

onde K é a constante da dissociação do H_2CO_3 ; $\alpha = 0,03$ e $K\alpha = 24$, a razão fica:

$$(\text{H}^+) = \frac{24 \text{ pCO}_2}{(\text{HCO}_3^-)}$$

Sendo o pH normal igual a 7,4, a concentração hidrogênio-iônica (H^+) é igual a 40nM/L.

$$\text{pH} = \log^1/(\text{H}^+) \text{ ou } = -\log(40) = 7,4$$

sendo a $\text{pCO}_2 = 40\text{mmHg}$

$$(\text{H}^+) = \frac{K\alpha \text{ pCO}_2}{\text{HCO}_3^-} = 24 \times \frac{40}{24} = 40$$

Note-se que para uma variação de 0,01 no pH será equivalente a uma variação de 1nM/L M - (H^+). O pH é calculado pela equação de Henderson-Hasselbalch, baseado nas equações 1 e 2.

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{0,03 \cdot \text{pCO}_2} \quad (3)$$

Como já foi referido, o pK (*in vivo*) do H_2CO_3 é 6,1 (com leves variações de acordo com as variações da pCO_2). Para cálculos mais precisos é necessário medir o CO_2 total (TCO_2) diretamente

$$\text{TCO}_2 = \text{CO}_2 + \text{HCO}_3^- + \text{H}_2\text{CO}_3.$$

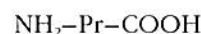
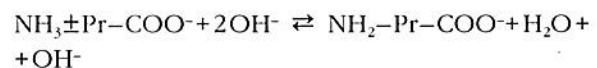
O pH é função do tamponamento dos prótons (H^+) pelos vários sistemas tampões: hemoglobina, proteínas plasmáticas, fosfato e bicarbonato:

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{(\text{HCO}_3^-)}{\alpha \text{ pCO}_2} = \text{pK}_1 + \log$$

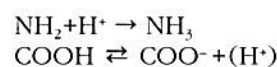
$$\frac{(\text{A}_1^-)}{(\text{HA}_1)} = \text{pK}_2 + \log \frac{(\text{A}_2^-)}{(\text{HA}_2)} = \text{pK}_3 + \dots \quad (4)$$

Com os vários tampões em associação, a variação do pH passa a ser menor do que aquela que poderia ocorrer caso houvesse apenas o tampão bicarbonato. Na acidose metabólica, 57% da capacidade tamponante é feita pelos tampões intracelulares: hemoglobina, proteínas e fosfato. Na acidose ou alcalose respiratórias, a capacidade de tamponamento intracelular se eleva a 97 ou 99%. Nas células, o pH pode ser medido indiretamente pelo 5,5-dimetil-2,4-oxazolidinediona (DMO) e é da ordem de 6,8 a 7. Sendo o pK do tampão fosfato igual a 6,8, este será o tampão intracelular mais eficiente¹. Na faixa de pH de 6,8 a 8, cada *quantum* de fosfato pode tamponar mais prótons (H^+) do que igual *quantum* de bicarbonato. Para este, é reservado o tamponamento extracelular, sendo mais eficiente na faixa de pH de 5,1 a 7,1, pois seu pK é igual a 6,1¹².

Quanto às proteínas, é sabido que suas moléculas contêm um grande número de grupos ácidos e básicos: carboxila ($-\text{COOH}$), amino ($-\text{NH}_2$), amônia ($-\text{NH}_3$) e guanidino ($-\text{NH}-\text{CNH}-\text{NH}_2$). No ponto isoelétrico, o número de grupos aniônicos é igual ao número de grupos catiônicos, de modo que neste ponto a carga da proteína seja zero. Assim, as proteínas são anfólitos, podendo funcionar como ácidos ou como bases fracas. No pH intracelular comportam-se como ácidos fracos com uma base forte (o íon potássio). Os grupos carboxila (COO^-) das proteínas se ligam aos prótons (H^+) e, em uma situação de alcalose, os radicais (OH^-) se ligam aos grupos ácidos (NH_3) que se transformam em grupos NH_2 cedendo H^+ para formar H_2O ^{8, 12}.



Base fraca Ácido fraco



O pH estabelece o número de cargas negativas das proteínas plasmáticas e intracelulares, de maneira que o pH vai reger em última análise a constituição e distribuição catiônica plasmática e celular. Tanford e cols. definiram a equação que determina a potência das proteínas:

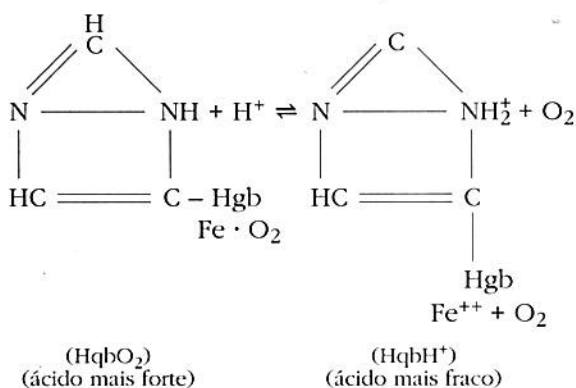
$$Z = -8,7 \text{ pH} + 43$$

Z = Número de cargas negativas das proteínas.

Por exemplo, no pH 5 o número de cargas negativas das proteínas é zero. No pH 7,4 o número de cargas é 20. Na acidose o número de cargas é baixo e as células perdem cátions. Na alcalose, o número de cargas negativas das proteínas é alto, as proteínas atraem cátions. Estes dados têm grande importância fisiopatológica, particularmente nas diálises onde o sangue (plasma) sofre mudanças, por vezes abrupta do pH, com alterações conseqüentes na distribuição iônica plasmática e intracelular, dando origem, nos pacientes, a várias síndromes neurológicas e cardiovasculares.

Finalmente, há necessidade de comentarmos alguns detalhes do tampão hemoglobina, que é tão grande como o representado pelo tampão ôseo. No caso da hemoglobina, o seu poder tamponante reside nos radicais imidazólicos da histidina^{1,3}:

Grupos imidazólicos da hemoglobina funcionando como tampão.



A capacidade de tamponante de hemoglobina é influenciada pelo átomo do ferro contido em sua molécula, se ligado ao O₂ ou se reduzido H⁺. O estado do átomo do ferro vai determinar alterações na distribuição dos elétrons dos grupos imidazólicos da histidina. Assim, a HbO₂ (ácida) nos tecidos libera o O₂ e recebe um H⁺ formando um ácido mais fraco. Nos tecidos, em condições normais, com pH ácido, ocorre diminuição da afinidade do O₂ pela hemoglobina, favorecendo sua liberação. Num pH alcalino a afinidade da Hb ao O₂ é mais elevada, dificultando a remoção do O₂

e favorecendo hipóxia tissular. Estas alterações da afinidade de Hb ao O₂ de acordo com acidose ou alcalose é definida pelas curvas de Bohr ("efeito de Bohr"). Nos tecidos há queda da pO₂ e elevação da pCO₂. O CO₂ difunde-se para o sangue e sofre hidratação no plasma (reação não catalisada).

A maior parte do CO₂ difunde para as hemácias, onde sofre hidratação (reação catalisada pela anidrase carbônica) gerando H₂CO₃ ⇌ H₂ + HCO₃⁻. O H⁺ se liga à Hb (HbH⁺), e o HCO₃⁻ se difunde para o plasma pelo equilíbrio obrigatório de Donnan, trocando pelo cloro que se dirige do plasma para as hemácias ("shift chloride").

Assim, em resumo, vamos obter³:

1. No plasma:

1. 0,5mmol de carbamino -CO₂.
2. 1/330 moléculas de CO₂ se dissolvem formando o H₂CO₃ (reação não-catalisada).

Esse H₂CO₃ é transformado no plasma pelo tampão plasmático e o HCO₃⁻ produzido é transportado pelo plasma dos pulmões.

2. Nas hemácias:

1. O CO₂ difundido do plasma às hemácias fica sob a forma de CO₂ dissolvido (9%).
2. 26% CO₂ forma carbamino -CO₂ com a hemoglobina.
3. 65% forma H₂CO₃ (reação catalisada pela anidrase carbônica) gerando H⁺ e HCO₃⁻ sendo:
 - a) 57% do HCO₃⁻ gerado difunde-se para o plasma onde é transportado ao pulmão;
 - b) 8% do HCO₃⁻ permanece e é transportado pelas hemácias.

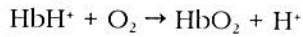
Os íons Na⁺ e K⁺ são balanceados eletricamente contra os ânions HCO₃⁻ formados pela diferença difusional e transportados da membrana que podem ser inibidos pela acetazolamida. Os HCO₃⁻ difundem-se para o plasma. As hemácias tornam-se mais positivas pela difusão do HCO₃⁻, o que facilita a migração dos ânions cloro para dentro delas. Deste modo, as hemácias do sangue venoso têm um maior número de partículas osmoticamente ativas, fazendo com que a água se dirija para as hemácias, tornando-as mais pesadas e mais túrgidas do que no sangue arterial. Abaixo segue um resumo numérico dos eventos nos tecidos e nos alvéolos pulmonares:

1. Sangue arterial (21,53mmol CO₂/L).
2. Sangue venoso (23,21mmol CO₂/L).
3. Diferença (tecido/pulmão) (1,68mmol/L).
4. 1,05mM/L (plasma): 0,96mmol/L (HCO₃⁻ CO₂) e 0,09mmol/L (CO₂ dissolvido)

0,63mM/L (hemácias): 0,45mM/L (carbamino – CO₂)
 0,13mM/L (HCO₃⁻)
 0,05mM/L (CO₂ dissolvido)

No alvéolo pulmonar, ocorre exatamente o inverso dos movimentos observados nos tecidos³:

1. Difusão do O₂



2. Difusão do CO₂

- a) do CO₂ dissolvido no plasma e nas hemácias e escape alveolar;
- b) do CO₂ sob a forma carbamínica (plasma e hemácias) e escape alveolar;
- c) do HCO₃⁻ (do plasma e das hemácias) que:
 - HCO₃⁻ plasmático migra para as hemácias onde reage com o H⁺ e forma H₂CO₃ e CO₂
 - o cloro em contratransporte migra das hemácias para o plasma.

Os prótons (H⁺) dos ácidos fixos, oriundos do metabolismo das proteínas (G_{H⁺}), deverão sofrer excreção obrigatória pelos rins, sendo pequena porção sob a forma de sais de amônia (U_{NH₄⁺})¹²:

$$G_{H^+} = U_{NH_4^+} + U_{AT} - U_{HCO_3^-}$$

U_{HCO₃⁻}: bicarbonatúria

Por outro lado, podemos também considerar a relação:

$$G_{H^+} = U_{SO_4^{2-}} + U_{AO} + F_{AO} + (\Sigma M^- - \Sigma M^+)$$

U_{SO₄²⁻}: Sais do H₂SO₄

U_{AO}: Ânions orgânicos (ácido lático, úrico, acetoacetato, beta-hidroxibutirato etc.)

F_{AO}: Excreção fecal de ácidos orgânicos.

ΣM⁻: Ânions PO₄³⁻ e Cl⁻

-ΣM⁺: Cátions Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺ e Mg⁺⁺.

Os túbulos proximais são os responsáveis pela geração da amônia (NH₃), fornecida principalmente pela glutamina. Na insuficiência renal crônica, a quantidade total da amônia produzida cai, sendo insuficiente para a remoção dos prótons (H⁺), embora a massa de amônio por néfron possa até aumentar^{1, 2}. Em geral, a amônia começa a ser problema abaixo dos 25mL/min de filtração glomerular, quando começa a se instalar, insidiosamente, a acidose metabólica da uremia.

Verifica-se nesta fase que¹²:

$$U_{SO_4^{2-}} = \alpha \cdot \text{PCR}$$

PCR = "Protein catabolic rate"
 (velocidade de catabolização das proteínas)

α = coeficiente de geração dos prótons (H⁺)

$$\text{PCR} = (U_{N_{\text{total}}} + F_{N_{\text{total}}}) \times 6,25$$

$$\alpha = 0,77 \pm 0,14$$

$$G_{H^+} = \alpha \cdot \text{PCR}$$

$$G_{H^+} = 0,77 \pm 0,14 \text{ PCR}$$

CARACTERIZAÇÃO DA ACIDOSE METABÓLICA

Os distúrbios acidobásicos são classificados como estados em que ocorre aumento ou diminuição primária na concentração do ânion bicarbonato, devido à adição ou perda de ácidos não-voláteis para ou do volume do espaço extracelular (VEC).

No caso da acidose metabólica urêmica, com uma simples gasometria venosa, observa-se queda leve ou moderada do pH, queda da pCO₂ (hipocapnia compensatória) e do HCO₃⁻. Com outros dados laboratoriais (Na⁺, K⁺ e cloro) observa-se tendência à hiperpotassemia e elevação do "anion gap" (AG) plasmático.

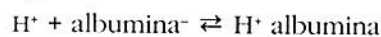
$$\text{AG} = (\text{Na}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$$

AG = ânions não medidos, resultante da diferença entre o cátion Na⁺ e os ânions Cl⁻ e HCO₃⁻.

$$\text{AG} = 12 \text{ mEq/L (VN} = 8 \text{ a } 16 \text{ mEq/L)}$$

Nas fases iniciais de insuficiência renal crônica, principalmente nos pacientes com diurese elevada e até mesmo já na fase de insuficiência renal crônica dialítica, muitos pacientes (40%) apresentam AG normal e tendência a hiperclorêmia, ou seja, acidose metabólica hiperclorêmica com "anion gap" normal.

A seguir, com a piora da função renal residual, incluindo-se aqui a maior parte dos pacientes sob diálise, observa-se acidose metabólica com cloro normal, porém, com "anion gap" alto (até 20mEq/L). O AG dá a medida do ânion albumina^{11, 12}.



$$\text{AG} = \text{albumina}^- = 12 \text{ mEq/L}$$

Podem ocorrer situações com AG baixo, mieloma múltiplo, onde há aumento das globulinas catiônicas; e com AG alto, quando um ácido diferente do ácido clorídrico, ou seus equivalentes, for adicionado ao sangue. Assim seriam os ácidos lático, β-hidroxibutírico, drogas, toxinas e uremia em geral. O AG também pode permanecer inalterado (AG normal) na vigência de acidose metabólica. Nestes casos, o ácido adicionado é o ácido clorídrico ou um seu equivalente: acidose dilucional, hiperalimentação, recuperação de cetoacidose diabética e principalmente os estados diarréicos, em que há perda de bases (HCO₃⁻) e retenção de cloro (Cl⁻) através do contratransporte (HCO₃⁻ ⇌ Cl⁻) do intestino.

Nestes casos ocorre acidose hiperclorêmica com "anion gap" normal.

Correção da acidose metabólica pela diálise

Constitui-se num dos principais objetivos da diálise. Normalmente, a acumulação de prótons (H^+): (H^+B) é igual a zero^{5, 12}.

$$(H^+B) = G_{H^+} - R_{H^+} = 0 \quad (1)$$

Havendo normalmente um equilíbrio entre a geração G_{H^+} e a remoção R_{H^+} , de modo que:

$$G_{H^+} = R_{H^+} \quad (2)$$

Como vimos, a G_{H^+} decorre do metabolismo das proteínas, principalmente no que se refere aos ânions não-voláteis.

O rim normal elimina estes ânions pelo tampão fosfato (acidez titulável) (V_{AT}) e a maior massa pela produção de amônia ($U_{NH_4^+}$):

$$R_{H^+} = U_{NH_4^+} + U_{AT} - U_{HCO_3^-} \quad (3)$$

- $U_{HCO_3^-}$ = Bicarbonato gerado pelo túbulo proximal e devolvido (regenerado) ao plasma.

Os pacientes urêmicos perdem toda a capacidade de remoção (R_{H^+}) e numa fase inicial (com diurese, até com poliúria) perdem $HCO_3^- + U_{HCO_3^-}$ piorando ainda mais a acidose.

Assim, na uremia será preciso calcular a R_{H^+} para com diálise e/ou com adição de HCO_3^- tentar equilibrar a equação (1).

Segundo Gotch e cols.¹² nos urêmicos:

$$R_{H^+} = G_{H^+} = \alpha \cdot PCR + GAO \quad (4)$$

PCR = "Protein catabolic rate" (0,8 a 1,2g/kg/dia)

PCR = 9,35 (GU + 1,2)

GU = Geração de uréia

α = Constante de proporcionalidade para $G_{H^+} = 0,77 \pm 0,14mEq/g$

G_{H^+} = 1mEq/kg/dia

GAO = Geração de ácidos orgânicos ($\pm 100mEq/diálise$).

Comparando (3) e (4) temos:

$$U_{NH_4^+} + U_{AT} - U_{HCO_3^-} = \alpha \cdot PCR + GAO$$

$$- MD_{HCO_3^-} + UF_{HCO_3^-}$$

- $MD_{HCO_3^-}$ = Bicarbonato difundido ao paciente pela diálise.

+ $UF_{HCO_3^-}$ = Bicarbonato perdido por ultrafiltração (concentração de HCO_3^- na UF \cong concentração no plasma).

Além das perdas e ganhos acima é necessário levar-se em conta a perda fecal de bases que nas diarreias significa perda de 200 a 300mEq de HCO_3^- ,

privando acentuadamente a acidose metabólica dos pacientes. Por outro lado, um fator que precisa ser levado em conta em toda sessão de diálise é o $UF_{HCO_3^-}$.

Em toda sessão de diálise há necessidade de reposição, com solução extra de HCO_3^- , a quantidade perdida pela ultrafiltração. Em geral, 20mEq/litro de ultrafiltração.

Outro ponto importante é que serão apenas pouco eficazes as reposições e o controle do HCO_3^- do paciente, se não tratarmos sua hipoalbuminemia (a albumina sérica precisa estar sempre acima de 4g%) e sua anemia (o hematócrito mínimo seria 25%).

A albumina concorre para a homeostase acidobásica, pois constitui-se num bom tampão intracelular e sua carga negativa variando em função do pH contribuirá para segurar, mais ou menos, cátions intracelulares e plasmáticos, regendo pois a composição iônica geral do organismo⁸.

A hemoglobina, como foi discutido antes, é a principal fonte de geração de HCO_3^- , transportando-o para o plasma, além de contribuir para o transporte da maior parte do CO_2 dissolvido sob a forma de carbamino. Na anemia a geração do HCO_3^- fica rebaixada, de tal modo que na vigência de anemia a instabilidade de HCO_3^- e da acidose metabólica do urêmico ou não-urêmico passa a ser problema de difícil solução.

O espaço-bicarbonato ($E_{HCO_3^-}$) normalmente é extracelular, sendo praticamente igual a 50% do peso corporal. Na acidose metabólica o $E_{HCO_3^-}$ invade o terreno intracelular de tal maneira que a acumulação de prótons (H^+) pode atingir 200% de peso corporal⁵. Este enorme $E_{HCO_3^-}$ (até superior a 200% do peso corporal) pode ser verificado nos pacientes urêmicos em início de programa dialítico.

Assim, nas primeiras semanas de programa de diálise, é preciso preencher com bases (HCO_3^-) todo o $E_{HCO_3^-}$. A fase seguinte, em geral após seis ou oito sessões, é a fase de manutenção em que há necessidade de reposição do HCO_3^- do espaço extracelular (VEC) e mais uma certa quantidade para tamponar um resíduo de intracelular, além de perdas por ultrafiltração e fecal (diarreia) já comentadas anteriormente. Tanto na fase inicial da acidose metabólica descompensada como na fase de manutenção, é crucial o controle dos pacientes por gasometria pré, intra e pós-diálise. Tanto numa fase como na outra, por difusão ($MD_{HCO_3^-}$) como por infusão de soluções de HCO_3^- , passa-se facilmente para alcalose metabólica (alcalemia) com seus sintomas indesejáveis (cefaleia, letargia, arritmias, náuseas etc.).

Esta síndrome, com a melhoria técnica das hemodiálises e da DPAC, ao lado da terapêutica oral por bicarbonato de sódio, citrato de sódio e

carbonato de cálcio, tem ocorrido com maior frequência. Nas hemodíalises, o advento de dialisadores poderosos, de grande superfície, principalmente com membranas do tipo das polissulfonas, poliacrilonitrila, metil-meta-acrilato e hemophan tem permitido fluxo difusional de HCO_3^- elevado a ponto de injetar nos pacientes além 600mEq de HCO_3^- por semana. O ideal seria, no máximo, 120 a 150mEq/sessão ou 360 a 450mEq/semana^{5,12}. Empiricamente, desde o início do uso de HCO_3^- no "banho" se usa uma concentração de 25 a 30mEq/L de HCO_3^- na solução dialisadora. Isto porque o HCO_3^- normal do plasma varia entre 23 e 27mEq/L. A maior parte dos Centros de Diálise, com programa de hemodíalise de alta eficiência, utiliza "banho" de bicarbonato com 32 a 35mEq/L e fluxo de "banho" de 600 a 800mL/min. A difusão do HCO_3^- , nessa técnica, é enorme, podendo ocasionar o aparecimento da síndrome da alcalemia intra e pós-diálise. Felizmente, nas hemodíalises convencionais e nas de alta eficiência processa-se sempre uma grande ultrafiltração (no mínimo para perda de 3kg de peso por sessão), o que equivaleria uma perda, nem sempre computada, de 60 a 80mEq de HCO_3^- , que controla o HCO_3^- difundido em grande quantidade, impedindo a ocorrência da alcalemia pós-diálise. Por outro lado, por vezes, o paciente mantém a acidose metabólica porque a massa de HCO_3^- difundida nas sessões é inferior à perda do paciente por $\text{UF}_{\text{HCO}_3^-}$, além da perda por $\text{U}_{\text{HCO}_3^-}$ (poliúria) ou $\text{F}_{\text{HCO}_3^-}$ (diarréia)¹².

Além da gasometria, ultimamente tem sido até mais útil a determinação do CO_2 total ($\text{TCO}_2 = \text{CO}_2 + \text{HCO}_3^- + \text{H}_2\text{CO}_3$) no sangue dos pacientes. A TCO_2 é mais fidedigna que a gasometria, pois esta se baseia no HCO_3^- calculado a partir do pH, pCO_2 e pK , com variações consideráveis na pCO_2 e no pK do H_2CO_3 *in vivo*.

Com a gasometria ou com o TCO_2 procura-se observar o pH e o HCO_3^- pré-diálise para estabelecer o gradiente banho-plasma ($\text{D}_{\text{Dl}} - \text{C}_{\text{Bl}}$) necessário e ideal para a difusão ($\text{MD}_{\text{HCO}_3^-}$). O resultado da cinética difusional a favor do paciente e da cinética convectiva ($\text{UF}_{\text{HCO}_3^-}$) contra o paciente deve ser observado com gasometria ou TCO_2 pós-diálise¹⁵. É necessário que:

$$\text{MD}_{\text{HCO}_3^-} - \text{UF}_{\text{HCO}_3^-} = \text{G}_{\text{H}^+} \text{ (para 2 dias)}$$

ex.: 180mEq/ HCO_3^- - 60mEq/ HCO_3^- = 120mEq/ HCO_3^-

para paciente estável, de 60kg, ($\text{G}_{\text{H}^+} = 1\text{mEq (H}^+)/\text{kg/dia}$).

Provavelmente a diálise estará correta para o paciente, sob gasometria pós-diálise com pH

(máximo) de 7,43; pCO_2 40 a 50mmHg e HCO_3^- máximo de 30mEq/L.

Esta é a fronteira da alcalemia. Caso estes limites sejam ultrapassados, há necessidade de se rever o gradiente ($\text{C}_{\text{Dl}} - \text{C}_{\text{Bl}}$) de HCO_3^- , excesso de fluxo de "banho" (Q_{D}), excesso de fluxo sanguíneo (Q_{B}) e o poder difusional (hoA) e convectivo do hemodialisador.

As seguintes modalidades de diálise precisam ser estudadas, com relação à homeostase acidobásica.

1. Diálise peritoneal (diálise peritoneal intermitente ou DPI e diálise peritoneal ambulatorial contínua ou DPAC) ou com "banho" de diálise de lactato.
2. Hemodíalise com "banho" de acetato.
3. Hemodíalise com "banho" de L-lactato.
4. Hemodíalise convencional e de alta eficiência com "banho" de bicarbonato.
5. Hemofiltração com solução de diluição (SD) de lactato.
6. Hemofiltração com solução de diluição (SD) de bicarbonato.
7. Hemodíalise hiperclorêmica.
8. Biofiltração (hemodiafiltração com banho sem acetato e sem bicarbonato, mas com infusão contínua de solução de bicarbonato).

Basicamente, todas estas modalidades usam:

1. "Banho" de lactato ou infusão de solução de lactato.
2. "Banho" de acetato.
3. "Banho" de bicarbonato ou infusão de solução de bicarbonato.

Recordando as equações da homeostase acidobásica (H^+B) descritas anteriormente:

$$\text{H}^+\text{B} = \text{G}_{\text{H}^+} - \text{R}_{\text{H}^+}$$

No equilíbrio ideal:

$$\text{H}^+\text{B} \rightarrow \text{zero (pH 7,4)}$$

De modo que:

$$\text{G}_{\text{H}^+} = \text{R}_{\text{H}^+}$$

a) Nas diálises sob acetato teremos:

$$\text{G}_{\text{H}^+} = (0,77 \pm 0,14) \text{ PCR} + \text{GAO} + \text{MD}_{\text{HCO}_3^-} + \text{UF}_{\text{HCO}_3^-} - \text{MD}_{\text{AC}}$$

GAO = Geração ($\pm 100\text{mEq}$) de ácidos orgânicos (ácido láctico, β -hidroxibutírico etc.)

$\text{MD}_{\text{HCO}_3^-}$ = Perda de HCO_3^- (por difusão)

$\text{UF}_{\text{HCO}_3^-}$ = Perda de HCO_3^- (por convecção)

$-\text{MD}_{\text{AC}}$ = Ganho de HCO_3^- por difusão de acetato.

b) Nas diálises peritoneais sob lactato (D-L lactato, 50% D-lactato e 50% L-lactato) teremos:

$$G_{H^+} = (0,77 \pm 0,14) PCR + GAO + MD_{HCO_3^-} + UF_{HCO_3^-} - MD_{LAC^-}$$

– MD_{LAC^-} = Massa difusional de HCO_3^- ganho por difusão do lactato.

c) Nas hemodiálises sob “bicarbonato”:

$$G_{H^+} = (0,77 \pm 0,14) PCR + GAO + UF_{HCO_3^-} - MD_{HCO_3^-}$$

$UF_{HCO_3^-}$ = Perda convectiva de HCO_3^-

– $MD_{HCO_3^-}$ = Ganho difusional de HCO_3^-

d) Nas hemofiltrações sob infusão de solução de diluição de lactato:

$$G_{H^+} = (0,77 \pm 0,14) PCR + GAO + UF_{HCO_3^-} - I_{NFLAC^-}$$

$UF_{HCO_3^-}$ = Perda convectiva de HCO_3^-

– $INFLAC^-$ = Ganho de HCO_3^- sob LAC^- infundido.

e) Nas hemofiltrações sob infusão de solução de diluição de bicarbonato:

$$G_{H^+} = (0,77 \pm 0,14) PCR + GAO + UF_{HCO_3^-} - INF_{HCO_3^-}$$

+ $UF_{HCO_3^-}$ = Perda de HCO_3^- por convecção

– $INF_{HCO_3^-}$ = Ganho de HCO_3^- por infusão

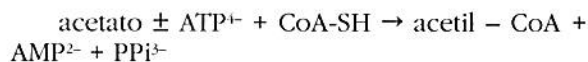
Características do “banho” de diálise de acetato

O “banho” de hemodiálise com o ânion acetato foi útil por mais de 20 anos e continua sendo utilizado por muitos centros de diálise, porém, está sendo progressivamente substituído pelo “banho” de bicarbonato, que, como já relatamos, é bem mais “fisiológico”, transformando diretamente os prótons (H^+) sem necessidade de enzimas dos ciclos metabólicos, e assim não provoca e, inclusive, melhora os sintomas da diálise que não são freqüentes com o ânion acetato (síndrome da intolerância ao acetato). Do banho, o acetato (em concentrações de 36 a 40mmol/L) é difundido ao paciente, em quantidades maiores ou menores, em função principalmente do fluxo perfusor (Q_b) e da superfície (m^2) do hemodialisador¹².

Ainda na década dos 70, a intolerância ao acetato aumentou com o advento dos hemodialisadores de grande superfície (maior ou igual a 1,5m²), na tentativa de encurtar a duração (T_D) das diálises (“diálise curta”)¹².

O acetato difundido ao plasma do paciente entra no ciclo de Krebs (ou ciclo do ácido cítrico

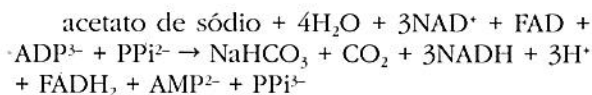
ou tricarboxílico) na matriz mitocondrial, após ativação para acetil-CoA (acetil-coenzima-A), pela acetil-CoA sintetase, localizada na membrana externa das mitocôndrias, ocorrendo a reação:



(CoA – SH: acetil-CoA – sintetase)

(PPi²⁻: pirofosfato inorgânico)

A seguir, a acetil-CoA entra no ciclo de Krebs, até fornecer 36 ATP + CO₂ + H₂O:



De acordo com a reação anterior, 1mol de acetato de sódio gera 1mol de HCO_3^- . Porém, ao lado deste efeito “benéfico” ocorre também^{11, 12}.

a) Seqüestro e acúmulo intracelular de pirofosfato inorgânico formado dentro da mitocôndria, pirofosfato de cálcio e de magnésio, que ali se precipita, prejudicando a função celular global, com prejuízo na produção energética do ATP.

b) Dificuldade de remoção do fosfato pela diálise, piorando o hiperparatireoidismo secundário que determinará remoção acelerada do cálcio, fosfato e magnésio dos ossos, agravando a osteodistrofia urêmica.

c) Bloqueio da oxidação fosforilativa, com diminuição do potencial Redox (NAD/NADH) e do potencial de fosforilação $\frac{\Sigma \text{ATP}}{(\Sigma \text{ADP}) (\Sigma \text{Pi})}$ prejudicando as funções celulares e causando desequilíbrio na distribuição iônica no intra e no extracelular.

Assim, são inúmeras razões para explicar os sintomas de intolerância ao acetato que atinge grande número de pacientes.

O acetato (H_3C-COO^-), com seus dois carbonos, entra no ciclo de Krebs, mas não produz energia como acontece com o lactato, o piruvato, os aminoácidos e a própria glicose.

O acetato, no ciclo de Krebs, capta os prótons (H^+) e gera $CO_2(HCO_3^-)$ e H_2O . Por outro lado, o acetato entrando no “pool” do acetil-CoA promove alterações no metabolismo do piruvato e dos outros (acetoacetato e ácido cítrico), aumentando a geração dos ácidos graxos, colesterol e triglicérides (lipidogênese acelerada), interferindo na geração do ATP e promovendo, como consequência, geração de ácido úrico e hiperuricemia.

O fluxo médio do acetato (J_{AC^-}) para os pacientes é de 1.200mmol/diálise.

Ao lado dessa difusão ao paciente, ocorre a perda difusional para o "banho" de 800mmol/diálise de HCO_3^- . Descontando-se também cerca de 100mmol/diálise de ácidos orgânicos (GAO), o ganho líquido de base nas hemodíalises clássicas sob acetato é:

$$J_{AC} - (J_{\text{HCO}_3^-} + J_{\text{AO}}) = 180\text{mmol/diálise}$$

Note-se que:

$$J_{AC} \equiv \text{MD}_{AC}; J_{\text{HCO}_3^-} \equiv \text{MD}_{\text{HCO}_3^-} \text{ e } J_{\text{AO}} \equiv \text{GAO}$$

De onde se conclui que apenas 15% do total do J_{AC} vai gerar HCO_3^- efetivo, resultando em correção sofrível ou insuficiente da acidose metabólica dos pacientes.

A correção destes problemas não poderá ser feita pelo aumento da concentração de acetato do "banho" e muito menos pelo aumento do fluxo de "banho" (Q_D) ou pelo aumento da eficiência do dialisador, inclusive com o aumento da superfície dialisadora. Tudo isso levaria ao aumento do J_{AC} (ou MD_{AC}) para o paciente, intoxicando suas enzimas e acumulando pré-metabólitos no ciclo de Krebs, pois a taxa metabólica máxima (KM) dos sistemas enzimáticos é de apenas 3,5mmol/kg/hora/(acetato)¹¹. Os sintomas são diretamente relacionados à concentração sérica do acetato e passam a ocorrer após os 0,7mmol/kg/hora. Deste modo, sintomas de intolerância ao acetato podem ocorrer com o próprio "banho" de bicarbonato pelo ácido acético (7 a 9mmol/frasco), adicionado aos frascos de concentração de sais para a diluição. Daí tais adições passaram a ser feitas sob ácido láctico em vez de ácido acético.

Um outro aspecto interessante reside na observação das alterações iônicas provocadas pelo plasma de retorno do dialisador ao paciente.

O pH muito baixo do "banho" de acetato altera a valência negativa das proteínas do plasma, com perda da afinidade dos cátions, trazendo grandes alterações na distribuição iônica no plasma, que é devolvido ao paciente provocando sintomas:

	Linha arterial (pré-dialisador)	Linha venosa (pós-dialisador)
Na ⁺	140,0mEq/L	136,5mEq/L
K ⁺	4,0mEq/L	2,5mEq/L
Cl ⁻	100,0mEq/L	92,1mEq/L
HCO_3^-	24,0mEq/L	40,5mEq/L
Albuminato	16,0mEq/L	9,6mEq/L

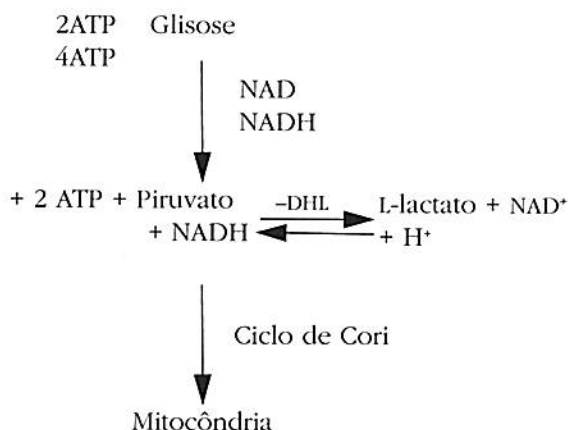
(Dados fornecidos por Gotch e cols.)^{1,9}

Como já foi referido, a albumina com sua carga negativa normal ($Z = 20$, no pH de 7,40) altera-se em função do pH pela equação de Tanford. Além disso, a albumina, como ânion impermeante, como acontece com o PO_4^{2-} e SO_4^{2-} (fator de Donnan), altera a composição e a distribuição catiônica, e aniônica no plasma, dentro do dialisador, no caso por influência direta do pH, composição iônica, especialmente do Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺ e do ânion (acetato) do "banho" de diálise.

Características do "banho" de diálise de lactato

As soluções de lactato são utilizadas para infusões (Ringer-lactato) e para a diálise peritoneal intermitente (DPI) e diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC). Estas soluções têm sido utilizadas ultimamente também para hemodíalises lentas, em UTI, nos casos de insuficiência renal aguda. Além disso, soluções de lactato são utilizadas como solução de diluição (SD) ou de reposição nas hemofiltrações convencionais e nas hemofiltrações lentas contínuas (CAVHF ou CVVHF) e também nos pacientes agudos de UTI^{4,5}.

Ocorre na natureza, com três carbonos, 50% do ânion lactato sob a forma L-lactato e 50% sob a forma D-lactato. Atualmente é factível e já são produzidas soluções de apenas L-lactato, forma fisiológica, metabolizada no ciclo de Cori pela enzima L-DHL (L-desidrogenase láctica):



Normalmente, a forma D-lactato não é metabolizada, sendo eliminada 80% *in natura* na urina. Os 20% restantes (D-lactato – plasmáticos normal, menor 0,02mmol/L) são lentamente (1 a 2mmol/kg/hora) metabolizados pela D-2-hidroxi-deidrogenase ácida e pela racemase láctica ou pela D-DHL, de existência e quantidades mínimas no homem e nos mamíferos em geral. Esta metabolização do L-lactato (e do D-lactato) ocorre normalmente, no hepatócito, podendo ocorrer também na musculatura esquelética, coração e rim em caso de sobrecarga. Em casos de acumulação de D-lactato alguns pacientes desenvolvem síndrome encefalopática, caracterizada por agita-

ção chamada acidose láctica, com D-lactato em níveis de 3 a 4mmol/L. Esta síndrome é descrita em pacientes sob diálise (DPI e DPAC), mas, classicamente, ocorre após "by pass" jejunoileal. Algumas observações em DPAC foram descritas por Veech & Fowler. Ishida e cols.⁴ mostraram a oxidação eficiente no homem do D-lactato pela D-2-hidroxi-deidrogenase, sem que haja acompanhamento pela NAD⁺. O Km (coeficiente de ação enzimática máxima) para o L-lactato (L-DHL) é elevado: 100mmol/hora, de modo que nada ocorre de significativo durante as diálises DPI e DPAC, porém pode ocorrer acidose láctica nas hemofiltrações, pois durante as sessões convencionais de hemofiltração infundem-se 190 a 210mmol/hora de D-L-lactato provocando-se hiperlactatemia. As infusões de lactato são testes de função hepática, pois a remoção do lactato (L e D) é feita pelo fígado e esta estará prejudicada em doenças hepáticas crônicas (cirroses), com a conseqüente intolerância ao lactato nos pacientes com síndrome hepatorenal.

Os pacientes em choque e com doença cardiovascular grave têm intolerância ao lactato pela hipóxia tissular e pela acidose metabólica prévia, pois o pH baixo estimula o transporte de lactato ao hepatócito, sobrecarregando-o.

No cardiopata observa-se um círculo vicioso, pois sob infusão ou diálise por lactato ocorre hiperlactatemia, a qual piora a "performance" miocárdica, com aumento maior do lactato plasmático. No choque e na miocardiopatia há inibição da conversão do piruvato para acetil-CoA e sua entrada no ciclo de Krebs. O piruvato acumulado é convertido em lactato, com piora da acidose metabólica pela diminuição do potencial Redox (NAD⁺/NADH) liberando prótons (H⁺) e NAD⁺, transformando a acidose metabólica em acidose láctica.

"Banho" de diálise com cloro como único ânion

Podemos realizar alguns minutos (30 a 60min) de hemodiálise com um "banho" com cloro alto (130 a 150mEq/L), a seguir, deve-se continuar a hemodiálise clássica, com "banho" de bicarbonato. Na fase hiperclorêmica, o ânion cloro migra pelas membranas plasmáticas para dentro das células, sem ser acompanhado por cátions, ocorrendo a troca com fosfatos acumulados intracelularmente. Com a migração dos fosfatos para fora das células, facilita-se sua remoção pela diálise.

"Banho" de diálise de bicarbonato

As hemodiálises, no seu início, eram realizadas com "banho" de bicarbonato^{13, 14}.

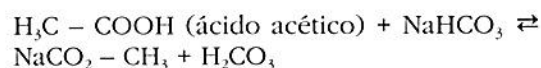
A solubilidade do cálcio e do magnésio no "banho" de bicarbonato era conseguida borbulhando-se continuamente no "banho": carbogênio. Porém, com a vinda de novos rins artificiais, com sistema diluidor proporcional, o "banho" de bicarbonato, muito instável, passou a provocar problemas técnicos, levando à deterioração dos equipamentos. O problema foi solucionado com o "banho" de acetato introduzido por Mion, Hegstrom & Boen em 1964, embora provocando os sintomas de intolerância já descritos. De novo, com a necessidade de hemodiálises mais curtas e mais eficientes, e sob dialisadores de grande superfície, os sintomas com o acetato passaram a ser intoleráveis, havendo necessidade da volta ao "banho" de bicarbonato e abandono definitivo do "banho" de acetato.

O problema da solubilidade do bicarbonato e dos sais de cálcio e magnésio voltou à baila. A solubilidade daqueles íons depende da presença de pequenas quantidades de CO₂ na solução, que provocará desvio para a esquerda no equilíbrio de massa da equação⁷:



Deste modo, a maior parte dos Centros de Diálise utiliza previamente o sistema de produção de água gasosa (CO₂ a 7%) à adição dos sais do concentrado e do bicarbonato de sódio, tanto nos sistemas com tanque, como nos modernos sistemas de proporção água-sais¹⁴.

Nos novos centros de diálise, tem sido adotado o sistema de "banho" de bicarbonato estabilizado por geração endógena de CO₂. Bigi e cols., em 1979, passaram a utilizar uma fórmula de "banho" de bicarbonato estável, preparado pela mistura da solução de bicarbonato com o concentrado de sais onde era adicionado 7 a 9mmol de ácido acético puro (atualmente, adiciona-se 7mmol de ácido láctico puro), ocorrendo a reação contínua:



Sob o H₂CO₃ o "banho" tem o seu pH em queda de 8,6 para 6,9 a 7,2, mantendo a solubilidade do Ca²⁺ e do Mg²⁺. O H₂CO₃ se decompõe em CO₂ + H₂O, sem requerer qualquer processo metabólico, e o CO₂ é eliminado facilmente pelo pulmão, numa única passagem, sendo benéfico, pois diminui a tendência à hipóxia e à hipopnéia. A quantidade de CO₂ dissolvida na água do "banho" é 1,41mm, correspondente a 7% de CO₂ ou a uma pCO₂ de 50mmHg (semelhante à pCO₂ do sangue venoso).

O nível do HCO₃ no "banho" em geral oscila entre 28 e 35mmol/L, nível suficiente para corrigir um HCO₃ plasmático de 20 a 22mmol/L para 26 a 28mmol/L no fim das hemodiálises.

Nas primeiras sessões de hemodiálises, ocorre a reposição das bases intracelulares e do osso, gastas na acidose metabólica de muitos meses ou anos. Numa fase seguinte, nas hemodiálises atuais, ocorre após muito pouco tempo, dependendo da eficiência das primeiras sessões, a reposição, quase que somente das bases (HCO_3^-) extracelulares, podendo ocorrer alcalemia pós-diálise, dependendo da eficiência da diálise e da concentração do HCO_3^- do "banho". Principalmente nesta fase, a gasometria pós-diálise indicará a passagem ou não da fronteira entre a acidose e a alcalose e a necessidade ou não de baixar a concentração do HCO_3^- do "banho".

Dada a ampla variação do espaço-bicarbonato dos pacientes, não tem havido a possibilidade de um algoritmo preciso para o bicarbonato¹³. Deste modo, deve-se basear na gasometria pré e pós para poder variar o HCO_3^- do "banho". A tentativa mais precisa ocorre nas biofiltrações, onde se procede a infusão contínua de solução de HCO_3^- na linha venosa em velocidades e quantidades pré-calculadas.

Em resumo, nas hemodiálises convencionais e nas hemodiálises de alta eficiência, para pacientes agudos e crônicos, deve-se proceder da seguinte maneira:

- O "banho" de bicarbonato não deve ultrapassar os 35mmol/L de HCO_3^- e em geral deveria se fixar entre 30 e 32mmol/L.
- Introduzir uma rotina de gasometrias pré e pós-diálise, principalmente nas primeiras semanas, para se observar o comportamento dos pacientes e a eficiência da correção do pH, pCO_2 , HCO_3^- e TCO_2 por diálise.
- Observar a gasometria pós-diálise que não deve ultrapassar: pH 7,43, pCO_2 50mmHg e HCO_3^- 30mEq/L.
- Caso a gasometria pré-diálise se mantenha na faixa de acidose metabólica descompensada, isto é, com valores abaixo de 22mEq/L, a causa seria: dieta hiperprotéica, intervalo interdialítico (Q) maior do que 24 horas, hipercatabolismo por hipertensão arterial acelerada, insuficiência cardíaca congestiva, excesso de peso, infecções, drogas, poliúria e diarreia.
- Uma causa importante e sempre presente deve ser destacada: excesso de peso acumulado entre as diálises, bem como a ultrafiltração necessária, que ocorre em todas as sessões, para controlar o excesso de peso. Para cada litro (ou kg de peso) de UF realizada, ocorre a perda de 15 a 20mEq de HCO_3^- (3kg = 60mEq) que precisa ser repostado pelo "banho" e/ou por infusão direta no paciente.

f) Enfim, em cada sessão de hemodiálise deve-se repor duas vezes o peso corpóreo em HCO_3^- (ex: 60kg = 12mmol/ HCO_3^-) num total de 120 a 150mmol/ HCO_3^- /sessão. A razão do número 2 vezes o peso corpóreo é em função das hemodiálises em dias alternados (3 x/semana, com $\theta = 24\text{h}$). Aquele total acima deve ser maior ou menor, principalmente em função da taxa de ultrafiltração realizada.

g) No caso das hemodiálises sob "banho" de acetato, pode-se agir, de acordo com Kahn e cols. Infundir 44mmol de HCO_3^- (3,66g de NaHCO_3 ou 44mL de solução de HCO_3^- a 8,4%) no início da hemodiálise e a seguir 22mmol (1,83g de NaHCO_3 ou 22mL de solução de HCO_3^- a 8,4%) a cada 30 minutos durante a sessão. Controlar a gasometria do sangue da linha de infusão (arterial).

Nos sistemas de hemodiálise de controle volumétrico dispõe-se de módulos de infusão de HCO_3^- para o "banho" que permitem variações seqüenciais, na concentração do HCO_3^- , semelhantes ao procedido na terapia seqüencial do sódio.

Biofiltração ou hemodiafiltração sem acetato (e sem bicarbonato no dialisato) mas com infusão contínua de solução de bicarbonato

Zucchelli e cols. em 1990 descreveram a técnica da biofiltração¹⁵. Por esta técnica procede-se infusão controlada de bases (bicarbonato), muito bem tolerada pelos pacientes. O dialisato não contém nenhum outro ânion além do cloro. O ânion HCO_3^- é infundido na linha venosa (sistema pós-dilucional) continuamente, 25mL/min sob a forma de solução de bicarbonato com 165mEq/L de HCO_3^- e 167mEq/L de sódio. A ultrafiltração (50mL/min) obriga o uso de membranas de alta permeabilidade como a polissulfona. O bicarbonato é infundido de modo pré-calculado, e com alterações seqüenciais na velocidade de infusão, de modo que a acidose metabólica seja corrigida, pessoalmente, pela equação:

$$\text{HCO}_3^- (\text{pós}) = K - 0,03889 (T_D) - 0,0337 (Q_N) + 0,01621 (\text{infusão } \text{HCO}_3^-) + 0,044359 (\text{HCO}_3^- \text{pré}) + 0,04048 (\text{peso}) + K_1$$

TD = Tempo de diálise

Inf = Infusão de HCO_3^-

$K = 15,87122$

$K_1 = (\text{para poliacrilonitrila de } 1,2\text{m}^2) = + 0,96357$
 (para poliacrilonitrila de $1,6\text{m}^2) = - 0,31825$

Sob tal equação há bastante aproximação teórica com os resultados experimentais, podendo ser previamente definido o HCO_3^- pós-diálise.

APÊNDICE

Cálculos para a difusão e infusão do HCO_3^- :

$$M_{\text{HCO}_3^-} = \text{MD}_{\text{HCO}_3^-} - \text{MC}_{\text{HCO}_3^-} \quad (1)$$

$M_{\text{HCO}_3^-}$ = Massa total transferida de HCO_3^-

$\text{MD}_{\text{HCO}_3^-}$ = Massa difusional do HCO_3^-

$-\text{MC}_{\text{HCO}_3^-}$ = Massa convectiva (perdida) de HCO_3^- (ultrafiltração)

$$\text{MD}_{\text{HCO}_3^-} = Q_B (C_{\text{Bi}} - C_{\text{Bo}}) \quad (2)$$

$$-\text{MD}_{\text{HCO}_3^-} = Q_{\text{UF}} \text{CBI} \quad (3)$$

Q_B = Fluxo de sangue perfusor (mL/min)

Q_{UF} = Fluxo de ultrafiltração (mL/min)

Q_E = Fluxo efetivo do bicarbonato no sangue (mL/min)

$$Q_E = Q_B \left(0,94 - 0,44 \frac{(\text{Htc})}{100} \right) \quad (4)$$

0,94 = Fração da água plasmática

0,44 = Razão de Donnan para o HCO_3^- (hemácias/plasma).

0,72 = Fração da água nas hemácias

Htc = Hematócrito (%)

$$\text{MD}_{\text{HCO}_3^-} = Q_B (C_{\text{Bi}} - C_{\text{Bo}}) \quad (2)$$

$$\text{MD}_{\text{HCO}_3^-} = \text{hoA} \Delta \text{CHCO}_3^- \quad (5)$$

hoA = Coeficiente de transferência de massa (HCO_3^-) pelo dialisador (mL/min)

ΔCHCO_3^- = Média logarítmica da diferença entre o HCO_3^- no plasma (C_{Bi}) e no "banho" (C_{Di}).

No sistema contracorrente:

$$\Delta \text{CHCO}_3^- = \left[\frac{(C_{\text{Bi}} - C_{\text{Do}}) - (C_{\text{Bo}} - C_{\text{Di}})}{\ln \left(\frac{C_{\text{Bi}} - C_{\text{Do}}}{C_{\text{Bo}} - C_{\text{Di}}} \right)} \right]$$

Comparando as equações (2) e (5)

$$\text{hoA} \Delta \text{CHCO}_3^- = Q_B (C_{\text{Bi}} - C_{\text{Bo}})$$

$$\text{hoA} = \frac{Q_B (C_{\text{Bi}} - C_{\text{Bo}})}{\Delta \text{CHCO}_3^-} \quad (6)$$

Na prática, ΔCHCO_3^- pode ser:

$$\Delta \text{CHCO}_3^- = C_{\text{Di}} - C_{\text{Bi}} \quad (7)$$

C_{Bi} = Concentração (HCO_3^-) na linha arterial

C_{Bi} = Concentração média (várias medidas) do HCO_3^- na linha arterial

C_{Bo} = Concentração (HCO_3^-) na linha venosa

C_{Di} = Concentração HCO_3^- no "banho" de infusão (entrada).

C_{Do} = Concentração do HCO_3^- no "banho" que deixa o dialisador (saída).

Finalmente:

$$\text{hoA}_{(\text{HCO}_3^-)} = \frac{Q_E (C_{\text{Bo}} - C_{\text{Bi}})}{(C_{\text{Di}} - C_{\text{Bi}})} \quad (8)$$

A perda por convecção é determinada por:

$$-\text{MC}_{\text{HCO}_3^-} = \left| \frac{C_{\text{UF}}}{\frac{C_{\text{Bi}} + C_{\text{Bo}}}{2}} \right| Q_{\text{UF}} \quad (9)$$

(C_{UF} = Concentração de HCO_3^- no ultrafiltrado), ou

$$-\text{MC}_{\text{HCO}_3^-} = \left| \frac{2C_{\text{UF}}}{(C_{\text{Bi}} - C_{\text{Bo}})} \right| Q_{\text{UF}} \quad (10)$$

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BIGI, L.; OLANDINI, G.C.; CAPPELLI, G.; SAVAZZI, A.; LUS-VARGHI, E.; PETRELLA, E. & CAMBI, V. - Long-term use of a "stable" bicarbonate containing dialysate. *J. Dial.*, **3**:119-134, 1979.
2. BRENNER, B.M.; COE, F.L. & RECTOR Jr., F.C. (eds.) - *Renal Physiology in Health and Disease*. Philadelphia, Saunders, 1978, p. 112-131.
3. DAVENPORT, H.W. (ed.) - *ABC da Química Ácido-Básica no Sangue*. 5ª ed., São Paulo, Atheneu, 1973.
4. GOTCH, F.A.; SARGENT, J.A. & KEEN, M.L. - Hydrogen ion balance in dialysis therapy. *Artif. Organs.*, **6**:388-395, 1982.
5. HAKIM, R.M.; PONTZER, M.A.; TILTON, D.; LAZARUS, J.M. & GOTTLIEB, M.N. - Effects of acetate and bicarbonate in stable chronic dialysis patients. *Kidney Int.*, **28**:535-540, 1985.
6. KIRSCHBAUM, B. - Acid-base regulation in hemodialyzed renal failure patients: effect of serum proteins and bicarbonate buffering. *Artif. Organs.*, **15**:443-448, 1991.
7. MALNIC, G. - Regulação renal do equilíbrio ácido-base. In: Malnic, G. & Marcondes, M. (eds.). *Fisiologia Renal*. 2ª ed., São Paulo, EPU, 1983, p. 215-250.
8. SANTORO, A.; FERRARI, G.; SPONGANO, M.; CAVALLI, F. & ZUCHELLI, P. - Effects of pK variability on bicarbonate balance: evaluation in dialysis patients. *Artif. Organs.*, **6**:491-495, 1987.
9. SARGENT, J.A. & GOTCH, F.A. - Principles and biophysics of dialysis. In: Drukker, W.; Parsons, F. & Maher, J.F. (eds.). *Replacement of Renal Function by Dialysis*. The Hague, Martins Nijhoff, 1978, p. 38-69.
10. SHALDON, S. - Chronic hemodialysis with bicarbonate dialysate. Technical and clinical aspects. *Blood Purif.*, **8**:347-358, 1990.
11. VEECH, R.L. - The untoward effects of the anions of dialysis fluids. (Editorial review). *Kidney Int.*, **34**:587-597, 1988.
12. WARD, R.A. & WATHEN, R.L. - Utilization of bicarbonate for base repletion in hemodialysis. *Artif. Organs.*, **6**:396-405, 1982.
13. YASUDA, T.; OZAWA, S.; SHIBA, C.; MAEBA, T. & cols. - D-lactate metabolism in patients with chronic renal failure undergoing CAPD. *Nephron*, **63**:416-422, 1993.
14. ZUCHELLI, P. & SANTORO, A. - Correction of acid-base balance by dialysis. *Kidney Int.*, **43**(Suppl. 41):S-179-S-183, 1993.
15. ZUCHELLI, P.; SANTORO, A.; FERRARI, G. & SPONGANO, M. - Acetate-free biofiltration: hemodiafiltration with base-free dialysate. *Blood Purif.*, **8**:14-22, 1990.

REPROCESSAMENTO DE DIALISADOR TIPO CAPILAR

Maria Aparecida Fadil Romão



INTRODUÇÃO

O início do tratamento dialítico em pacientes com insuficiência renal na década de 60 coincide com o desenvolvimento de métodos para reprocessamento dos dialisadores utilizados.

Primeiramente a prática de reprocessamento do dialisador foi estabelecida nos Estados Unidos em poucas unidades de hemodiálise, a fim de diminuir os custos, permitindo que um número maior de pacientes se beneficiassem do tratamento¹. Hoje podemos dizer que o reprocessamento de dialisador traz vantagens maiores que o de diminuir custo, entre elas podemos citar:

- Diminuição da incidência de síndrome do primeiro uso e de reações anafiláticas provocadas principalmente por resíduo industrial e por óxido de etileno.
- Aumento da biocompatibilidade do dialisador (devido ao revestimento de proteína na superfície da membrana).

Os dialisadores de membrana celulósicas (cuprofano, acetato de celulose etc.) e principalmente os de alta eficiência (polissulfona, poliacrilonitrila etc.) podem ser reutilizados diversas vezes, sem que o paciente sofra nenhum tipo de prejuízo, desde que se obedçam normas de qualidade e segurança na manipulação dos mesmos. "Logo, não existe um número preestabelecido de reusos para um dialisador, o que importa realmente é a qualidade do reprocessamento^{1, 2, 3}."

Desvantagens - a maior desvantagem relatada é a da presença de resíduos tóxicos da substância desinfetante ou esterilizante na membrana do dialisador (principalmente do formol). Outras desvantagens ainda relatadas são: bacteriemia, reações pirogênicas causadas pela deficiente manipulação e desinfecção do dialisador e linhas

(arterial e venosa), perda da eficiência dialítica (principalmente ultrafiltração e "clearance") e exposição do paciente e do pessoal a vapor tóxico do formaldeído^{1, 2, 3}.

AGENTES DESINFETANTES E ESTERILIZANTES UTILIZADOS NO REPROCESSAMENTO DE DIALISADORES

Desinfetantes	Concentração	Propriedades
Formol	4%	Alto nível de desinfecção
Glutaraldeído	0,8%	Fungicida, virucida e esporicida
Ácido peracético	0,5%	Fungicida, virucida e esporicida
Hipoclorito de sódio	1%	Fungicida, virucida e esporicida

CUIDADOS E CONTROLES PARA REPROCESSAMENTO DE DIALISADORES

Identificação

Cada dialisador, linhas (arterial e venosa) e recipiente utilizados devem ser imediatamente identificados com uma etiqueta contendo:

- nome e sobrenome;
- data de instalação do dialisador e linhas.

A cada uso esta etiqueta deverá ser fiscalizada por um membro da equipe de enfermagem e pelo próprio paciente.

Um livro-registro deverá ser mantido na unidade e constar:

- nome do paciente;
- data do primeiro uso;
- data e número dos usos subsequentes;

- marca e superfície do dialisador;
- volume de preenchimento das fibras;
- assinatura do responsável pelo reprocessamento;
- intercorrências;

Obs.: Os dialisadores deverão ser descartados se perderem sua identificação.

Área física

A área utilizada para reprocessamento do dialisador deve estar próxima à área de diálise, mas isolada da mesma. Deve possuir pisos e paredes laváveis, estantes revestidas em fórmica para facilitar a limpeza e desinfecção e ser provida de pia bancada em aço inoxidável, com sistema de água tratada sob pressão conectado por mangueiras e garras de Hansen. Este sistema deve possuir um manômetro e registro para controle da pressão de água que não deve ultrapassar a 30 psi. Grandes janelas devem existir para facilitar a ventilação e diminuir o risco de intoxicação por gases desprendidos pelas diversas soluções desinfetantes utilizados nesta área³.

Pessoal de enfermagem

A responsabilidade pela qualidade do reprocessamento é do enfermeiro de unidade de diálise, mas o profissional escolhido para executar esta técnica pode ser um auxiliar ou um atendente de enfermagem altamente qualificado e treinado, sob constante orientação do enfermeiro e com consciência da real importância da sua função. Este profissional deve usar aventais plásticos de proteção, luvas e óculos, a fim de evitar acidentes³.

Qualidade da água

A água utilizada para lavagem do dialisador e diluição da solução desinfetante deve ser tratada por **osmose reversa**, ou deionizador com filtros especiais, devendo conter menos que 200 bactérias/mL.

TÉCNICAS DE REPROCESSAMENTO DO DIALISADOR

Imediatamente após o término da sessão de hemodiálise, o dialisador e as linhas devem ser retirados do rim artificial e colocados em um recipiente plástico, fechado e removido para a área de reprocessamento.

Lavagem

- Separar a linha arterial e venosa do dialisador.
- Manter as linhas dentro do recipiente plástico.

- Conectar o compartimento de sangue do dialisador à torneira de água, para a retirada parcial dos resíduos de sangue.
- Conectar o compartimento de banho à torneira de água com pressão de 25 a 30 psi, fechando-se a saída da água (**ultrafiltração reversa**).

Utiliza-se, se necessário, neste momento, uma solução clareadora (hipoclorito de sódio a 1% ou ácido peracético a 0,5%) que não deve permanecer mais do que 10 minutos em contato com a membrana.

- Enxaguar até que o efluente que sai do compartimento de sangue esteja claro (5 a 10 minutos).
- Lavar com hipoclorito de sódio a 1% e enxaguar as linhas de sangue (arterial e venosa), até que fiquem livres de fibrinas, presentes principalmente no catabolismo venoso.
- Medir o volume total dos feixes de fibra ("priming") que não deve ser menor do que 80% do original (Fig. 18.1).
- Ligar o dialisador às linhas arterial e venosa.
- Preencher totalmente o compartimento de sangue e linhas arterial e venosa com a solução desinfetante escolhida.
- Fechar todas as saídas das linhas de sangue para que a solução desinfetante não escoo do conjunto.
- Preencher também o compartimento de banho com a solução desinfetante e fechar. Cuidado quando a solução escolhida for o ácido peracético, pois a mesma pode formar gases aumentando a pressão interna do dialisador, rompendo a "carcaça" do mesmo.

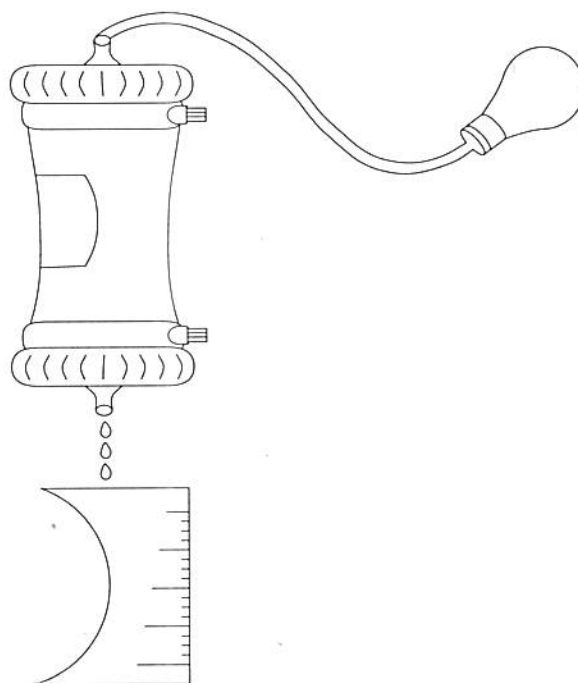


Figura 18.1 - Medição do "priming".

- Guardar o conjunto dialisador (capilar + linhas arterial e venosa) em recipiente plástico com tampa.
- Armazenar em estantes seguras em local bem arejado.
- Fazer todas as anotações técnicas no livro de registro.
- Dialisadores com aparência não satisfatória devem ser desprezados.

Obs.: Os dialisadores devem ser guardados por 24 horas até o próximo uso.

- Dialisadores de pacientes HBsAg⁺ e anti-HIV⁺ devem ser reprocessados na própria máquina de diálise.
- Dialisadores de pacientes anti-HCV⁺ devem ser reprocessados após os dos pacientes não contaminados e a área será desinfetada imediatamente, com solução de hipoclorito de sódio a 1%.

REMOÇÃO DOS AGENTES DESINFETANTES E ESTERILIZANTES

- Retirar o conjunto dialisador do recipiente plástico e fechado.
- Enxaguar o conjunto externamente em água corrente para remover resíduos da solução desinfetante.
- Conectar uma das extremidades do compartimento de "banho" à garra de Hansen e abrir a torneira de água.
- Conectar a linha arterial na bomba de sangue e deixar o sistema fechado como foi armazenado.
- Instalar 1L de solução fisiológica no ramo lateral da almofada da linha arterial.
- Ligar a bomba de sangue com fluxo de aproximadamente 250mL/min (a torneira de água continua aberta).
- Passar a solução fisiológica por todos os segmentos, inclusive os dos católos venoso e arterial, não permitindo entrada de ar no circuito.

- Deixar recircular por 30 minutos.
 - Desligar a torneira de água.
 - Retirar o conjunto dialisador da área de reuso e instalá-lo na máquina de hemodiálise.
 - Abrir a torneira da solução dialisadora e deixar passar por 5 minutos.
 - Abrir as linhas arterial e venosa e promover o preenchimento de todo o circuito com solução fisiológica.
 - Coletar uma amostra do efluente do dialisador para testar presença de solução desinfetante. Cada solução desinfetante tem o seu teste específico.
- Não é necessário teste para cada dialisador, mas amostras estatisticamente significativas a fim de se avaliar a eficiência da técnica de reprocessamento^{1, 3}.

Antes do início da sessão de hemodiálise, uma anamnese deve ser feita a fim de se detectar queixas anteriores e não confundir as com sinais e sintomas de dialisadores com presença de formol ou contaminantes³.

CONCLUSÃO

A eficácia e a qualidade da hemodiálise devem ser as principais preocupações quando reutilizamos dialisadores capilares, e isto é possível quando se utilizam técnicas adequadas por profissionais altamente habilitados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DAUGIRDAS, J.T. & TODD, S.I. (eds.) - *Handbook of Dialysis*. Boston, Little, Brown, 1988.
2. DEANE, N.; WINEMAN, R.J. & BEMIS, J.A. (eds.) - *Guide to Reprocessing of Hemodialyzers*. New York, Martinus Nijhoff, 1986.
3. SILVA, A.G. & ROMÃO, M.A.F. (eds.) - *Guia Prático de Normas e Informações Técnicas para Tratamento Dialítico*. Sociedade Brasileira de Nefrologia, Sociedade Brasileira de Enfermagem em Nefrologia, 1990.

PRESCRIÇÃO EM HEMODIÁLISE

Manuel Carlos Martins Castro



INTRODUÇÃO

Freqüentemente o médico nefrologista é consultado por seus pacientes sobre a possibilidade de uma redução no número de horas e sessões de hemodiálise, portanto uma redução na dose do tratamento semanal. Por outro lado, reduzir a dose de tratamento nem sempre é uma decisão fácil, pois existe considerável confusão sobre o que é uma dose de diálise adequada. Este fato decorre fundamentalmente da incapacidade de se identificar as substâncias responsáveis pelo estado urêmico³². Então, mais fácil que definir diálise adequada seria definir diálise inadequada, onde sinais e sintomas de subdiálise, como náuseas, vômitos, inapetência, pericardite, pleurite e hipertensão arterial são freqüentes, tornando o diagnóstico fácil. Ainda nessa linha de raciocínio, aquilo que julgamos ser uma dose de tratamento adequado pode não ser, conseqüentemente, a sobrevida do paciente poderá ser reduzida em função da pequena dose de tratamento oferecida, isto significa que, eventualmente, as conseqüências de um estado de subdiálise podem ser observadas somente após anos de tratamento inadequado.

Diferentes centros de diálise têm utilizado diversos índices para a adequação do tratamento, dentre os quais cabe destacar os níveis séricos de uréia, creatinina e albumina, além da depuração de moléculas médias, da velocidade de condução nervosa e do eletroencefalograma³⁵. A substância ideal para a monitorização da qualidade da hemodiálise deve entre outras coisas: ter a sua concentração facilmente determinada; a qual deve se correlacionar com as manifestações tóxicas da insuficiência renal e ser controlada pelos métodos dialíticos, de modo que os efeitos das variações na concentração possam ser prospectivamente seguidos.

Por outro lado, para que um modelo de cinética seja utilizado algumas condições devem ser observadas:

1. A substância marcadora deve se distribuir dentro do organismo em um compartimento de fluido único^{34, 35}, entretanto, na eventual presença de um fenômeno de "rebound" após a diálise¹², sugerindo que a distribuição não obedece um modelo de compartimento único, o erro introduzido por esta aproximação deve ser pequeno, a ponto de não justificar o uso de modelos de compartimento múltiplo³¹, os quais são muito mais complexos do ponto de vista matemático.

2. As diferenças na concentração da substância dentro do compartimento de água corporal devem ser rapidamente dissipadas^{34, 35}, ou seja, deve existir uma diluição instantânea da substância.

3. Deve ser gerada num ritmo constante³⁵. Entretanto, se utilizarmos um marcador derivado protéico, esse ritmo pode variar dependendo do intervalo e da magnitude da ingestão de proteínas³⁵. Neste caso a concentração do marcador irá se elevar de maneira aproximadamente linear entre as diálises.

4. A depuração do marcador deve ser de uma grandeza de primeira ordem, significando que o ritmo de depuração deve ser diretamente proporcional à concentração^{34, 35}.

5. O ritmo de ganho de peso no intervalo interdialítico deve ser constante^{34, 35}, devendo representar apenas o ganho de fluido nesse período.

6. Não deve existir significante ligação entre a substância marcadora e as proteínas, pois, se isto ocorrer, haverá necessidade de se separar as concentrações da substância nos componentes livre e ligado à proteína.

Dentro do raciocínio exposto a uréia apresenta muitas das propriedades de um marcador ideal para a adequação da terapêutica dialítica^{34, 35}. Embora a uréia por si só tenha efeitos tóxicos

mínimos²¹. A sua produção a partir da oxidação das proteínas e dos aminoácidos a torna excelente marcador para outras toxinas desconhecidas^{34, 36}, com a vantagem de poder ser utilizada como marcador da ingestão protéica¹.

Nos últimos anos, vários trabalhos foram publicados procurando avaliar a qualidade do tratamento dialítico. Alguns destes estudos concentraram sua atenção apenas no espaço de tempo compreendido entre o início e o fim de uma sessão de hemodiálise. Neste ponto, cabe ressaltar que o ciclo do tratamento dialítico deve compreender o espaço de tempo entre o início de uma sessão de diálise e o início da próxima, portanto o intervalo de tempo dialítico e interdialítico. Desse modo, algumas variáveis foram propostas para avaliar a qualidade do tratamento. O gráfico 19.1 mostra o intervalo avaliado preferencialmente por cada uma dessas variáveis.

DEFINIÇÃO DOS PARÂMETROS DE CINÉTICA DE URÉIA

Concentração média de uréia no ciclo de diálise (TACu)

O TACu, derivado do inglês "time averaged concentration", representa a média ponderada da concentração de uréia em um ciclo de diálise^{15, 27, 28}, sendo definido por uma equação matemática bastante simples:

$$TACu = \frac{\frac{(C_1 + C_2)}{2} \cdot td + \frac{(C_2 + C_3)}{2} \cdot tid}{td + tid} \quad (1)$$

O TACu reflete o que ocorre durante um ciclo de tratamento dialítico, portanto é influenciado tanto pelo decaimento na concentração de uréia durante a diálise, quanto pela incorporação de uréia ao sistema durante o intervalo interdialítico.

O Kt/V uréia

O Kt/V uréia representa o produto da depuração de uréia do dialisador (K) pelo tempo de diálise (t), normalizado para o volume de distribuição de uréia (V). O Kt/V uréia é de uma grandeza adimensional e representa a depuração corporal total de uréia, portanto podendo ser considerado como índice da dose do tratamento dialítico.

Na prática há pelo menos duas maneiras de se aplicar o modelo da cinética de uréia. A metodologia descrita em 1975 por Gotch & Sargent¹⁶ e conhecida como modelo indireto da cinética de uréia e a metodologia descrita em 1982 por Malchesky e cols.²⁹ conhecida como modelo da quantificação direta da diálise. O quadro 19.1 mostra comparativamente os requisitos

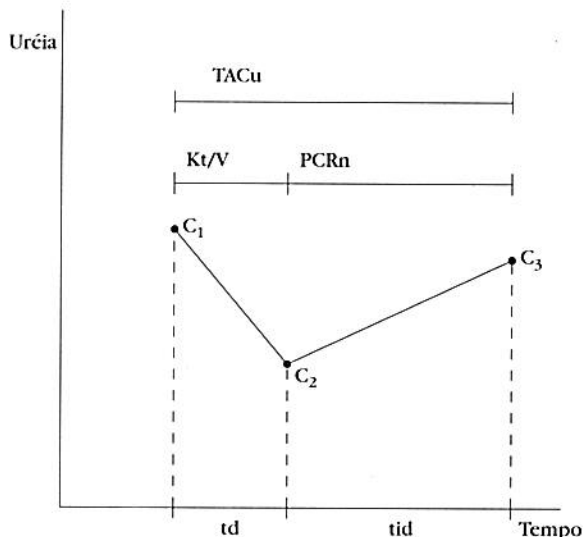


Gráfico 19.1 – Ciclo de diálise e variáveis do modelo de cinética de uréia. C₁, C₂ e C₃ = concentração sérica de uréia; td = intervalo de tempo dialítico; tid = intervalo de tempo interdialítico; TACu = concentração média de uréia no ciclo de diálise; Kt/V = produto da depuração de uréia do dialisador (K) pelo tempo de diálise (t); PCRn = ritmo de catabolismo protéico normalizado (g/kg/dia).

necessários para aplicação de cada um desses métodos.

Na metodologia da quantificação indireta da diálise, o conhecimento exato da depuração de uréia do dialisador é fundamental, entretanto, na prática ela pode variar em função do lote do dialisador; das constantes de operação (fluxo de sangue e dialisato); da deposição de albumina e outros produtos do sangue na superfície da membrana; da coagulação do dialisador; e finalmente da distribuição não uniforme dos fluidos (sangue/dialisato) ao longo da fibra capilar. Por outro lado, o conhecimento da depuração de uréia num determinado ponto da diálise não significa necessariamente que esta depuração foi oferecida durante toda a hemodiálise. Já para a aplicação da metodologia da quantificação direta da diálise, o principal inconveniente é a necessidade da coleção do volume total de dialisato gasto durante a sessão de hemodiálise, o que nem sempre é possível nas condições de prática clínica.

Quadro 19.1 – Variáveis envolvidas na aplicação do modelo de cinética utilizando a quantificação indireta da diálise (QID) e a quantificação direta da diálise (QDD).

Variável	QID	QDD
Número de amostra de sangue	3	3
Amostra do dialisato	Não	Sim
Volume total do dialisato	Não	Sim
Depuração do dialisato	Sim	Não
Controle dos parâmetros da diálise	Sim	Não
Tempo de diálise	Sim	Sim
Tempo interdialise	Sim	Sim
Função renal residual	Sim	Sim
Computador	Sim	Não

Alternativamente, diversas fórmulas foram propostas para o cálculo do Kt/V uréia. Matematicamente, a partir do modelo de cinética de uréia, através de uma série de aproximações, é possível demonstrar que

$$Kt/V = \ln C_1/C_2 \quad (2)$$

sendo esta uma equação simples para estimar o Kt/V uréia^{15, 28}.

Uma vez que a redução percentual de uréia (PRU) é uma função de depuração de uréia do dialisador (K), da duração da diálise (t) e do volume de distribuição de uréia (V), é razoável admitir que o Kt/V uréia é uma função do PRU. Nesta linha de raciocínio Jindal e cols.²⁰ em 1987 estudaram oito pacientes em 41 sessões de hemodiálise, numa faixa de Kt/V de 0,6 a 2,6, e propuseram a equação

$$Kt/V = 0,04 \times PRU - 1,2 \quad (3)$$

onde

$$PRU = \frac{C_1 - C_2}{C_1} \times 100 \quad (4)$$

Posteriormente, Basile e cols.³ em 1990 estudando 12 pacientes em um número bem maior de diálises (78), e numa faixa onde o Kt/V uréia é clinicamente mais importante (0,55 a 1,44) propuseram a seguinte equação para cálculo de Kt/V uréia:

$$Kt/V = 0,023 \cdot PRU - 0,284 \quad (5)$$

A equação 2 tende a subestimar os valores de Kt/V uréia em relação às equações 3 e 5. Por outro lado, a equação 3 subestima os valores de Kt/V uréia em relação à equação 5 para valores de PRU inferiores a 54%, ocorrendo o oposto acima desse valor⁵.

O ritmo de catabolismo protéico (PCR)

A geração de uréia (Gu) é proporcional ao ritmo de catabolismo protéico (PCR). Em condições de equilíbrio metabólico onde o anabolismo é igual ao catabolismo, o PCR pode ser considerado como um parâmetro para a avaliação da ingestão protéica^{4, 28}.

A exata estimativa do volume de distribuição da uréia (V) somente pode ser feita através da injeção de uréia radioativa, entretanto, o modelo de cinética permite o cálculo de V a partir da relação $Kt/V = \ln C_1/C_2$, mas para isto é necessário o conhecimento do K, o qual torna o procedimento sujeito a erros. Alguns autores têm proposto uma estimativa de V como representando 0,58 e 0,60 do peso corporal para mulheres e homens, respectivamente. Por outro lado, uma estimativa mais apurada de V pode ser feita a partir de água cor-

poral total. Nesta linha de raciocínio Hume & Weyers¹⁹ propuseram fórmulas para o cálculo de V a partir da superfície corpórea, a qual por sua vez pode ser calculada pela fórmula proposta por Du Bois & Du Bois¹¹ (Tabela 19.1, Equações 6, 7 e 8). Conhecendo-se V, o ganho de peso interdialítico (P) e a concentração de uréia ao final da primeira diálise (C₂) e, no início da segunda diálise (C₃), é possível calcular a massa de uréia incorporada ao sistema (Gu) (Tabela 19.1, Equação 9). Conhecendo-se Gu é possível então estimar PCR e PCR normalizado (Tabela 19.1, Equações 10 e 11).

ESTUDO COOPERATIVO AMERICANO DE DIÁLISE (NCDS)

O Estudo Cooperativo Americano de Diálise (NCDS) teve como principal objetivo avaliar dois parâmetros de adequação da hemodiálise. O primeiro, a concentração de uréia, avaliada pelo TACu^{15, 27, 30}, e o segundo o tempo de diálise^{27, 30}, que traduz uma medida da depuração de moléculas médias. A população consistia de 165 pacientes distribuídos em quatro grupos experimentais (Tabela 19.2)²⁶. Todos os pacientes eram submetidos a três sessões de hemodiálise por semana através de um sistema sem a recirculação do dialisato. Os dialisadores eram preferencialmente do tipo capilar com membranas de cuprofano ou acetato de celulose. Os pacientes eram orientados para manter uma ingestão protéica, avaliada pelo PCR, entre 0,8 e 1,4g/kg/dia e o TACu desejado foi obtido variando o fluxo de sangue e dialisato. O período de estudo foi de 24 semanas, entretanto, os pacientes foram observados por um período adicional de 24 semanas³⁰. O grupo I foi considerado como terapêutica padrão. Para avaliar os resultados foram definidos dois tipos de falência do tratamento baseados em três critérios: óbito, suspensão do protocolo por

Tabela 19.1 - Equações utilizadas para o cálculo do PCR.

$$SC = Ps^{0,125} \cdot A^{0,725} \cdot 0,007184 \quad (6)$$

$$V = \frac{SC - 0,3539}{0,036377} \cdot 1000 \text{ para homens} \quad (7)$$

$$V = \frac{SC - 0,178}{0,04737} \cdot 1.000 \text{ para mulheres} \quad (8)$$

$$Gu = \frac{C_3(V + \Delta P) - C_2V}{tid} \quad (9)$$

$$PCR = 4,3691 \cdot Gu + V \cdot 0,00029 \quad (10)$$

$$PCRn = PCR/Ps$$

SC = superfície corpórea (m²); Ps = peso seco (kg); A = altura (cm); V = volume de distribuição de uréia (mL); DP = ganho de peso interdialítico (g); Gu = geração de uréia (mg/min); PCR = ritmo de catabolismo protéico (g/dia); PCRn = ritmo de catabolismo protéico normalizado (g/kg/dia).

Tabela 19.2 – Os grupos experimentais do NCDS e seus parâmetros de cinética de uréia e evolução.

Grupo experimental	Tempo diálise horas	Uréia Pré-HD meio da sem. mg/100mL	TACu mg/100mL	Kt/V	A (%)	B (%)
I	4,5-5,0	128-171	107	1,16	89	86
II	4,5-5,0	235-278	214	0,62	55	46
III	2,5-3,5	128-171	107	0,95	94	69
IV	2,5-3,5	235-278	214	0,55	54	31

A = Probabilidade de permanecer no estudo após 6 meses.

B = Probabilidade do paciente não ter sido hospitalizado após um ano.

razões médicas e necessidade de hospitalização por razões outras que não o acesso vascular²¹. As razões médicas que levaram à suspensão do protocolo foram principalmente gastrintestinais (anorexia, náuseas, vômitos e sangramento), cardíacas (pericardite, pleurite e insuficiência cardíaca congestiva) e hematológicas (piora da anemia ou necessidade de transfusões freqüentes). Os pacientes retirados do estudo por óbito ou por suspensão do protocolo foram definidos como falência F_1 ; por outro lado, a falência F_2 foi definida englobando óbito, suspensão por razões médicas ou necessidade de hospitalização²¹.

O TACu foi o mais importante determinante para a falência do tratamento^{18, 30}. O segundo melhor preditor foi o PCR, sendo que, para qualquer grupo experimental, a probabilidade F_2 foi inversamente proporcional ao PCR²¹. A duração da sessão de hemodiálise não teve efeito sobre a suspensão do protocolo por razões médicas, entretanto o grupo I teve menos hospitalizações que o grupo III e o grupo II menos hospitalizações que o grupo IV^{27, 30}. Visto que essas diferenças foram estatisticamente significantes apenas entre os grupos II e IV, concluiu-se que o tempo de diálise contribuiu para a morbidade somente nos pacientes com TACu elevado^{27, 30}. Durante o período de tratamento experimental, cuja duração foi de 24 semanas, a mortalidade não foi significativamente diferente entre os quatro grupos. Entretanto, 12 meses após o término do estudo, quando os pacientes já tinham retornado ao seu tratamento convencional, 9 dos 13 óbitos ocorreram em pacientes dos grupos II e IV, ou seja, os grupos com TACu alto³⁰. Esta observação sugere que o efeito da diálise inadequada pode não ser prontamente revertido mesmo quando a intensidade e a eficiência do tratamento são melhoradas.

REANÁLISE DOS DADOS DO NCDS

Recentemente dois grupos reanalisaram os dados do NCDS. Gotch & Sargent¹⁵ basearam sua análise nos valores de Kt/V uréia, na uréia pré-diálise no meio da semana e no ritmo de catabolismo protéico. Estes autores ordenaram 160 pacientes do

NCDS em valores crescentes de Kt/V uréia e dividiram essa população em 10 grupos de 16 pacientes. Cada grupo foi caracterizado por seus valores médios do Kt/V uréia. Desse modo, os autores estudaram a probabilidade de falência do tratamento como uma função do Kt/V uréia. Nos cinco grupos em que os valores médios de Kt/V uréia foram inferiores a 0,8, a probabilidade F_2 foi de 57%, por outro lado, nos outros cinco grupos, onde o Kt/V uréia médio foi superior a 0,9, a probabilidade F_2 foi de 13%. Neste ponto é fundamental entender que Gotch & Sargent¹⁵ admitiram que para valores de Kt/V uréia entre 0,4 e 0,8 a probabilidade F_2 era estável em 57%. De alguma maneira, para valores de Kt/V uréia entre 0,8 e 0,9 a probabilidade F_2 caía verticalmente para valores de 13% e permanecia constante nesse patamar, para valores de Kt/V uréia entre 0,9 e 1,5. Baseados nesses resultados Gotch & Sargent concluíram que a dose de diálise adequada seria aquela que oferece um Kt/V uréia entre 0,9 e 1,4 com um PCRn entre 0,8 e 1,4g/kg/dia¹⁵. Quando o Kt/V uréia estiver abaixo de 0,8 a diálise torna-se inadequada, e entre 0,8 e 0,9 ocorreria uma faixa de transição. Resumido, Gotch & Sargent aconselharam um limiar de Kt/V uréia maior do que 0,8 e um PCRn maior do que 0,8g/kg/dia para diálise adequada¹⁵.

Keshaviah & Collins²² em uma análise separada dos dados do NCDS, estudando os 10 grupos de 16 pacientes de Gotch & Sargent¹⁵, encontram uma relação linear contínua entre Kt/V uréia e a probabilidade de falência F_2 com um coeficiente de correlação de 0,86. Baseados nessa reta de regressão, a probabilidade F_2 foi de aproximadamente 20% quando o Kt/V uréia estava entre 0,8 e 1,0, diminuindo progressivamente para zero quando o Kt/V uréia era próximo de 1,3. Baseados nessas observações, Keshaviah & Collins²² propõem 1,3 como Kt/V uréia para diálise adequada.

CINÉTICA DE URÉIA: RELATO DE UMA EXPERIÊNCIA

A aplicação prática do modelo de cinética de uréia tem como objetivo principal reduzir a mor-

bilidade e a mortalidade do tratamento hemodialítico, ao mesmo tempo em que procura individualizar a dose de diálise, para reabilitar e melhorar a qualidade de vida do paciente. Com base nesses objetivos, aplicamos o modelo de cinética de uréia em um grupo de 17 pacientes no período de 1º de novembro de 1990 a 30 de novembro de 1991 e avaliamos os resultados com base na morbidade e mortalidade do tratamento. Oito pacientes eram do sexo masculino e nove do feminino, a idade era de $40,4 \pm 12,4$ anos (24 a 68) e o tempo médio de hemodiálise era de $25,1 \pm 22,4$ meses (0 a 76). Em nove (52,9%) pacientes a etiologia da insuficiência renal crônica foi de origem glomerular, em três (17,6%) a causa foi nefrosclerose maligna, em dois (11,7%) nefropatia diabética, em dois (11,7%) nefrite tubulointersticial e em um (5,9%) nefrite lúpica. Todos os pacientes apresentavam função renal residual desprezível e o volume de diurese não era superior a 200mL/dia em nenhum dos casos.

Os pacientes eram submetidos a três sessões de hemodiálise por semana com duração de 3 a 4 horas. Os dialisadores utilizados eram do tipo capilar com membrana de cuprofano e superfície de 1 a 1,3m². Os capilares eram reutilizados e desprezados sempre que o volume da célula era inferior a 80% do volume inicial. Durante a diálise, o fluxo de sangue variou entre 350 e 400mL/min e o fluxo de dialisato entre 500 e 650mL/min. A composição do banho de diálise apresentava sódio de 135mEq/L, potássio 0,8mEq/L, cálcio 3,5mEq/L e bicarbonato 35mEq/L.

Durante o período de estudo o Kt/V uréia foi avaliado mensalmente pela equação proposta por Basile e cols.³ (Equação 5), enquanto o TACu (Equação 1) e o PCRn (Equações 9, 10 e 11) foram calculados a intervalos de dois meses. O objetivo foi manter o Kt/V uréia próximo de 1, o TACu próximo de 100mg/100mL e o PCRn na faixa de 1g/kg/dia. Quando era possível reduzir a dose do tratamento, isto foi feito preferencialmente através de redução no tempo de diálise; no sentido inverso, sempre que necessário, aumentar a dose de tratamento, isto era feito preferencial-

mente através do aumento da superfície do dialisador. A tabela 19.3 mostra os parâmetros de cinética de uréia desses pacientes. O Kt/V uréia médio foi de $1,08 \pm 0,06$, o que demonstra uma dose de diálise adequada, entretanto o TACu de 88 ± 7 mg/100mL foi abaixo do idealizado, principalmente como consequência de uma ingestão protéica abaixo do preconizado de 1g/kg/dia. Observa-se ainda na tabela 19.3 que apesar da ingestão protéica ter sido no limite inferior do recomendado, que é de 0,75g/kg/dia para pacientes em hemodiálise^{18, 23}, o peso seco e a concentração sérica de albumina não apresentaram grandes variações, sugerindo que estes pacientes não estavam em situação de catabolismo.

A tabela 19.4 mostra a distribuição de 111 análises simultâneas de Kt/V uréia e PCRn em função dos valores mínimos dessas variáveis segundo o que foi proposto por Gotch & Sargent¹⁵. Uma vez mais é possível observar que a grande limitação para a qualidade do tratamento foi a baixa ingestão protéica. Entretanto, não se estabeleceu uma situação de círculo vicioso na qual uma dose de diálise baixa estaria associada a uma baixa ingestão protéica, ou seja, a ingestão de proteínas foi menor por outros motivos que não a subdiálise. Ainda em nosso estudo houve correlação linear e positiva entre Kt/V uréia e PCRn ($r = 0,32$; $p < 0,0001$). Esta observação pode sugerir que a relação entre Kt/V uréia e PCRn é simplesmente matemática sem significado clínico, visto que Kt/V uréia e PCRn se originam da mesma variável (concentração sérica de uréia). Entretanto, como demonstrado por Lindsay e cols.²⁵, na prática essas variáveis se comportam como independentes.

Em nosso estudo, a morbidade foi avaliada através da necessidade de internação. As tabelas 19.5 e 19.6 mostram que apesar da baixa ingestão protéica a necessidade de internações foi pequena e motivada principalmente por causas cardiovasculares. A tabela 19.7 mostra que a mortalidade dos pacientes foi de apenas 6,7% ao ano, demonstrando que uma dose de diálise adequada pode, pelo menos parcialmente, compensar os

Tabela 19.3 - Parâmetros de cinética da uréia em 17 pacientes no período de 01/11/90 a 30/11/91.

Mês do estudo	N	Uréia (mg/100mL)			Alb. mg/100mL	Peso kg	Kt/V	TACu mg/100mL	PCRn (g/kg/dia)	HD Hs/sem	SUP CAP (m ²)	
		C ₁	C ₂	C ₃							1,0	1,3
1	17	114	52	108	-	54,4	1,01	80	0,78	11,3	16	1
3	16	131	57	128	3,6	55,4	1,03	93	0,89	11,3	13	3
5	17	143	60	132	3,8	54,2	1,04	95	0,88	11,3	13	4
7	17	132	50	131	-	54,5	1,14	91	1,01	11,0	13	4
9	17	151	53	123	3,7	54,7	1,20	89	0,97	11,0	2	15
11	15	137	58	128	3,6	56,2	1,06	94	0,88	11,0	2	13
13	12	121	47	104	-	56,7	1,12	76	0,74	11,0	2	10
\bar{X}	-	133	54	122	3,7	55,1	1,08	88	0,88	11,1	-	-
DP	-	12	5	11	0,1	0,9	0,06	7	0,09	0,2	-	-

Tabela 19.4 – Valor do Kt/V uréia e PCRn em 111 análises realizadas em 17 pacientes avaliados através do modelo de cinética da uréia no período de 01/11/90 a 30/11/91.

Kt/V uréia	PCRn (g/kg/dia)	n (%)
> 0,8	–	102 (91,9)
–	> 0,8	62 (55,9)
> 0,8	> 0,8	60 (54, 1)

efeitos de uma baixa ingestão protéica. Por outro lado, não podemos esquecer que, em termos de morbidade e mortalidade do tratamento dialítico, períodos de um ano podem ser relativamente curtos para que se observem complicações da terapêutica.

VARIÁVEIS DE IMPORTÂNCIA NO MODELO DE CINÉTICA DE URÉIA

Diversos fatores relacionados com o soluto ou com o paciente podem influenciar a dose do tratamento hemodialítico^{17, 37}. Alguns desses fatores apresentam importância na prática clínica e portanto devem ser destacados. A distribuição do soluto entre o intra e o extracelular, o peso corporal e o volume de distribuição do soluto, o tempo de diálise, o reuso do dialisador, a qualidade do acesso vascular e o fluxo de sangue e, finalmente, a função renal residual são todos fatores que influenciam na prescrição da dose de hemodiálise.

Sempre que um soluto se distribui em vários compartimentos, a resistência para a sua transferência das células e tecidos para o plasma pode reduzir a sua remoção, ou seja, a depuração a partir do sangue pode ser adequada, enquanto a concentração intracelular permanece elevada. O modelo de cinética considera que a uréia se distribui em um compartimento único³¹, entretanto, o fenômeno de “rebound”, que eleva a concentração sérica de uréia após a diálise^{1, 12} é frequentemente citado como uma evidência contra a validade do modelo de compartimento único. Por outro lado, esse aumento, mais que refletindo uma mobilização da uréia a partir dos estoques intracelulares pode significar elevação do catabolismo protéico induzido pela diálise^{1, 12}. Sem dú-

Tabela 19.5 – Hospitalizações em 17 pacientes avaliados através do modelo de cinética de uréia no período de 01/11/90 a 30/11/91.

Número de pacientes hospitalizados	8 (47,1%)
Número de hospitalizações	18
Dias de hospitalização	4,3 ± 3,6 (1-15)
Hospitalizações/paciente/ano	1,0 ± 1,6
Dias hospitalizações/pacientes/ano	4,4 ± 7,8

Tabela 19.6 – Causas de hospitalização em 17 pacientes avaliados através do modelo de cinética da uréia no período de 01/11/90 a 30/11/91.

Diagnóstico	Hospitalizações	
	n ^a	%
Cardiovascular	5	27,8
Acesso vascular	3	16,7
Gastrointestinal	2	11,1
Ginecológico	2	11,1
Metabólico	2	11,1
Neurológico	1	5,5
Infeccioso	1	5,5
Outros	2	11,1
Total	18	100,0

vida, a intensidade do fenômeno de “rebound” irá depender da duração da hemodiálise, porém o aumento na concentração de uréia secundária a esse fenômeno resulta apenas em uma superestimativa de aproximadamente 10% nos valores de Kt/V uréia e PCRn³¹. Portanto, esta pequena aproximação não justifica o uso de um modelo de maior complexidade, como aquele de duplo compartimento. Uma maneira de controlar o fenômeno de “rebound” seria a determinação da uréia sérica aproximadamente 45 minutos após o término de diálise^{1, 31}. Na prática, a amostra de sangue é colhida imediatamente após o término da diálise.

O volume de distribuição da uréia é diretamente proporcional ao peso do paciente, logo o Kt/V uréia é uma razão inversa do peso. Isto significa que quanto maior o paciente, maior deve ser a depuração de uréia do dialisador ou o tempo de diálise para manter um Kt/V uréia adequado⁵. Por exemplo, para dialisadores com uma depuração de uréia, *in vivo*, de aproximadamente 170mL/min, pacientes com até 60kg poderão obter um Kt/V uréia igual a 1 com aproximadamente 3,5 horas de hemodiálise. Já para pacientes com até 70kg, essa dose de diálise só poderá ser atingida com uma sessão de aproximadamente 4 horas de duração. Por outro lado, mesmo um tempo de diálise de 5 horas seria difícil atingir um Kt/V uréia igual a 1 em pacientes com peso superior a 85kg. Este raciocínio sugere que para pacientes muito grandes o Kt/V uréia deixa de ser um bom parâmetro para quantificar a dose de hemodiálise.

Como já vimos, o tempo de diálise é uma variável fundamental quando se procura prescrever a dose de diálise adequada. Nesse sentido, é con-

Tabela 19.7 – Sobrevida atuarial de 17 pacientes avaliados através do modelo de cinética da uréia no período de 01/11/90 a 30/11/91.

Tempo (meses)	0	3	6	9	13
Sobrevida (%)	100	100	100	100	93,3
Número de pacientes	17	17	17	17	12

veniente salientar que o tempo deve ser entendido como o intervalo em que a depuração de uréia preconizada é efetivamente aplicada. A depuração do dialisador é função do fluxo de sangue (Quadro 19.2, Equação 12) e do fluxo de dialisato (Quadro 19.2, Equação 16). Por sua vez, o fluxo de sangue varia durante a diálise em função principalmente das condições de estabilidade cardiovascular e da qualidade do acesso. Assim sendo, concluímos que, escolhido o dialisador, a qualidade da diálise irá depender fundamentalmente do tempo e do fluxo de sangue.

Desde o início do tratamento dialítico uma preocupação crescente tem sido reduzir o tempo de diálise. Obviamente isto só é possível com uma melhora na eficiência do dialisador ou através de um aumento no fluxo de sangue⁶. Por sua vez, a elevação do fluxo de sangue é acompanhada por um aumento da recirculação na fístula arteriovenosa⁶ (Quadro 19.2, ou Equação 14), reduzindo a eficiência da diálise (Quadro 19.2, Equação 15). Estudando o efeito do fluxo de sangue sobre a recirculação na fístula arteriovenosa, observamos que para fluxos de 100, 250, 350 e 450 mL/min a recirculação foi de 1,1, 8,3, 11,8 e 16,0%, respectivamente⁶. Esse aumento da recirculação secundário à elevação do fluxo de sangue provoca redução na depuração de uréia do dialisador, a qual só pode ser compensada através de ajuste no tempo de hemodiálise. Portanto podemos concluir que a qualidade do tratamento dialítico é, em última análise, diretamente proporcional à qualidade do acesso vascular.

Quadro 19.2 – Equações mais freqüentemente utilizadas para o cálculo da transferência de solutos durante a hemodiálise.

Depuração avaliada através do compartimento sanguíneo

$$K_{th} = Q_{th} \cdot [(C_A - C_V)/C_A] \quad (12)$$

Depuração corrigida para ultrafiltração

$$K_F = [(C_A - C_V/C_A) \cdot (Q_{th} - Q_F)] + Q_F \quad (13)$$

Recirculação

$$R = (C_p - C_A)/(C_p - C_V) \quad (14)$$

Depuração corrigida para recirculação

$$K_R = [(1 - R) \cdot K_F]/[1 - R \cdot (1 - K_F/Q_{th})] \quad (15)$$

Depuração avaliada através do dialisato

$$K_D = (C_D \cdot V_D)/C_M \quad (16)$$

C_A = concentração de uréia na linha arterial; C_V = concentração de uréia na linha venosa; C_p = concentração de uréia no sangue periférico; C_D = concentração de uréia no dialisato; C_M = concentração média de uréia durante a diálise; Q_{th} = fluxo de sangue; Q_F = ritmo de ultrafiltração; R = recirculação; V_D = volume de dialisato.

Atualmente a grande maioria dos centros de diálise quer nacionais, quer americanos estão reutilizando os dialisadores⁹. Visto que a depuração é uma razão direta da superfície do dialisador, é necessário, durante o processo do reuso, controlar essa variável^{9,14}. Para dialisadores do tipo capilar, a superfície da membrana é diretamente proporcional ao volume da célula do dialisador. Conseqüentemente, é possível estimar a depuração de uréia do capilar a partir do volume de enchimento. Nesse sentido, dialisadores com redução de até 80% do volume inicial poderiam ser reutilizados, visto que isto corresponde a uma redução de aproximadamente 10% na depuração de uréia¹⁴.

Se assumirmos que, para aplicar o modelo de cinética de uréia, uma das condições fundamentais é que o paciente esteja na condição metabólica de equilíbrio, seria razoável supor que a primeira e a terceira dosagens de uréia do ciclo de diálise são aproximadamente iguais^{2,10}. Através desta aproximação é possível uma estimativa do PCRn a partir da concentração de uréia pré e pós-diálise. Em nossa análise de 111 ciclos de diálise, observamos que a concentração sérica de uréia pré-segunda diálise da semana foi de 133 ± 32 mg/100mL, enquanto a concentração pré-terceira diálise foi de 123 ± 30 mg/100mL. Esta diferença é estatisticamente significativa ($p < 0,01$), permitindo concluir que a dose cumulativa de diálise durante a semana pode influenciar os parâmetros de cinética de uréia. Nesta linha de raciocínio podemos admitir que a utilização da primeira uréia do ciclo de diálise como uma avaliação da terceira pode induzir a uma superestimação do PCRn.

Os parâmetros de cinética de uréia foram desenvolvidos para aplicação em pacientes submetidos a três sessões de hemodiálise por semana e dialisados no sistema de diálise convencional com membranas de celulose. Desse modo, a generalização dos resultados do Estudo Cooperativo Americano de Diálise para outros tipos de membrana e de diálise pode não ser válida. Com o desenvolvimento da diálise de alta eficiência e curta duração é difícil empregar o modelo de cinética de uréia como sendo de compartimento único, principalmente em função da grande quantidade de uréia removida em um espaço de tempo relativamente curto. Para a diálise de alta eficiência, a resistência ao transporte de uréia entre os vários compartimentos torna-se aparente, portanto, um modelo de dois compartimentos seria o mais adequado³⁸. Ainda nessa linha de raciocínio, é possível supor que o "rebound" de uréia seja maior em condições de diálise de alta eficiência. A partir dessas considerações é razoável estabelecer que o Kt/V uréia ótimo deve ser uma razão inversa e proporcional à redução do

tempo de diálise³⁸. Recentemente, Von Albertini & Bosch³⁸ demonstraram que, para equivaler a uma diálise de 4 horas com Kt/V uréia de 1, uma diálise de 3 horas deve apresentar Kt/V uréia de 1,05 e uma diálise de 2 horas Kt/V uréia de 1,14; entretanto, os primeiros trabalhos de diálise de alta eficiência têm proposto Kt/V uréia de 1,2 a 1,3 para condicionar um resultado clínico favorável^{7, 8, 39}.

Finalizando, recentemente Barth² aplicou o modelo de cinética de uréia através de diferentes métodos em 53 pacientes em programa de hemodiálise e observou uma variação entre os valores máximo e mínimo calculado por cada um dos métodos de 43,1, 55,4 e 37,7% para os valores de V, PCRn e Kt/V uréia. Portanto, esses resultados mostram grande flutuação no valor de cada variável calculada por diferentes métodos. Por outro lado, é de pouco valor clínico o uso de qualquer metodologia de cinética de uréia sem que se proceda concomitantemente a estudos clínicos para estabelecer sua relação com o prognóstico do paciente. O uso constante da metodologia escolhida irá permitir o seguimento longitudinal de cada paciente, bem como uma avaliação da morbidade e mortalidade do tratamento. Nesse sentido, é interessante observar que uma dose inadequada de tratamento pode demorar anos para se exteriorizar, por outro lado, uma vez diagnosticado estado de subdiálise, o retorno do paciente à condição ideal de diálise nem sempre reverte completamente as complicações de morbidade e mortalidade. Então, o modelo de cinética de uréia não deve ser aplicado apenas no sentido de procurar explicação para uma taxa elevada de morbidade e mortalidade, mas também deve ser utilizado para prevenir as complicações decorrentes de um tratamento inadequado. Em resumo, é oportuno lembrar que o modelo de cinética de uréia não deve ser visto apenas como um modelo matemático de precisão científica a ponto de dispensar uma avaliação clínica freqüente do paciente. O julgamento do nefrologista ainda é necessário para determinar o que é diálise adequada, pois o modelo de cinética quando inadequadamente utilizado pode induzir a oferta de uma dose de diálise mínima, suficiente apenas para prevenir complicações maiores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALBOUZE, G.; YANAI, M.; CALAMAI, M.; TESTOU, D.; JUNGERS, P. & MAN, N.K. - Urea rebound and residual renal function in the calculation of Kt/V and protein catabolic rate. *Kidney Int.*, 43(Suppl.41):S278-S281, 1993.
2. BARTH, R.H. - Urea modeling and Kt/V: a critical appraisal. *Kidney Int.*, 43(Suppl.41):S252-S260, 1993.
3. BASILE, C.; CASINO, F. & LOPEZ, T. - Percent reduction in blood urea concentration during dialysis estimates Kt/V in

- a simple and accurate way. *Am. J. Kidney Dis.*, 15:40-45, 1990.
4. BORAH, M.D.; 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.
5. CASTRO, M.C.M.; ROMÃO Jr., J.E.; MARCONDES, M. & SABBAGA, E. - Comparação entre diversas fórmulas para o cálculo do Kt/V de uréia. *J. Bras. Nefrol.*, 14:51-54, 1992.
6. CASTRO, M.C.M.; ROQUE, F.L.; DOREA, E.L.; MARCONDES, M. & SABBAGA, E. - Efeito do fluxo de sangue sobre a recirculação na fistula artério-venosa: implicação sobre a diálise de alta eficiência. *J. Bras. Nefrol.* (aceito para publicação).
7. COLLINS, A.J. & KESHAVIAH, P.R. - Are there limitations to shortening dialysis treatment? *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, 34:1-5, 1988.
8. COLLINS, A.J.; KESHAVIAH, P.; ILSTRUP, K. & SHAPIRO, F. - Comparison of safety and efficacy of hemofiltration (HF) and hemodialysis (HD). *Kidney Int.*, 25:183, 1984 (Abstract).
9. DEANE, N. & WINEMAN, R.J. - Multiple use of hemodialysis. In: Maher, J.P. (ed.). *Replacement of Renal Function by Dialysis*. 3rd ed., Kluwer, Dordrecht, Academic Publishers 1989, p. 400-416.
10. DEPNER, T. & CHEER, A. - Modeling urea kinetics with two vs three BUN measurements: a critical comparison. *ASAIO Trans.*, 35:499-502, 1989.
11. DU BOIS, D. & DU BOIS, E.F. - A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern. Med.*, 17:863-871, 1916.
12. FARRELL, P.C. & HONE, P.W. - Dialysis - induced catabolism. *Am. J. Clin. Nutr.*, 33:1417-1422, 1980.
13. GINN, H.E.; FROST, A. & LACY, W.W. - Nitrogen balance in hemodialysis patients. *Am. J. Clin. Nutr.*, 21:385-393, 1968.
14. GOTCH, F.A. - Solute and water transport and sterilant removal in reused dialyzers. In: Deane, D.; Wineman, R.J. & Bemis, J.A. (eds.). *Guide to Reprocessing of Hemodialyzers*. Boston, Martinus Nijhoff, 1986, p. 39-62.
15. GOTCH, F.A. & SARGENT, J.A. - A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int.*, 28:526-534, 1985.
16. GOTCH, F.A.; SARGENT, J.A. & PETERS, J.H. - Studies on the molecular etiology of uremia. *Kidney Int.*, 7(Suppl.3):S276-S279, 1975.
17. HAKIN, R.M. - Assessing the adequacy of dialysis. *Kidney Int.*, 37:822-832, 1990.
18. HARTER, H.R. - Review of significant findings from the National Cooperative Dialysis Study and recommendations. *Kidney Int.*, 23(Suppl.13):S107-S112, 1983.
19. HUME, R. & WEYERS, E. - Relationship between total body water and surface area in normal and obese subjects. *J. Clin. Pathol.*, 24:234-238, 1971.
20. JINDAL, K.K.; MANUEL, A. & GOLDSTEIN, M.B. - Percent reduction in blood urea concentration during hemodialysis (PRU): a simple and accurate method to estimate Kt/V urea. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, 33:286-288, 1987.
21. JOHNSON, W.J.; HAGGE, W.W.; WAGONER, R.D.; DINAPOLI, R.P. & ROSEVEAR, J.W. - Toxicity arising from urea. *Kidney Int.*, 7(Suppl. 3):S288-S293, 1975.
22. KESHAVIAH, P. & COLLINS, A. - A reappraisal of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int.*, 33:227, 1988 (Abstract).
23. KOPPLE, J.D.; SHINABERGER, J.H.; COBURN, J.W.; SORENSON, M.K. & RUBINI, M.E. - Optimal dietary protein treatment during chronic hemodialysis. *Trans. Am. Soc. Artif. Organs*, 15:302-308, 1969.
24. LAIRD, N.M.; BERKEY, C.S. & LOWRIE, E.D. - Modeling success or failure of dialysis therapy: The National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int.*, 23(Suppl.13):S101-S106, 1983.
25. LINDSAY, R.M.; SPANNER, E.; HEIDENHEIM, P.; KORTAS, C. & BLAKE, P.G. - PCR, Kt/V and membrane. *Kidney Int.*, 43(Suppl. 41):S268-S273, 1993.

26. LOWRIE, E.G.; LAIRD, N.M. & HENRY, R.R. – Protocol for the National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int.*, **23** (Suppl.13):S11-S19, 1983.
27. LOWRIE, E.G.; LAIRD, N.M.; PARKER, T.F. & SARGENT, J. A. – Effect of the hemodialysis prescription on patients morbidity. *N. Engl. J. Med.*, **305**:1176-1181, 1981.
28. LOWRIE, E.G. & TEEHAN, B.P. – Principles of prescribing dialysis therapy: implementing recommendations from the National Cooperative Study. *Kidney Int.*, **23**(Suppl. 13):S113-S122, 1983.
29. MALCHESKY, P.S.; ELLIS, P.; NOSSE, C.; MAGNUSSON, M.; LANKHORST, B. & NAKAMOTO, S. – Direct quantification of dialysis. *Dial. Transplant.*, **11**:42-49, 1982.
30. PARKER, T.F.; LAIRD, N.M. & LOWRIE, E.G. – Comparison of the study groups in the National Cooperative Dialysis Study and a description of morbidity, mortality, and patient withdrawal. *Kidney Int.*, **23**(Suppl. 13):S42-S49, 1983.
31. PEDRINI, L.A.; ZEREIK, S. & RASMY, S. – Causes, kinetics and clinical implications of post-hemodialysis urea rebound. *Kidney Int.*, **34**:817-824, 1988.
32. RINGOIR, S.; SCHOOTS, A. & VANHOLDER, R. – Uremic toxins. *Kidney Int.*, **33**(Suppl. 24):S4-S9, 1988.
33. RUDMAN, D.; DI FULCO, J.J.; GALAMBOS, J.R.; SMITH, R.B.; SALAM, A.A. & WARREN, W.D. – Maximal rates of excretion and synthesis of urea in normal and cirrhotic subjects. *J. Clin. Invest.*, **52**:2241-2249, 1973.
34. SARGENT, J.A. – Control of dialysis by a single-pool urea model: The National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int.*, **23**(Suppl. 13):S19-S25, 1983.
35. SARGENT, J.A. & GOTCH F.A. – Principles and biophysics of dialysis. In: Maher, J.F. (ed.). *Replacement of Renal Function by Dialysis*. 3rd ed., Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 1989, p. 87-143.
36. SARGENT, J.A. & LOWRIE, E.G. – Which mathematical model to study uremic toxicity? *Clin. Nephrol.*, **17**:303-314, 1982.
37. VANHOLDER, R.C. & RINGOIR, S.M. – Adequacy of dialysis: a critical analysis. *Kidney Int.*, **42**:540-558, 1992.
38. Von ALBERTINI, B. & BOSCH, J.P. – Short dialysis. *Am. J. Nephrol.*, **11**:169-173, 1991.
39. Von ALBERTINI, B.; MILLER, J.H.; GARDNER, P.W. & SHINABERGER, J.H. – High-flux hemodiafiltration: under six hours/week treatment. *Trans. Am. Soc. Artif. Organs*, **30**:227-231, 1984.

Agradecemos ao Dr. João Egidio Romão Junior pelas sugestões e revisão do texto e à Sra. Maria Cristina Alves de Assumpção pelo auxílio no serviço de datilografia.

SOBREVIDA EM HEMODIÁLISE

João Carlos Biernat



INTRODUÇÃO

Introduzida há 30 anos para tratamento de renais crônicos, a hemodiálise constitui-se ainda no mais importante tratamento de urêmicos, recebendo contínuos avanços técnicos com benefícios para sua qualidade de vida e sobrevida. A hemodiálise é a terapia mais utilizada para tratar renais crônicos também no Brasil, onde menos de 10% dos pacientes em diálise conseguem ser transplantados¹².

Há cerca de 400.000 pacientes em hemodiálise em todo o mundo, dos quais aproximadamente 120.000 no Japão, 100.000 nos Estados Unidos, 100.000 na Europa e quase 20.000 no Brasil. A prevalência de pacientes recebendo diálise varia de região para região, conforme seu nível socioeconômico; assim, no Japão há 750 casos por milhão de habitantes; nos Estados Unidos, 570 casos; na Alemanha, 350 casos; na Argentina, 200 casos; e no Brasil, 135 casos por milhão de habitantes, respectivamente.

Já a incidência de novos casos por ano, isto é, a demanda anual por tratamento, se situa em torno de 100 casos novos por milhão de habitantes, ao ano, para o Brasil. Ocorre que por falta de diagnóstico e tratamento correto, apenas 60 pacientes novos por milhão de habitantes ingressam por ano em diálise no país. Em regiões onde já se obteve um relativo equilíbrio entre entrada e saída de pacientes, a taxa anual média de ingresso de novos pacientes por milhão de habitantes ao ano varia de 48 na Itália a 67 na Alemanha⁶.

Uma longa sobrevida em hemodiálise requer, além de boa reserva de saúde dos vários órgãos afora os rins, uma razoável compreensão da doença e adesão ao tratamento. A adaptação e participação responsável são requisitos básicos

para uma boa sobrevida. A restrição de sal e líquidos, por exemplo, bem como o controle da fosfatemia e calcemia dependem mais de decisão pessoal e individual do paciente do que da equipe. Um bom acesso vascular, de fluxo sanguíneo alto e sem recirculação, também é fator decisivo, pois repercute na eficiência da diálise. Pacientes com sobrevida longa, em geral, usam o mesmo acesso por vários anos, desde que haja boa higiene local e adequada rotação de punções.

Quando se analisa as causas de óbito de pacientes com mais de 10 anos de hemodiálise, a sépsis é a principal⁵; as complicações cardiovasculares são importantes determinantes de óbito, principalmente em hipertensos e hipervolêmicos. Já não se aceita mais a idéia de haver uma "aterosclerose acelerada" em urêmicos, pois em pacientes com mais de 10 anos de diálise é baixa a prevalência de óbitos por cardiopatia isquêmica, havendo predomínio de sépsis neste segmento selecionado da população em hemodiálise¹⁴. Já o tabagismo piora a sobrevida em hemodiálise, caindo para 72% em 2 anos e 40% em 6 anos nos fumantes. Quando acompanhado de hipertensão arterial, o tabagismo determina resultados ainda piores¹⁰.

FATORES DE RISCO EM HEMODIÁLISE

Ao analisar a morbidade e mortalidade de pacientes há longos anos em diálise, percebe-se a existência de fatores de risco bem característicos para essa população.

Idade

Os pacientes com idade mais avançada, principalmente acima de 65 anos, apresentam sobrevi-

da nitidamente inferior aos adultos jovens. As múltiplas complicações potenciais da hemodiálise podem ocorrer em qualquer idade, mas os idosos têm muito mais alterações cardiovasculares, como angina, arritmias, insuficiência cardíaca, hipotensão severa. Além disso, os idosos são bem mais susceptíveis a infecções, desnutrição, acidentes vasculares e obstrução de acessos, o que piora a sua sobrevida.

Em estudo específico sobre idosos em hemodiálise, Hutchinson¹¹ observou que cada incremento de 10 anos na idade aumentava o risco de óbito pelo fator 2,1. Já a presença de diabetes aumentava esse risco pelo fator 2,2. A média de sobrevida para idosos está próxima de 75% em 1 ano; 60% em 2 anos; e 50% em 3 anos¹¹.

Saliente-se, ainda, o marcante aumento da população geriátrica nos centros de diálise, havendo unidades onde há predomínio de idosos, pois, além de estar vivendo mais, eles dificilmente conseguem doador para transplante.

Já o paciente pediátrico é especial, não só pela idade, mas também pelo crescimento e desenvolvimento de seus caracteres sexuais secundários; a idade aqui é definida como a idade de início da insuficiência renal crônica, exceto para transplante, quando a idade cronológica à época do transplante é considerada¹⁷. Conforme relatório de 1990 do United States Renal Data System, a incidência de insuficiência renal crônica em crianças foi de 11 casos por milhão de habitantes ao ano, em 1988, nos Estados Unidos.

A sobrevida atuarial em crianças para 2 anos em hemodiálise, conforme o mesmo relatório, no período 1984 a 1987 aparece na tabela 20.1.

Tabela 20.1 – Sobrevida atuarial em crianças, em 2 anos.

Idade	1984 (%)	1987 (%)
0 a 4 anos	71,4	75,3
5 a 9 anos	82,8	97,7
10 a 14 anos	86,6	97,9
15 a 19 anos	85,4	90,0

Assim como se observa em transplante renal, a pior sobrevida continua sendo de crianças de menor peso e idade cronológica entre 0 e 4 anos.

A comparação de resultados de 1984 com 1987 permite observar nítida melhora nas taxas de Sobrevida Atuarial para todas as faixas etárias. Esses bons resultados se aproximam dos obtidos com transplante renal, principalmente nas faixas etárias de 5 a 14 anos.

Condições sociais da população

A sobrevida de pacientes em hemodiálise também sofre as conseqüências da taxa de sobrevida

da população em geral de onde se origina. Assim, é de esperar que pacientes como os brasileiros, com nível socioeconômico mais baixo, com más condições de alimentação, alfabetização, higiene, habitação, bem como precário acesso a medicamentos eficazes, tenham menor sobrevida atuarial quando confrontados com pacientes de países bem desenvolvidos.

Alterações laboratoriais

Análise de regressão logística, para avaliar a associação entre esquemas de tratamento e testes de laboratório com probabilidade de morte, foi aplicada por Lowrie¹³ em mais de 12.000 pacientes em hemodiálise.

Idade avançada, diabetes e raça branca estavam todos associados ao maior risco de morte. Diálise curta também estava associada ao alto risco de óbito, se não ajustada aos valores de testes laboratoriais.

Das variáveis de laboratório, albumina sérica inferior a 4g/L estava altamente associada a maior probabilidade de óbito. Cerca de 2/3 dos pacientes estavam com albumina baixa nesta avaliação. Isso sugere que nutrição inadequada possa ser um importante fator de risco para morte em hemodiálise.

Outro teste de laboratório que mostrou correlação com maior mortalidade foi de **creatinina baixa**, que pode ser também um reflexo de má nutrição protéica.

GRUPOS DE RISCO EM HEMODIÁLISE

Quando se estratifica os pacientes em **grupos de risco**¹⁸, conforme o seu potencial de risco em diálise (Quadro 20.1), algumas constatações podem ser feitas.

Quadro 20.1 – Grupos de risco em hemodiálise.

Grupo I: baixo risco	Idade inferior a 70 anos sem de doença intercorrente
Grupo II: médio risco	Idade de 70 a 80 anos, ou diabetes, ou patologia cardiopulmonar importante (ICC, arritmia)
Grupo III: alto risco	Acima de 80 anos Diabetes mellitus (DM) acima de 70 anos DM e patologia cardiopulmonar Disfunção de 2 ou mais órgãos Neoplasia maligna (fora pele)

Os pacientes com idade inferior a 70 anos e sem diabetes ou doença vascular degenerativa importante têm uma ótima sobrevida em hemodiálise, até 2 anos de observação. A evolução do grupo de **baixo risco**, a longo prazo, evidenciou que 3 das 4 mortes ocorridas no grupo aconteceram quando os pacientes passaram dos 70 anos,

havendo apenas 1 óbito antes dos 70 anos, em 5 anos de observação. Esses dados confirmam que fatores de risco como **idade, diabetes e coronariopatia** são importantes co-morbidades que afetam diretamente a sobrevida em hemodiálise (Tabela 20.2).

Tabela 20.2 – Sobrevida conforme grupos de risco – 2 anos.

Grupos	Número	Sobrevida atuarial (%)
Baixo risco	41	100
Médio risco	52	60
Alto risco	45	25

EXPECTATIVA DE VIDA EM HEMODIÁLISE

Um outro modo de expressar sobrevida está no conceito de expectativa de vida, considerada como o número médio de anos de sobrevida para uma determinada faixa etária.

Na tabela 20.3 está mostrado o relato de Eggers⁸ quanto à expectativa de vida em hemodiálise, conforme a idade de início de diálise.

Tabela 20.3 – Expectativa de vida × idade de início.

Idade	Diabéticos	Sem diabetes	Todos pacientes
0-14	–	19,7	19,1 anos
15-24	4,7	14,4	14,1 anos
25-34	4,2	11,1	10,3 anos
35-44	3,6	9,2	8,2 anos
45-54	3,5	6,7	6,1 anos
55-64	3,0	4,8	4,4 anos
65-74	2,4	3,2	3,1 anos
75-84	1,9	2,2	2,2 anos
85 ou >	1,4	1,7	1,7 anos
Total	3,0	5,3	4,9 anos

É óbvio que a interpretação desses dados deve ser cautelosa e criteriosa. Ainda que a expectativa média de vida para um adulto jovem, de 0 a 14 anos, seja de 19,1 anos, raramente um paciente fica tanto tempo em hemodiálise sem receber transplante. Por outro lado, o transplante é menos freqüente entre idosos, e, assim, as estimativas para pacientes com mais de 65 anos, com mais precisão, expressam a expectativa atual de vida que será obtida por pacientes idosos.

SOBREVIDA EM HEMODIÁLISE POR REGIÕES

Sobrevida na Europa

Os resultados publicados nos registros do EDTA evidenciam marcada melhora nas taxas de sobrevida, desde os anos 70 até o final da década de

80. E essa tendência favorável ocorreu, apesar da crescente entrada de pacientes idosos e diabéticos em programas europeus de diálise. A sobrevida atuarial, para 2 anos, variou de 91%, para a faixa etária de 0 a 14 anos, até 54%, na faixa etária dos 75 a 84 anos, conforme Brunner & Selwood⁷. A tabela 20.4 reproduz resultados comparativos entre diabéticos e não-diabéticos, por faixa etária, em 1988 na Europa⁷.

Tabela 20.4 – Sobrevida atuarial, em 2 anos, EDTA – 1988⁷.

Faixa etária (anos)	Diabéticos (%)	Não-diabéticos (%)
0-14	–	90
15-24	75	91
25-34	75	90
35-44	70	88
45-54	68	85
55-64	60	80
65-74	51	70
75-84	43	58

Sobrevida atuarial no Japão

A taxa de prevalência de pacientes renais crônicos em hemodiálise, no Japão, situa-se em torno de 750 casos por milhão de habitantes, sendo a maior do mundo¹⁵ e explicável pela boa sobrevida japonesa e pelo relativamente pequeno número de transplantes renais lá executados por motivos religiosos (Tabela 20.5).

Tabela 20.5 – Sobrevida atuarial, no Japão, por idade – 1988¹⁵.

Faixa etária (anos)	Taxa em 1 ano (%)	Taxa em 2 anos (%)
0-14	94	91
15-29	94	91
30-44	94	91
45-59	83	81
60-74	73	62
75-89	54	39
> de 90	45	35

Sobrevida atuarial nos Estados Unidos

Em 1988, cerca de 100.000 pessoas submetiam-se a hemodiálise nos EUA, pelo Medicare, representando 93% de toda a população em diálise naquele país⁸. Apesar de todos os progressos obtidos ultimamente, a mortalidade continua sendo considerada alta em alguns serviços e isto está sendo justificado pela liberalidade no ingresso de pacientes diabéticos e idosos em hemodiálise, determinando maior índice de complicações cardiovasculares e metabólicas.

Mudanças na população

A população em hemodiálise está envelhecendo rapidamente nos EUA; em 1978, 15.200 pacientes iniciaram hemodiálise, dos quais 2.838 estavam na faixa etária dos 65 a 74 anos; já em 1987, 33.600 novos pacientes iniciaram diálise, dos quais 8.293 estavam na faixa de 65 a 74 anos, ocorrendo o triplo de incidência em 1987. Na faixa de 75 a 84 anos, a incidência quintuplicou e acima dos 85 anos a incidência comparativa entre 1978 e 1988 foi 8 vezes maior para 1988.

Ao mesmo tempo que os programas recebiam mais idosos, aumentava a demanda de diabéticos. A sua incidência, que era de apenas 9,4% em 1978, já atinge 29,8% em 1987, no Medicare⁸. E ainda mais: idosos diabéticos, que incidiam em apenas 1,1% nos idosos de 1978, em 1987 compreendiam 6,4% dos pacientes em hemodiálise.

Em 1978, para 42.254 pacientes em risco houve 8.440 óbitos, com mortalidade bruta anual (MBA) de 20%. Já em 1988, para 102.070 pacientes em risco houve 24.860 óbitos, com MBA de 24,4%¹⁷. Teria piorado o padrão de hemodiálise, para justificar a variação de 20% para 24,4%? A resposta é não, e para comprovar-se isso basta considerar o número de óbitos por 1.000 pacientes-ano em hemodiálise ao longo dos anos, fazendo os ajustes para idade, como está evidenciado na tabela 20.6.

O número de óbitos por 1.000 pacientes-ano de 1978 a 1987 variou ao redor da média 315, entre os diabéticos, e perto da média 163, entre os não-diabéticos, permanecendo relativamente estável nos 2 grupos, ao longo de 10 anos de observação. Com esses dados, a controvérsia quanto a uma eventual piora da sobrevida se esclarece, permanecendo estável a taxa de mortalidade quando se considera o número de óbitos por 1.000 pacientes-ano em hemodiálise¹⁷.

Tabela 20.6 – Número de óbitos por 1.000 pacientes-ano. Diabéticos x não-diabéticos – EUA, 1988.

Ano	Diabéticos	Nº	Não-diabéticos	Nº
1978	359	1943	178	31.351
1979	313	2487	165	37.069
1980	308	3081	170	43.406
1981	317	4076	165	49.150
1982	290	5704	155	53.857
1983	320	8047	151	58.588
1984	305	10.289	155	64.142
1985	305	12.867	164	67.724
1986	326	15.253	164	71.055
1987	314	17.562	164	73.786
Média	315,7		163,1	

Quando se analisa a sobrevida atuarial de toda a população, mas sem diabetes, observa-se uma taxa anual de 95,1% na faixa etária dos 15 a 24 anos. Esta taxa piora progressivamente à medida que au-

menta a idade média do grupo observado, conforme demonstrado na tabela 20.7⁸.

Tabela 20.7 – Sobrevida atuarial em hemodiálise – 1982 a 1987. Por faixa etária e sem diabetes.

Idade	Ano 1 (%)	Ano 2 (%)	Ano 3 (%)	Ano 4 (%)	Ano 5 (%)
0-14	94,5	91,1	88,6	85,9	85,2
15-24	95,1	90,7	87,7	83,7	78,8
25-34	92,7	85,5	78,7	72,8	67,5
35-44	91,6	83,9	76,8	69,2	63,4
45-54	87,8	77,0	67,4	58,7	50,8
55-64	81,3	67,4	55,2	44,7	36,8
65-74	71,4	53,1	38,9	29,0	21,8
75-84	61,7	40,4	26,1	16,8	10,5
85 ou >	52,5	29,3	14,2	9,5	5,1
Total	79,8	65,1	53,0	42,5	36,1

Sobrevida atuarial no Brasil

Apesar de os programas de hemodiálise existirem há mais de 20 anos no país, são esparsas as publicações específicas quanto à sobrevida. Em 1984, Biernat² publicava resultados referentes a 10 anos de observação, entre 1973 e 1983, em centro de diálise, observando sobrevida atuarial de 87% para 1 ano e de 76% para 2 anos, incluindo todos pacientes dialisados no período.

Em 1988, Lima¹² apresentava dados referentes a um centro de São Paulo, onde observara para 137 pacientes, de 1976 a 1986, uma sobrevida atuarial de 84% em 1 ano, de 69% em 2 anos e de 51% em 5 anos. Adultos jovens tiveram sobrevida de 90% em 1 ano, neste relato.

Ainda em 1988, Borges¹ descrevia uma Sobrevida Anual Média de 75,9% em 15 centros do Paraná, havendo centros com sobrevida atuarial tão satisfatória quanto 90,7% ao ano.

Gordan⁹ relatou em 1989 a experiência de 1 único centro de Londrina, onde 506 pacientes foram dialisados de 1972 a 1989, registrando uma sobrevida atuarial de 83,5% em 1 ano, de 72,2% em 2 anos e de 49,7% em 5 anos.

Em 1990, Rocha¹⁶ publicou a casuística de um centro no interior do Rio de Janeiro, onde no período de 1980 a 1986 foram dialisados 174 pacientes, constatando-se sobrevida atuarial de 85% em 1 ano e de 73% em 2 anos. Quando considerou subgrupos, observou no grupo de baixo risco (adultos jovens, sem doença sistêmica), uma sobrevida atuarial de 91% em 1 ano e de 84% ao fim de 2 anos, que pode ser considerada excelente em termos de Brasil.

Mesmo com todas as dificuldades inerentes a um país em desenvolvimento, com grande contingente de pacientes desnutridos e com baixa renda, o que se observa é uma melhora gradual nos índices de sobrevida atuarial, pelo menos em alguns centros. Em um estudo compreendendo

623 pacientes no período de 15 anos, entre 1973 e 1988, Biernat³ constatou uma evolução favorável nas taxas de sobrevivência, ao longo do tempo, para um mesmo serviço. Os pacientes foram agrupados por quinquênios sucessivos, conforme o período de início da hemodiálise, e tiveram sua sobrevivência comparada como mostrado na tabela 20.8.

Tabela 20.8 – Sobrevivência atuarial conforme período de ingresso.

Anos	1973/1977 n = 140 (%)	1978/1982 n = 216 (%)	1983/1988 n = 267 (%)
1	64,4	77,7	78,2
2	53,2	65,4	63,0
3	43,9	59,3	56,8
4	35,3	53,2	49,6

A sobrevivência atuarial, determinada por períodos de 5 anos, foi nitidamente superior no período de 1983 a 1988 em relação ao primeiro período, apesar de haver aumentado a média de idade e o número de pacientes de alto risco no período de 1983 a 1988. Assim, a sobrevivência elevou-se de 64,4%, no período inicial, em 1 ano, para 78,2%, em 1 ano, no terceiro período. Saliente-se que nesse levantamento houve inclusão de todos os pacientes submetidos ao risco de uma sessão de hemodiálise, não ocorrendo exclusão inicial de nenhum paciente.

Como a idade de ingresso se constitui em importante fator de risco para a sobrevivência, Biernat³ observou a evolução da média de idade dos pacientes que iniciaram hemodiálise no período de 1973 a 1988; como aparece na tabela 20.9, idade média dos pacientes aumentou ao longo dos 15 anos de observação, por um maior ingresso de idosos até 69 anos e septuagenários. Somados, os idosos constituem 30,6% dos pacientes neste centro, aumentando também a morbidade. Já os adultos jovens em hemodiálise reduziram sua participação dos 41,4% de 1973/1977 para 28% em 1983/1988.

Tabela 20.9 – Variação no ingresso por idade e período.

Faixa etária	1973/1977 (%)	1978/1982 (%)	1983/1988 (%)
Crianças	3,5	2,7	3,0
16 a 35 anos	41,4	34,2	28,0
36 a 55 anos	42,1	37,9	38,9
Idosos até 69	12,8	21,3	25,0
Septuagenários	0,0	2,7	5,6

CAUSAS DE ÓBITO EM HEMODIÁLISE

As principais causas de óbito de pacientes em hemodiálise estão listadas na tabela 20.10, con-

forme o Annual Report, de 1990, relatado por Blagg¹. Observa-se um franco predomínio de mortes por causas cardíacas como insuficiência cardíaca congestiva e arritmias, com 25,4%, estando em segundo lugar infarto agudo do miocárdio, com 11,5% dos registros. Chama atenção o índice de 7,9% de óbitos por abandono do tratamento, que contribuiu com 1.844 mortes em 1988, nos EUA.

As causas cardiovasculares somadas determinam 43,0% dos óbitos, enquanto as causas infecciosas agrupadas causaram 11,9% dos óbitos registrados pelo Medicare, em 1988.

Mesmo não sendo citada como causa direta de morte em hemodiálise, a osteodistrofia com suas seqüelas incapacitantes (fraturas, imobilidade, miopatia, desnutrição) determina um severo risco para morte por sépsis ou infecção respiratória, além do risco determinado por cirurgias para implante de próteses ortopédicas.

Tabela 20.10 – Causas de óbito em hemodiálise-Medicare – 1988.

Causa do óbito	Nº	Percentual
Pericardite	129	0,55
Infarto do miocárdio	2.686	11,5
Outras doenças cardíacas	5.918	25,4
Cerebrovascular	1.219	5,2
Embolia pulmonar	89	0,4
Hemorragia gastrointestinal	296	1,8
Outras hemorragias	148	0,7
Infecção pulmonar	604	2,6
Sépsis	1.893	8,1
Outras infecções	287	1,2
Hiperpotassemia	218	0,9
Neoplasias	614	2,6
Abandono de diálise	1.844	7,9
Desconhecida	1.467	6,3
Outras causas	1.863	8,0
Dados incompletos	3.787	16,2
Total de óbitos	23.262	100,0

CONCLUSÃO

Está perfeitamente comprovada sobrevivência em hemodiálise por 20 anos ou mais para determinados pacientes. Se considerarmos que os rins são órgãos vitais, a possibilidade de sua substituição por tão longo tempo se constitui em marco da moderna Medicina, experiência pioneira e sem precedentes em outras áreas médicas.

Apesar de não ser uma terapia resolutiva para a uremia, a diálise vem sendo aperfeiçoada a cada ano, ganhando em segurança e eficiência. Além disso, a atual possibilidade de bem substituir a função endócrina dos rins, com o uso de calcitriol e eritropoetina, agrega maior qualidade ao tratamento, com inequívocas repercussões na morbidade e sobrevivência.

Um adequado controle de fatores de risco como hipertensão arterial, arteriosclerose, tabagismo e infecção certamente determinará melhores índices de sobrevida. O acesso vascular eficiente em termos de fluxo sanguíneo continua sendo importante determinante de uma longa sobrevida, já que as complicações de uma subdiálise são potencialmente fatais.

Servindo de etapa intermediária de tratamento até a execução de um transplante renal com êxito, a hemodiálise é uma aliada importante na luta pela completa reabilitação do renal crônico.

Uma constatação atual é a verdadeira "invasão" das unidades de diálise por idosos e diabéticos, a maioria sem condições de ser transplantada, o que aumenta em muito a morbidade e mortalidade. Ainda assim, as taxas de sobrevida atuarial vêm aumentando a cada ano, pelos aperfeiçoamentos introduzidos e pela experiência adquirida no manejo de situações de maior risco.

Os resultados serão melhores à medida que se possa dispor de membranas mais biocompatíveis, diálise de alto fluxo com ultrafiltração controlada, fármacos eficazes para controle de problemas cardiovasculares e infecciosos, hormônios renais, suporte nutricional adequado e equipes multidisciplinares de saúde motivadas e bem treinadas. A coexistência desses componentes do tratamento poderá até permitir a pacientes renais crônicos em hemodiálise uma expectativa de vida bem próxima à que teriam se não tivessem tido a fatalidade de ter perdido a função renal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AGODOA, L.Y.C.; BLAGG, C.R.; HELD, P.J. & PORT, F.K. – Survival and mortality; United States Renal Data System – 1990 – Annual Report. *Am. J. Kidney Dis.*, **16**(Suppl. 2):44-52, 1990.
2. BIERNAT, J.C.; SANTOS, F. & SANTOS, A.M.G. – *Sobrevida Cumulativa em Hemodiálise Crônica: 10 Anos e Observação em Centro Hospitalar e Satélite*. Anais do XII Congresso Brasileiro de Nefrologia, Salvador, Bahia, 1984, p. 87, (Abstract).
3. BIERNAT, J.C.; SANTOS, F. & SANTOS, A.M.G. – *Variação da Sobrevida Atuarial Conforme Idade e Época de Ingresso em Hemodiálise*. Anais do XIV Congresso Brasileiro de Nefrologia, Florianópolis, 1988, p. 80 (Abstract).
4. BORGES, H.F. – Demografia da diálise e transplante renal no Paraná, 1986/1987: registros e interpretações preliminares. *J. Bras. Nefrol.*, **10**:68-74, 1988.
5. BRADLEY, J.R.; EVANS, D.B. & CALNE, R. – Long-term survival in hemodialysis patients. *Lancet*, **1**:295-296, 1987.
6. BROYER, M.; BRUNNER, F.P.; FASSBINDER, N. & DYKER, S.R. – Demography of dialysis and transplantation in Europe, 1984. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **1**:1, 1986.
7. BRUNNER, F.P. & SELWOOD, N.H. – Results of Renal Replacement Therapy in Europe, 1980 to 1987 – EDTA ERA. *Am. J. Kidney Dis.*, **15**:384-396, 1990.
8. EGGERS, P.W. – Mortality Rates Among Dialysis Patients in Medicare's End-Stage Renal Disease Program. *Am. J. Kidney Dis.*, **15**:414-421, 1990.
9. GORDAN, P.A.; MOCELIN, A.J.; MATNI, A.M.; OCHIRO, E.Y.; SAITO, S.K.; DELFINO, V.D.A. & SILVA, S.L. – Sobrevida em hemodiálise: análise de 11 anos em um único centro. *J. Bras. Nefrol.*, **11**(Supl.): junho, 1989.
10. HAIRE, H.M.; SHERRARD, D.J.; SCARDAPANE, D.; CURTIS, F.K. & BRUNZELL, J.D. – Smoking, hypertension and mortality in a maintenance dialysis population. *Cardiovasc. Med.*, **3**:1163-1167, 1978.
11. HUTCHINSON, T.A.; DUNCAN, T.C. & MACGIBBON, B. – Predicting survival in adults with end-stage renal disease: An age equivalence index. *Ann. Intern. Med.*, **96**:417-423, 1982.
12. LIMA, J.J.G.; FONSECA, J.A. & GODOY, A.D. – Fatores de risco em pacientes tratados por hemodiálise crônica. *J. Bras. Nefrol.*, **1**:1-8, 1988.
13. LOWRIE, E.G. & LEW, N. – Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am. J. Kidney Dis.*, **15**:458-482, 1990.
14. LUNDIN, A.P. & FRIEDMAN, E.A. – Is progressive atherosclerosis and cardiovascular death an inevitable sequence in patients on maintenance hemodialysis? In: Giordano, C. & Friedman, E.A. (eds.). *Uremia. Pathobiology of Patients Treated for 10 Years or More* Milan, Wichtig Editore, 1981, p. 246-250.
15. ODAKA, M. – Mortality in chronic dialysis patients in Japan. *Am. J. Kidney Dis.*, **15**:410-413, 1990.
16. ROCHA, P.P.R.; XEREZ, C.; LIBERATO, N.; LAZERAS, E.; SAMPAIO, J.C. & CRUZ, V.P. – Sobrevida em diálise: análise do desempenho de um Centro Satélite (6 anos). *J. Bras. Nefrol.*, **12**:40-44, 1990.
17. United States – Renal Data System, (USRDS) 1990 Annual Data Report. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, 1990. *Am. J. Kidney Dis.*, **16**(Suppl. 2):65-77, 1990.
18. WRIGHT, L.F. – Survival in patients with end-stage renal disease. *Am. J. Kidney Dis.*, **17**:25-28, 1991.

DOENÇA PÉPTICA NA UREMIA

Yvoty Alves dos Santos Sens
 Luiz Antonio Miorin
 Hélio Gomes Cardim Silva
 Ernani Geraldo Rolim
 Pedro Jabur



INTRODUÇÃO

Entende-se por **doença péptica** as manifestações resultantes das alterações da mucosa do tubo digestivo alto, conseqüentes à agressão do conteúdo ácido péptico produzido pela região fúndica do estômago.

A lesão péptica caracteriza-se anátomo-patologicamente pela presença de exulceração ou erosão do epitélio de revestimento, interessando a camada mucosa, sendo que a submucosa apresenta um infiltrado inflamatório mono e polimorfonuclear, com graus variados de edema e congestão vascular. O estágio mais avançado da lesão péptica é a úlcera péptica, que significa o desaparecimento ou a perda do padrão normal da mucosa, dando lugar à ulceração, que envolve pelo menos as camadas mucosa e submucosa, podendo, no entanto, comprometer a muscular e mesmo a serosa. A lesão ao envolver vasos mais calibrosos pode dar origem a úlcera hemorrágica.

MECANISMOS DE PRODUÇÃO DA LESÃO PÉPTICA

O controle normal da secreção de ácido e pepsina depende da interação de fatores hormonais endócrinos, especialmente da gastrina, do tônus dos nervos colinérgicos vagais e da ação da histamina sobre os receptores da célula parietal.

Em condições normais, o epitélio do estômago é praticamente impermeável ao ácido clorídri-

co produzido normal ou fisiologicamente. Somente a nível do antro gástrico ocorre a penetração parcial dos prótons H^+ , mecanismo este que serve de retroalimentação no controle da produção de gastrina pelas células G aí localizadas; assim, quanto menor o conteúdo ácido no antro, menos retrodifusão ocorre e há maior estímulo à produção de gastrina; por outro lado, quanto maior o conteúdo ácido no antro, ocorrerá maior retrodifusão e menor será a resposta da célula G no sentido de produzir gastrina. Já o duodeno, apesar de receber o conteúdo ácido proveniente do estômago, é tamponado pelo suco alcalino biliar e pancreático.

A impermeabilidade ao ácido deve-se a uma série de fatores, dentre os quais podemos destacar a camada de muco que reveste a mucosa gástrica e duodenal, composta por uma glicoproteína complexa, que impede a penetração dos íons H^+ , o bicarbonato produzido pelas células gástricas e pelo pâncreas, a manutenção de um fluxo sanguíneo normal pela mucosa, permitindo a normalidade metabólica e reprodutiva das células do epitélio gastroduodenal^{53, 57}. Mais recentemente, tem sido enfatizado o papel de fatores de crescimento na cicatrização e na reconstituição da mucosa gastroduodenal, especialmente o fator de crescimento epidérmico (FCE) e o fator alfa-transformador de crescimento (F-alfa-TC)⁴.

Em condições anormais, a impermeabilidade ao ácido pode deixar de existir, de tal forma que a penetração exagerada de prótons H^+ irá determinar que os mecanismos tampões intracelulares

não suportem o excesso destes íons e a consequência final é o desenvolvimento de um processo inflamatório desencadeado por esta retrodifusão de prótons, caracterizando a lesão péptica, conforme acima definida.

Pode-se assim concluir que toda e qualquer lesão péptica tem na retrodifusão do ácido e suas consequências a gênese de sua ocorrência.

Inúmeras são as condições que propiciam essa retrodifusão anormal, porém, didaticamente, podemos agrupá-las em duas categorias: aquelas decorrentes de um excesso da produção de ácido e as determinadas por uma diminuição na capacidade da mucosa de impedir a retrodifusão do ácido. Não raramente ambas as condições se imbricam, de tal forma que nem sempre um evento único pode ser responsabilizado pelo aparecimento da lesão péptica⁵. O quadro a seguir esquematiza genericamente as principais condições que facilitam a retrodifusão ácida (Quadro 21.1).

Quadro 21.1 – Principais causas que propiciam a retrodifusão de ácido pela mucosa gastroduodenal.

Fatores que aumentam a produção de ácido pelo estômago

Gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison)
Hiperplasia de células G do antro
Antro residual
Aumento da massa de células parietais do fundo
Helicobacter pylori

Fatores que aumentam a permeabilidade ao ácido

Refluxo de sal biliar para o estômago
Alteração físico-química da camada de muco
Consumo de inibidores da síntese de prostaglandinas
Helicobacter pylori

A lesão péptica pode ocorrer como doença isolada ou estar associada a outras doenças do próprio aparelho digestivo ou, ainda, estar associada a doenças extra-intestinais.

PARTICULARIDADES DA DOENÇA PÉPTICA NA UREMIA

Pacientes portadores de insuficiência renal crônica (IRC) freqüentemente apresentam alterações funcionais e estruturais do trato gastrointestinal alto que se manifestam desde simples sintomas de desconforto abdominal até quadros com sérias complicações que podem ser causa de morte.

Alguns sintomas aparecem precocemente como a anorexia, as náuseas e os vômitos. Em estágios mais avançados aparecem o hálito urêmico, os soluços refratários e as hemorragias oriundas de diversos pontos do trato digestivo. Com o advento da diálise e do transplante renal, raramente a uremia é causa direta da morte, porém as complicações gástricas continuam presen-

tes com alto índice de morbidade e mortalidade. Margolis e cols⁵³, estudando 85 pacientes com IRC, verificaram que 40% eram assintomáticos, 28% apresentavam náuseas e vômitos de grau leve a severo, 27% apresentavam queimação e 20% tinham dor epigástrica, sendo que vários apresentavam mais de um sintoma. A prevalência de hemorragia gastrointestinal em pacientes urêmicos em diálise não é bem conhecida, embora tenha sido descrito que 1/6 destes pacientes em um período de 1 a 2 anos apresentam sangramento. A mortalidade por hemorragia gastrointestinal é alta, variando de 42 a 71%^{6, 24, 27}.

Na maioria dos doentes com uremia avançada são encontradas anormalidades histológicas da mucosa gástrica, sendo que alterações mais leves incluem edema e congestão. Estudos endoscópicos têm demonstrado em pacientes urêmicos esofagite, gastrite, duodenite e úlcera péptica^{2, 25, 58}. Em uma série de 114 pacientes com IRC em diálise, a endoscopia mostrou em 51% eritema, petéquias, teleangiectasias, erosões e somente 2% apresentavam úlcera péptica, freqüentemente múltipla e, às vezes, associada a sangramento⁵⁸.

MECANISMOS DE LESÃO PÉPTICA NA UREMIA

A gênese das alterações gastroduodenais na uremia é multifatorial e não totalmente compreendida.

Entre os fatores predisponentes estão o aumento da concentração sérica de gastrina, glucagon, colecistoquinina e do polipeptídeo gástrico inibitório, já que o rim é um importante local de inativação e excreção destes hormônios^{8, 19, 22, 28, 30, 41, 49}.

Na maioria dos urêmicos, a gastrinemia apresenta-se elevada, mas há uma parcela de doentes em que seus níveis são baixos. Não existe uma correlação perfeita entre níveis de gastrina e função renal.

Encontrou-se em urêmicos aumento da densidade das células G do antro gástrico que poderia significar aumento da síntese de gastrina, mas aquela não variou entre pacientes com gastrina alta ou baixa^{1, 8}. Tanto nos grupos com alto e baixo nível de gastrinemia, pode coexistir atrofia da mucosa gástrica, indicando que outros mecanismos, além dos já citados, podem ser responsáveis pelos níveis de gastrinemia na insuficiência renal.

Tem-se demonstrado grandes variações quanto à acidez gástrica em urêmicos, desde acloridria até hipercloridria^{21, 26, 40}. De forma geral, a maioria dos estudos mostra uma relação inversa entre os níveis de acidez gástrica e gastrina: acidez gástrica elevada com baixos níveis de gastrina e baixa acidez gástrica correlacionou-se com hipergastrinemia, sugerindo que os níveis elevados de gastrina sérica podem ser resposta à

hipocloridria^{19, 26, 54}. Essas correlações permanecem inalteradas com a diálise. Urêmicos com doença péptica apresentam geralmente produção ácida máxima e gastrina sérica baixa¹. Assim, os níveis de gastrinemia relacionam-se com o grau de insuficiência renal, com o número de células G e com a secreção basal gástrica de ácido. Quanto ao polipeptídeo gástrico inibitório, seu aumento pode suprimir o efeito dos níveis elevados de gastrina⁴⁹.

A alta incidência de refluxo biliar nos urêmicos pode ser uma conseqüência indireta dos altos níveis de gastrina^{41, 50}. A gastrina afeta o esfíncter pilórico, e níveis elevados deste hormônio inibem sua contração, podendo causar incompetência pilórica e refluxo biliar¹⁵, que, quando ocorre em quantidade suficiente, pode determinar alterações físico-químicas do muco gástrico graças a sua ação detergente sobre este, de tal forma a facilitar a retrodifusão de prótons, mesmo quando a produção deste seja normal ou abaixo do normal.

Outro fator que ocorre na uremia e pode contribuir para lesão é a diminuição da secreção basal de bicarbonato pelo pâncreas³.

O uso de drogas ulcerogênicas que atuam diminuindo a síntese de prostaglandina a nível de estômago pode constituir-se em evento predisponente a lesão da mucosa gástrica. A prostaglandina é nitidamente um fator de citoproteção por ser mediador endógeno da produção de muco e da regulação do fluxo sanguíneo da mucosa gástrica, protegendo-a da ação de fatores deletérios como o próprio ácido clorídrico, drogas, álcool⁴⁵.

Hipersecreção gástrica também pode ser estimulada pelo trauma psicológico da doença e da diálise, pelo aumento do mecanismo de retrodifusão do hidrogênio causado por altos níveis de uréia⁵² ou pela hipercalemia associada com hiperparatireoidismo secundário.

No pós-transplante renal, a hipercalemia pode estimular a hipersecreção de gastrina e, na presença de úlcera péptica, ocorrer hemorragia gastroduodenal^{47, 48}.

HELICOBACTER PYLORI

O *Helicobacter pylori*, uma bactéria gram-negativa, tem sido responsabilizada como o principal fator causal de doença péptica no homem, cuja associação foi demonstrada em diferentes populações: na Austrália 96%³⁶, na Itália 65%¹⁴ e no Brasil 83%¹⁰.

A via de transmissão da infecção é provavelmente a contaminação orofecal e a água⁵⁵.

O *H. pylori* sobrevive no estômago, em pH ácido provavelmente devido à nuvem protetora

de amônia produzida pela bactéria, graças a sua grande capacidade de elaborar a enzima urease. A adição de uréia em meio ácido favoreceria a multiplicação do *H. pylori*, e não altera o crescimento de outras bactérias^{29, 34}.

A bactéria aderida à membrana celular do epitélio gástrico elimina seus produtos metabólicos e toxinas, incluindo a urease, catalase e lipase. A urease degrada a uréia do conteúdo gástrico em amônia, aumentando o pH do antro e interferindo no mecanismo negativo de retrodifusão que o ácido luminal exerce sobre as células G do antro, resultando em hipergastrinemia^{31, 43}. Foram observados diferentes perfis secretórios na infecção pelo *H. pylori* em que a hipersecreção gástrica ácida não é característica constante⁴². Muitos portadores respondem com maior quantidade de liberação de gastrina após as refeições e, quando apresentam úlcera, produzem mais ácido que o normal³¹.

É provável que a presença da bactéria determine mudança física no muco gástrico, diminuindo a sua hidrofobicidade, reduzindo a sua viscosidade e aumentando a permeabilidade ao ácido^{46, 52}.

No duodeno, o microrganismo é sempre identificado em áreas de epitélio gástrico ectópico associado com a mucosa duodenal inflamada, não havendo evidência do *H. pylori* em mucosa duodenal histologicamente normal^{9, 12, 13, 20}.

HELICOBACTER PYLORI NA UREMIA

O papel do *Helicobacter pylori* nas alterações digestivas altas na uremia é pouco conhecido. Pacientes com IRC apresentam maiores concentrações de uréia no estômago, que degradada em amônia, alcaliniza o meio gástrico e eleva a gastrinemia, que associada ao aumento da liberação antral de gastrina pelo *H. pylori* seriam fatores somatóticos para maior incidência de lesões gastroduodenais.

Procuramos avaliar em urêmicos a incidência de *H. pylori*, as manifestações clínicas, endoscópicas e histológicas gastroduodenais. Foram estudados 39 pacientes (20 do sexo feminino e 19 do sexo masculino), com idade variando de 13 a 85 anos (média de 39 ± 20) e com IRC terminal de etiologia variada, em tratamento dialítico há pelo menos 6 meses. Analisamos os aspectos endoscópicos gastroduodenais e o estudo histopatológico foi realizado por biópsia do antro gástrico, com pesquisa do *Helicobacter pylori*.

Verificamos que 56% (22/39) dos pacientes apresentam dor epigástrica, 44% (17/39) regurgitação, 36% (14/39) náuseas, 31% (12/39) queixavam-se de azida, vômitos, empachamento, 13% (5/39) sialorréia e 28% (11/39) eram assintomáticos.

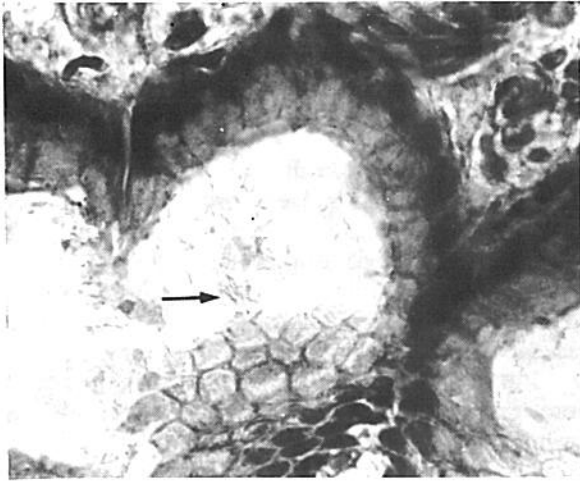


Figura 21.1 – Presença de numerosas bactérias, com características de *H. pylori* (HE – 1.000 X).

O exame endoscópico mostrou que 90% (35/39) apresentavam alterações que se caracterizam por: gastrite em 85% (33/39) e duodenite em 59% (23/39). Úlcera péptica foi encontrada em 3 pacientes (8%). Na ocasião do exame endoscópico, 4 pacientes (10%) apresentavam sangramento, não manifestado clinicamente.

O exame anátomo-patológico mostrou em 72% (28/39) dos pacientes gastrite crônica.

A presença de *H. pylori* foi demonstrada pelo exame histológico em 59% (23/39) dos pacientes (Figs. 21.1 e 21.2). O teste da urease, em nosso material, foi positivo em 36% (14/39). Nos portadores de *H. pylori* pelo exame histológico, o teste da urease foi positivo em 61% (14/23).

As **manifestações clínicas** em nossos doentes tiveram incidência maior que aquelas apresentadas por Margolis e cols.³³, sendo que vários apresentavam mais de um sintoma.

Estudos para medir o esvaziamento gástrico em urêmicos, na tentativa de explicar as náuseas, vômitos e empachamento têm mostrado resulta-

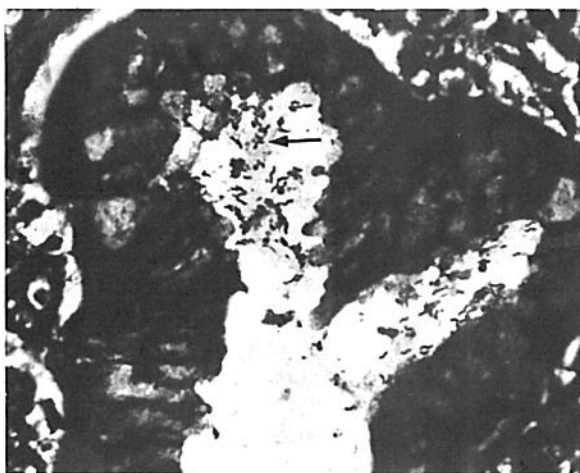


Figura 21.2 – Mesmo corte, com destaque das bactérias, às vezes, penetrando o epitélio (“Half-Gram” – 1.000 X).

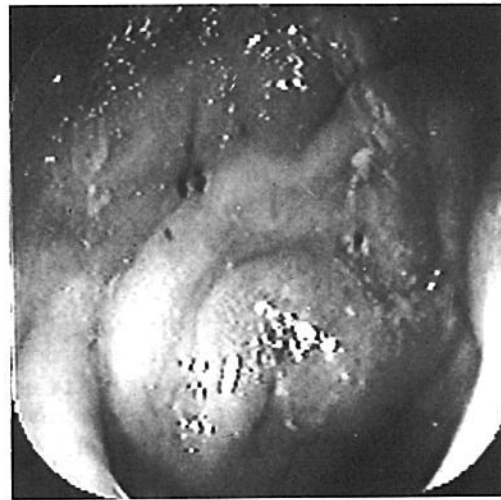


Figura 21.3 – Exame endoscópico – duodenite hemorrágica.

dos conflitantes. Pacientes em diálise, sintomáticos ou não, apresentam tempo normal de esvaziamento gástrico para alimentos sólidos ou líquidos, conforme estudos feitos com substâncias marcadas^{17, 32, 51, 59}. Verificou-se em pacientes submetidos a diálise peritoneal ambulatorial contínua, que o esvaziamento gástrico era comprometido quando o abdome se encontrava cheio do líquido de diálise, normalizando após a drenagem do mesmo^{7, 51}.

O **exame endoscópico** mostrou 90% de alterações gastroduodenais, incidência que é mais elevada que a descrita na literatura (25 a 75%)^{2, 37, 38, 39} (Figs. 21.3 e 21.4). A alteração mais freqüente foi gastroduodenite. Úlcera péptica foi encontrada em 3 casos (8%), incidência igual à da população geral, que é de 5% a 10%.

A **lesão histológica** mais freqüente foi gastrite crônica, tendo havido pouca correlação entre os aspectos endoscópicos e histológicos. A literatura mostra que pacientes urêmicos hemodialisados, mesmo sem manifestações clínicas, apresen-

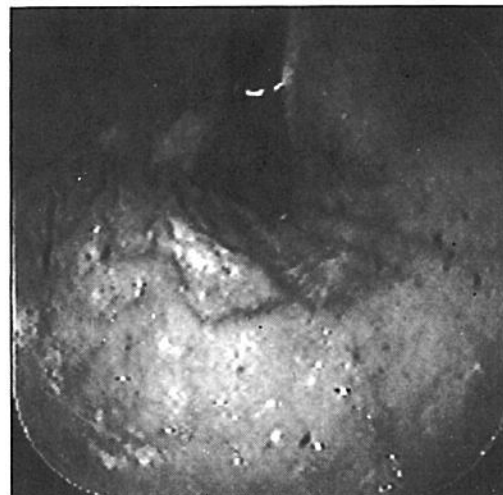


Figura 21.4 – Exame endoscópico – gastrite hemorrágica.

tam incidência maior que a população geral de alterações gastroduodenais, quando analisados por estudos endoscópicos e histológicos nos quais a biópsia mostrou gastrite em 54 a 66%, sendo 15 a 18% na forma atrófica¹⁶. Em nossa casuística, o estudo anátomo-patológico revelou 74% de gastrite crônica. Encontramos 1 caso de gastrite atrófica e metaplasia intestinal (Tabela 21.1).

A incidência de *H. pylori* (59%) foi menor que a presença de gastrite diagnosticada pela endoscopia (85%), ou mesmo pelo exame histológico, sugerindo que outros fatores estão envolvidos na gênese das alterações gastroduodenais na uremia. Três pacientes apresentavam úlcera péptica, sendo que dois deles eram portadores do *H. pylori*. Dois pacientes apresentaram *H. pylori* com endoscopia considerada normal, sendo que um deles apresentava alterações histológicas de gastrite. A incidência de lesões anátomo-patológicas foi superior nos portadores da bactéria (87%) em relação aos não portadores (63%) (Tabela 21.2).

A análise dos nossos dados mostra que, apesar da alta incidência de alterações gastroduodenais caracterizadas predominantemente como gastrite crônica, ou urêmicos não apresentam maior incidência de *H. pylori* que a população geral. Assim, parece não terem ocorrido fatores favoráveis à implantação do *H. pylori* na uremia. Outra explicação seria que antibióticos prescritos anteriormente, para outras doenças, teriam influenciado o resultado final.

TRATAMENTO E PROFILAXIA

Os sintomas da doença péptica do urêmico são de difícil tratamento, sendo que em muitos casos há influência do estado emocional. São úteis o carbonato de cálcio e, às vezes, pequenas doses de bicarbonato de sódio quando o doente não apresenta hipervolemia importante. O hidróxido

Tabela 21.1 – Porcentagem de alterações endoscópicas, lesão histológica (biópsia de antro) e detecção do *Helicobacter pylori*, em 39 pacientes com insuficiência renal crônica.

	Diagnóstico	%	Nº
Endoscopia gastroduodenal	Gastrite	85	33/39
	Duodenite	59	23/39
	Úlcera péptica	8	3/39
	Normal	5	2/39
Biópsia de antro gástrico	Gastrite crônica	74	29/39
	Normal	23	9/39
	Gastrite atrófica com metaplasia intestinal	3	1/39
	Detecção do <i>H. pylori</i> (exame histológico)	Positivo	59

Tabela 21.2 – Incidência de lesão histológica gástrica (biópsia de antro gástrico) em pacientes com insuficiência renal crônica, portadores e não-portadores de *Helicobacter pylori*.

Biópsia de antro gástrico com lesão histológica	
Portadores de <i>H. pylori</i>	87% (20/23)
Não portadores de <i>H. pylori</i>	63% (10/16)

H. pylori detectado no exame histológico de biópsia da mucosa gástrica.

de alumínio tem o inconveniente de agravar a intoxicação por aquele cátion no paciente em hemodiálise. Os bloqueadores do receptor H2 de histamina, o inibidor de bomba de próton (omeprazol), a cisaprida e similares podem ser úteis no alívio de alguns sintomas e algumas alterações endoscópicas. A dieta fracionada melhora alguns dos sintomas como o empachamento.

Na presença da úlcera péptica com história de sangramento, tem sido preconizada a cirurgia eletiva, principalmente antes de se realizar o transplante renal, pois é grande a possibilidade de recidiva da hemorragia digestiva^{6, 27}.

Trabalhos recentes em pacientes não urêmicos com úlcera duodenal crônica recorrente mostram que quando o *H. pylori* é erradicado o índice de recidiva é muito baixo, e, embora possa haver recidiva de 25% após um ano, sugerem que o *H. pylori* seria o principal determinante da recorrência da úlcera duodenal^{18, 20, 35, 41}. Assim, o tratamento do *H. pylori* poderia ser alternativa ao tratamento cirúrgico. No paciente urêmico, são necessários futuros estudos.

Na presença do *H. pylori* o esquema por nós adotado consistiu de subcitato de bismuto coloidal (120mg, 2 vezes ao dia), amoxicilina (500mg 3 vezes ao dia) e metronidazol (250mg 3 vezes ao dia) por 2 semanas. O uso de subcitato de bismuto na dose de 480mg por dia por 1 mês, como geralmente preconizado, no urêmico pode levar a níveis elevados de bismuto no plasma^{11, 23, 50}. Como alternativa pode se usar amoxicilina (2g por dia) associada ao omeprazol (20mg ao dia).

O estudo endoscópico foi realizado pelo Dr. Tadayoshi Akiba, o histopatológico pelo Dr. Giulio Cesare Santo e o microbiológico pela Dra. Licia Mimica, da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALA-KAILA, K.; KEKKI, M.; PARONEN, I. & PAAKKALA, T. – Serum gastrin in chronic renal failure: its relation to acid secretion, G-cell density, and upper gastrointestinal findings. *Scand. J. Gastroenterol.*, **24**:939-948, 1989.
- ANDRIULLI, A.; MALFI, B.; RECCHIA, S.; PONTI, V.; TRIOLO, G. & SEGOLONI, G. – Patients with chronic renal failure are not at a risk of developing chronic peptic ulcers. *Clin. Nephrol.*, **23**:245-248, 1985.
- AVRAM, M.M. – High prevalence of pancreatic disease in chronic renal failure. *Nephron*, **18**:68-71, 1977.

4. BEAUCHAMP, R.D.; BARNARD J.A.; McCUTCHEN, C.M.; CHERNER, J.A. & COFFEY R.J. – Localization of transforming growth factor alpha and its receptor in gastric mucosal cells. Implications for a regulatory role in acid secretion and mucosal renewal. *J. Clin. Invest.*, **84**:1017-1023, 1989.
5. BOYD, E.J.S. & WORMSLEY, K.G. – Etiologia e patogenia da úlcera péptica. In: Berk, J.E. (ed.). *Bockus Gastroenterologia*. 4ª ed., São Paulo, Santos, 1991, vol. 1, p. 415-473.
6. BRANICKI, F.J.; BOEY, J.; FOK, P.J.; PRITCHETT, C.J.; FAN, S.T.; LAI, E.C.S.; MOK, F.P.T.; WONG, W.S.; LAM, S.K.; HUI, W.M.; NG, M.M.T.; LOK, A.S.F.; LAM, D.K.H.; TSE, M.C.K.; TANG, A.P.K. & WONG, J. – Bleeding duodenal ulcer. A prospective evaluation of risk factors for rebleeding and death. *Ann. Surg.*, **211**:411-418, 1990.
7. BROWN-CARTWRIGHT, D.; SMITH, H.J. & FELDMAN M. – Gastric emptying of an indigestible solid in patients with end-stage renal disease on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Gastroenterology*, **95**:49-51, 1988.
8. CARLEI, F.; CARUSO, U.; LEZOCHE, E.; RUSCITTO, G.; LACKIE, P.; CASCIANI, U.; SPERANZA, V. & POLAK, J.M. – Hyperplasia of antral G cells in uraemic patients. *Digestion*, **29**:26-30, 1984.
9. CHAMBERLAIN, C.E. & PEURA, D.A. – *Campylobacter (Helicobacter) pylori*, is peptic disease a bacterial infection? *Arch. Intern. Med.*, **150**:951-955, 1990.
10. COELHO, L.G.V.; DAS, S.S.; KARIN, Q.N.; WALKER, M.M.; QUEIROZ, D.M.M.; MENDES, E.N.; LIMA Jr., G.G.; OLIVEIRA, C.A.; BARON, J.H. & CASTRO, L.P. – *Campylobacter pylori* in the upper gastrointestinal tract: a brazilian study. *Arq. Gastroenterol.*, **24**(1):5-9, 1987.
11. CONZ, P.; FERIANI, M.; MILAN, M.; BERNARDINI, D.; CREPALDI, C. & La GRECA G. – *Campylobacter pylori* infection in uremic dialyzed patients. Eradication of the infection by colloidal bismuth subcitrate. *Nephron*, **55**:442-443, 1990.
12. CRAANEN, M.E.; BLOK, P.; DEKKER, W.; FERWERDA, J. & TYTGAT, G.N.J. – Subtypes of intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori*. *Gut*, **33**:597-600, 1992.
13. CRIVELLI, O.; PERA, A.; LOMBARDO, L.; VERNERO, S.; VARETTO, H.; FRUTTERO, B.; GIORCELLI, G.; BABANDO, G. & VERME, G. – Antral G- and D-cell counts in chronic renal failure. *Scand. J. Gastroenterol.*, **14**:327-331, 1979.
14. Del PIANO, M.; OCCHIPINTI, P. & cols. – *The prevalence of Helicobacter pylori in upper G-I Tract Diseases in North Western Italian Population*. Congress International of Gastroenterology XIII, Sydney, 1990.
15. El GHONAIMY, E.; BARSOUM, R.; SOLIMAN, M.; El FIKKY, A.; RASHWAN, S.; El ROUBY, O.; HADDAD, S.; El KHASHAB, O.; ABOU ZEID, M.; HASSABALLAH, N. & HASSABALLA, A. – Serum gastrin in chronic renal failure. Morphological and physiological correlations. *Nephron*, **39**:86-94, 1985.
16. FISCHER, R.S.; LIPSHUTZ W. & COHEN, S. – The hormonal regulation of pyloric sphincter function. *J. Clin. Invest.*, **52**:1289-1296, 1973.
17. FRANZIN, G.; MUSOLA, R. & MENCARELLI, R. – Morphological changes of the gastroduodenal mucosa in regular dialysis uraemic patients. *Histopathology*, **6**:429-437, 1982.
18. FREEMAN, J.G.; COBDEN, I.; HEATON, A. & KEIR, M. – Gastric emptying in chronic renal failure (Letter). *Br. Med. J.*, **291**:1048, 1985.
19. GEORGE, L.L.; BORODY, T.J.; ANDREWS, P.; DEVINE, M.; MOORE-JONES, D.; WALTON, M. & BRANDL, S. – Cure of duodenal ulcer after eradication of *Helicobacter pylori*. *Med. J. Aust.*, **153**:145-149, 1990.
20. GOODWIN, C.S. – Duodenal ulcer, *Campylobacter pylori*, and the "leaking roof" concept. *Lancet*, **2**:1467-1469, 1988.
21. GORDON, E.M.; JOHNSON, A.G. & WILLIAMS, G. – Gastric assessment of prospective renal-transplant patients. *Lancet*, **1**:226-229, 1972.
22. HÄLLGREN, R.; KARLSSON, F.A. & LUNDQVIST, G. – Serum level of immunoreactive gastrin: influence of kidney function. *Gut*, **19**:207-213, 1978.
23. JOBSON, R.C.; WEIL, J.; BELL, G.D. & WILLIAMS, P.F. – *Helicobacter pylori* infection in uraemic patients. *Nephron*, **58**:376, 1991.
24. KANG, J.Y. – The gastrointestinal tract in uremia. *Dig. Dis. Sci.*, **38**:257-268, 1993.
25. KANG, J.Y.; WEE, A.; CHOONG, H.L. & WU, A.Y.T. – Erosive prepyloric changes in patients with end-stage renal failure undergoing maintenance dialysis treatment. *Scand. J. Gastroenterol.*, **25**:746-750, 1990.
26. KANG, J.Y.; WU, A.Y.T.; SUTHERLAND, I.H. & VATHSALA, A. – Prevalence of peptic ulcer in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Dig. Dis. Sci.*, **33**:774-778, 1988.
27. KIM, U.; DREILING, D.A.; KARK, A.E. & RUDICK, J. – Factors influencing mortality in surgical treatment for massive gastroduodenal haemorrhage. *Am. J. Gastroenterol.*, **66**:24-35, 1974.
28. KORMAN, M.G.; LAYER, M.C. & HANSKY, J. – Hypergastrinemia in chronic renal failure. *Br. Med. J.*, **1**:209-210, 1972.
29. LAMBERT, J.R.; HANSKY, J.; EAVES, E.R.; KORMAN, M.G.; PINKARD, K. & MEDLEY, G. – *Campylobacter* like organisms (CLO) in human stomach. *Gastroenterology*, **88**:1463, 1985 (Abstracts).
30. LAZARUS J.M. & HAKIM R.M. – Medical aspects of hemodialysis. In: Brenner, B.M. & Rector Jr., F.C. *The Kidney*. 4th ed., Philadelphia, Saunders, 1991, vol. 2, p. 2223-2298.
31. LEVI, S.; BEARDSHALL, K.; HADDAD, G.; PLAYFORD, R.; GHOSH, P. & CALAM, J. – *Campylobacter pylori* and duodenal ulcers, the gastrin link. *Lancet*, **1**:1167-1168, 1989.
32. MacNAMEE, P.T.; MOORE, G.W.; McGEOWN, M.G.; DOHERTY, C.C. & COLLINS, B.J. – Gastric emptying in chronic renal failure. *Br. Med. J. (Clin. Res.)*, **291**:310-331, 1985.
33. MARGOLIS, D.M.; SAYLOR, J.L.; GEISSE, G.; DeSCHRYER-KECKSKEMETI, K.; HATER, H.R. & ZUCKERMAN, G.R. – Upper gastrointestinal disease in chronic renal failure: a prospective evaluation. *Arch. Intern. Med.*, **138**:1214-1217, 1978.
34. MARSHALL, B.J.; BARRETT, L.J.; PRAKASH, C.; McCALLUM, R.W. & GUERRANT, R.L. – Urea protects *Helicobacter (Campylobacter) pylori* from the bactericidal effect of acid. *Gastroenterology*, **99**:697-702, 1990.
35. MARSHALL, B.J. & WARREN, J.R. – Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*, **1**:1311-1314, 1984.
36. MARSHAL, B.J.; GOODWIN, C.S.; WARREN, J.R.; MURRAY, R.; BLINCOW, E.D.; BLACKBOURN, S.J.; PHILLIPS, M.; WATERS, T.E. & SANDERSON, C.R. – Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet*, **2**:1437-1441, 1988.
37. MILITO, G.; TACCONE-GALLUCCI, M.; BRANCALEONE, C.; NARDI, F.; FILINGERI, V.; CESCO, D. & CASCIANI, C.U. – Assessment of upper gastrointestinal tract in hemodialysis patients awaiting renal transplantation. *Am. J. Gastroenterol.*, **78**:328-331, 1983.
38. MILITO, G.; TACCONE-GALLUCCI, M.; BRANCALEONE, C.; NARDI, F.; CESCO, D.; BOFFO, V. & CASCIANI, C.U. – The gastrointestinal tract in uremic patients on long-term hemodialysis. *Kidney Int.*, **28**(Suppl. 17):S.157-S.160, 1985.
39. MUSOLA, R.; FRANZIN, G.; MORA, R. & MANFRINI, C. – Prevalence of gastrointestinal lesions in uremic patients undergoing dialysis and after renal transplantation. *Gastrointest. Endosc.*, **30**:343-346, 1984.
40. MUTO, S.; MURAYAMA, N.; ASANO, Y.; HOSODA, S. & MIYATA, M. – Hypergastrinemia and achlorhydria in chronic renal failure. *Nephron*, **40**:143-148, 1985.
41. OWYANG, C.; MILLER, L.J.; DiMAGNO, E.P.; BRENNAN Jr., L.A. & GO, V.L.M. – Gastrointestinal hormone profile in renal insufficiency. *Mayo Clin. Proc.*, **54**:769-773, 1979.
42. PENTEADO, J.F.; PERRI, L.G.; DIVAN, V.P. & LEITE, N.V. – *Helicobacter pylori*. Realidades, mitos e falácias, *JBM*, **62**:50-76, 1992.
43. PETERSON, W.L. – *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *N. Engl. J. Med.*, **324**:1043-1048, 1991.
44. RAUWS, E.A.J. & TYTGAT, G.N. – Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet*, **335**:1233-1235, 1990.
45. ROBERT, A. – Cytoprotection by prostaglandins. *Gastroenterology*, **77**:761-767, 1979.

46. SAROSDY, M.; SAYLOR, R.; DITTMAN, W.; CRUZ Jr., A.B.; GASKILL III, H.V. & BANOWSKY, L.H. – Upper gastrointestinal bleeding following renal transplantation. *Urology*, **26**:347-350, 1985.
47. SAROSIEK, J.; SLOMIANY, A. & SLOMIANY, B.L. – Evidence for weakening for gastric mucus integrity by *Campylobacter pylori*. *Scand. J. Gastroenterol.*, **23**:585-590, 1988.
48. SAYLOR, R.P.; SAROSDY, M.F.; WRIGHT, L.F. & BANOWSKY, L.H. – Hypercalcemia-induced upper gastrointestinal bleeding after renal transplantation. *Urology*, **24**:337-339, 1984.
49. SIRINEK, K.R.; O'DORISIO, T.M.; GASKILL, H.V. & LEVINE, B.A. – Chronic renal failure: effect of hemodialysis on gastrointestinal hormones. *Am. J. Surg.*, **148**:732-735, 1984.
50. SLIKKERVEER, A. & DeWOLFF, F.A. – Pharmacokinetics and toxicity of bismuth compounds. *Med. Toxicol. Adverse Drug Exp.*, **4**:303-323, 1989.
51. SOFFER, E.E.; GEVA, B.; HELMAN, C.; AVNI, Y. & BARMEIR, S. – Gastric emptying in chronic renal failure patients on haemodialysis. *J. Clin. Gastroenterol.*, **9**:651-653, 1987.
52. SPYCHAL, R.T.; GOGGIN, P.M.; MARRERO, J.M.; SAVERYMUTTU, S.H.; YU, C.W.; CORBISHLEY, C.M.; MAXWELL, J.D. & NORTHFIELD, T.C. – Surface hydrophobicity of gastric mucosa in peptic ulcer disease. Relationship to gastritis and *Campylobacter pylori* infection. *Gastroenterology*, **98**:1250-1254, 1990.
53. SZABO, S. & VATTAY, P. – Experimental gastric and duodenal ulcers. Advances in pathogenesis. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, **19**:67-85, 1990.
54. TAYLOR, I.L.; SELLS, R.A.; McCONNELL, R.B. & DOCKRAY, G.J. – Serum gastrin in patients with chronic renal failure. *Gut*, **21**:1062-1067, 1980.
55. The Gastrointestinal Physiology Working Group of the Cayetano Heredia and the Johns Hopkins University – Ecology of *Helicobacter pylori* in Peru: infection rates in coastal, high altitude, and jungle communities. *Gut*, **33**:604-605, 1992.
56. VENTKATESWARAN, P.S.; JEFFERS, A. & HOCKEN, A.G. – Gastric acid secretion in chronic renal failure. *Br. Med. J.*, **4**:22-23, 1972.
57. WALLACE, J.L. – Mucosal defence. News avenues for treatment of ulcer disease? *Gastroenterol. Clin. North Am.*, **19**:87-100, 1990.
58. WEE, A.; KANG, J.Y.; HO, M.S.; CHOONG, H.L.; WU, A.Y.T. & SUTHERLAND, I.H. – Gastroduodenal mucosa in uraemia: endoscopic and histological correlation and the prevalence of helicobacter-like organisms. *Gut*, **31**:1093-1096, 1990.
59. WRIGHT, R.A.; CLEMENTE, R. & WATHEN, R. – Gastric emptying in patients with chronic renal failure receiving hemodialysis. *Arch. Intern. Med.*, **144**:495-496, 1984.

PARTICIPAÇÃO DA INGESTÃO PROTÉICA NA PROGRESSÃO DA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

Rachel Bregman



INTRODUÇÃO

Até os anos 70, a restrição de ingestão de proteína só era utilizada em pacientes portadores de insuficiência renal crônica (IRC), para diminuir a sintomatologia decorrente do estado urêmico. A partir dos anos 70, os pesquisadores voltaram a avaliar o papel da dieta restrita em proteína (DHIPPO), examinando a possibilidade de esta interferir na progressão da IRC. Os resultados preliminares mostraram-se promissores, entretanto o seu benefício em retardar IRC de qualquer etiologia ainda não está totalmente estabelecido.

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL

A eficiência de qualquer manobra em alterar a progressão da doença renal é avaliada através de medidas da filtração glomerular (FG). A utilização da depuração da creatinina, embora muito útil para avaliações rotineiras, apresenta uma série de inconvenientes quando necessitamos de uma análise mais rigorosa⁵. Acreditava-se que a queda da FG era constante para cada indivíduo quando avaliada através do inverso da creatinina plasmática, e por isso este foi considerado um bom parâmetro para avaliação da evolução da IRC²². Paralelamente, analisando-se os dados disponíveis na literatura, não parece ocorrer retardo espontâneo da progressão²⁴. Entretanto, a creatinina sérica pode cair agudamente com uma dieta restrita em proteína, em consequência da diminuição da ingestão de creatinina e de creatina provenientes da carne. Ocorrendo perda de massa muscular, a

creatinina cai mais vagarosamente independentemente de alterações da FG. Outro fator limitante quanto à correlação da creatinina sérica e a FG é o fato de que em estágios mais avançados da IRC ocorre aumento da sua depuração extra-renal. Esta eliminação gastrointestinal da creatinina tem uma constância que não é conhecida no curso da IRC, e não se sabe se apresenta uma correlação linear com a queda da FG²⁵. Para que a função glomerular seja medida de forma adequada, devem ser usadas substâncias que refletem exatamente a depuração da inulina, quais sejam, iotlamato, ácido tetraacético etilenodiamina (EDTA) e ácido pentacético dietilenotriamina (DTPA). Apesar de algumas limitações para avaliação da progressão, especialmente quanto ao método que avalia a função glomerular quando se varia a ingestão protéica, os métodos radioativos têm sido os mais indicados²³.

Mesmo com um método fidedigno para avaliação da função glomerular, a resposta da progressão da IRC à DHIPPO é de difícil mensuração. A evolução da IRC apresenta grande variação de paciente para paciente, assim, quando vários indivíduos são analisados juntos, o resultado da média pode não espelhar a progressão de cada indivíduo. Em segundo lugar, o tempo de avaliação tem que considerar o ritmo de queda da FG de cada indivíduo, e esta deve apresentar uma evolução rápida o suficiente para que seja detectada alteração da função glomerular no período de tempo referente ao estudo^{24, 25}. Outro fator a ser considerado é o número de medidas da FG que devem ser realizadas. Mitch & Walser²³ concluíram que 4 medidas da FG são suficientes para que se possa avaliar

a progressão da doença renal e que estudos baseados em duas medidas (inicial e final) não podem ser utilizados para este fim.

HEMODYNÂMICA GLOMERULAR

A DHIPO é capaz de reverter as alterações hemodinâmicas dos néfrons remanescentes, consideradas mediadoras da glomeruloesclerose, e passou a ser preconizada como possível manobra para que se retarde a evolução da IRC. Em modelos experimentais de diversas etiologias de IRC, a redução da ingestão protéica se mostrou eficaz em proteger o rim da evolução da IRC^{7, 12}.

NOVOS MECANISMOS PROPOSTOS PARA A DIETA HIPOPROTEÍCA

Sabe-se atualmente que vários fatores de crescimento atuam no mesângio dos néfrons remanescentes. Estes fatores alteram o ritmo de produção da matriz mesangial, levando a uma expansão da mesma, que seria uma etapa prévia à glomeruloesclerose. Estudos experimentais têm sugerido que quando se utiliza a DHIPO ocorre diminuição da concentração de fatores de crescimento, quando comparados com uso de dietas normo ou hiperprotéicas. Sugere-se assim que, além de atuar nas alterações da hemodinâmica glomerular, a restrição protéica poderia também interferir no passo seguinte da progressão, que seria de atuar nos mecanismos que controlam a produção de matriz extracelular^{11, 32}.

Ingestão de fosfato

A participação do fosfato na progressão da IRC tem sido sugerida por alguns, entretanto este aspecto ainda é polêmico e a maioria dos dados disponíveis não aponta o fosfato como fator determinante da progressão da IRC. Alguns estudos nos quais a DHIPO não foi acompanhada de restrição de fosfato mostram que mesmo assim esta foi benéfica. Outros mostram o contrário. Assim, os dados parecem sugerir que ambas as dietas são benéficas e seus papéis não são interligados. O mecanismo pelo qual o fosfato seria capaz de retardar a progressão não é conhecido, entretanto, sabe-se que a diminuição do fosfato está associada à redução de FG (o que poderia reverter a hiperfiltração dos néfrons remanescentes, entretanto este mecanismo não foi demonstrado). A supressão dos depósitos de fosfato de cálcio dentro do rim, mostrados apenas por alguns autores, também poderia ser um mecanismo de preservação da função renal^{3, 13}.

Restrição protéica

Estudos iniciais sugeriam que se provendo o mínimo de proteína necessária diariamente (0,6g/kg/dia), com ou sem restrição de fósforo, ocorria retardo na progressão da IRC^{9, 21, 25, 28, 29, 31}. Entretanto, os dados obtidos com os primeiros trabalhos mostravam que algumas variáveis deveriam ser melhor analisadas^{15, 20, 36, 37}. Por exemplo, indivíduos com pequena redução da FG não deveriam ser avaliados quanto a uma resposta terapêutica junto com aqueles que apresentassem uma redução de mais de 60% da função renal. A análise da resposta à DHIPO em pacientes com IRC se levar em conta as doenças de base pode sugerir uma melhora da progressão, entretanto, com os indivíduos separados de acordo com suas doenças primárias, observa-se que alguns se beneficiam mais do que outros e alguns não alteram o ritmo de queda da FG^{27, 28, 30, 40, 41}. Outro dado a ser considerado é o nível pressórico dos pacientes estudados, uma vez que esta variável interfere na progressão da IRC². O uso de drogas hipotensoras também pode interferir na progressão da IRC independentemente do controle da pressão arterial sistêmica, como é o caso dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina³³. Esses dados sugeriam ser necessária a utilização de critérios mais rígidos para avaliar a DHIPO na progressão da IRC. Dos estudos mais recentes, os de Rosman e cols.^{29, 31} foram os que melhor preencheram os critérios reconhecidos atualmente como mínimos para que esta avaliação seja feita. Nestes, os dados sugerem efeito benéfico da DHIPO após 2 anos de observação. Após 3 ou mais anos, os pacientes também se beneficiavam com a dieta restrita em proteína, entretanto, a análise dos subgrupos estudados levaram a outras observações. Por exemplo, a função renal avaliada pela depuração da creatinina não mostrou retardo da doença. A análise dos dados considerando a doença renal primária mostrou que somente homens com glomerulonefrite apresentaram benefício com a utilização da dieta. A progressão foi também relacionada com a pressão diastólica daqueles portadores de rim policístico. Maschio e cols.¹⁸, avaliando dieta hipoprotéica e hipofosfatêmica numa população heterogênea de portadores de IRC, mostraram que aproximadamente 75% dos pacientes se beneficiaram do esquema dietético. Neste estudo, os portadores de pielonefrite foram os que apresentaram melhor resposta. Adicionalmente, através de estudo estatístico, sugeriram que a dieta implementada numa fase precoce da IRC (creatinina sérica = 2mg/dL) levaria a uma resposta ainda melhor. Estes dados confirmavam os achados deste mesmo grupo em outras avaliações, relacionando a melhor resposta, com implemen-

tação precoce da dieta, e ausência de proteinúria e hipertensão¹⁹. Entretanto, todas as avaliações foram feitas através da creatinina plasmática, o que limita a interpretação dos resultados, devido às restrições que esta apresenta conforme já mencionado. Estudo multicêntrico do Norte da Itália¹⁶ questiona melhora da progressão da IRC com a DHIPO. Seus dados sugerem que, após um maior período de acompanhamento, o efeito protetor não seria tão importante, especialmente porque quando comparada a ingestão protéica dos grupos observaram que os pacientes tratados com dieta normal não consumiam mais do que 1g/kg/dia de proteína.

Em outro estudo avaliando severa restrição protéica (0,4g/kg/dia), Ihle e cols.¹¹ subdividiram os pacientes em IRC moderada (creatinina sérica até 7,2mg/dL) e grave (acima de 7,3mg/dL). A FG foi avaliada semestralmente utilizando o EDTA. Mostraram que pacientes em dieta não progrediram, ao contrário daqueles que foram tratados com dieta não restrita em proteína. Entretanto, enquanto alguns parâmetros que avaliam o estado nutricional estavam normais ao final do estudo, outros se alteraram sugerindo desnutrição, mostrando que não se deve utilizar dietas com restrição severa de proteína.

Dados atualizados do Estudo Multicêntrico Europeu¹⁰ sugerem fatores regionais e/ou culturais a serem considerados quando se avalia o papel da DHIPO na evolução da IRC. Neste estudo, observa-se que indivíduos portadores de IRC em dieta normoprotéica apresentam uma diminuição espontânea da ingestão de proteína, atingindo os níveis considerados como DHIPO (0,6g/kg/dia), dados estes obtidos por diferentes grupos europeus^{6, 14, 30}, e também por um grupo americano¹². Outra observação que contrasta com os demais estudos da literatura é que os indivíduos considerados com boa função renal (FG > 20mL/min) submetidos a DHIPO, quando comparados com aqueles em dieta normal, apresentaram maior percentagem que evoluiu para IRC terminal. Infelizmente os autores não comentam muito a respeito deste achado, bem como não subdividem os pacientes quanto às doenças de base, o que poderia apontar para aquelas doenças que melhor responderiam à restrição da ingestão protéica. Os achados deste estudo também mostram que a adesão aos diferentes níveis de restrição protéica pode ser obtida, ainda que isto possa levar um período longo, no caso de restrições mais severas, e mostra ainda que este regime não causa desnutrição. Finalmente, um dado que outros estudos também têm sugerido é que avaliação quanto ao papel da DHIPO na progressão de doença renal necessita de grande período de observação, 5 ou mais anos para que os dados não sejam inconclusivos.

DIABETES E PROGRESSÃO DA DOENÇA RENAL

Um grande número de pacientes portadores de *Diabetes mellitus* (DM) tipo I desenvolve doença renal após 15 a 20 anos de doença. Nesta população específica, a DHIPO parece na maioria dos relatos ser benéfica para a progressão, embora esta relação não seja definitiva. Estudos avaliando restrição protéica por um curto período de tempo mostraram regressão da microalbuminúria em pacientes com DM⁸. Porém, existem estudos que, apesar de mostrarem um efeito benéfico da DHIPO no grupo assim tratado, quando analisa o grupo não tratado com DHIPO observa que alguns pacientes apesar de um FG inicial de 50% também não evoluíram com perda da função renal¹², tornando assim difícil a interpretação dos dados. Alguns autores apontam os controles glicêmico e da pressão arterial como fundamentais na progressão da nefropatia diabética, entretanto estudos que mantiveram estas duas variáveis muito bem controladas mostram que, apesar disto, aqueles tratados com DHIPO apresentaram estabilidade maior da FG em comparação com os que não tiveram restrição da ingestão protéica^{35, 42}.

Recentemente, Viberti e cols.³¹ apresentaram dados obtidos com DHIPO em pacientes diabéticos com diminuição da função renal. Os resultados mostram um papel benéfico da DHIPO na progressão da nefropatia diabética, entretanto, a análise da resposta de cada indivíduo mostra mais uma vez ter sido benéfica para alguns, não alterando a progressão de outros.

AMINOÁCIDOS ESSENCIAIS

Mistura de aminoácidos essenciais (*aas*) é considerada fonte mais efetiva de nitrogênio, ocasionando menor taxa de aparecimento de nitrogênio urêmico, tendo sido portanto indicada para pacientes portadores de IRC. A dieta utilizada junto com os *aas* contém aproximadamente 20-25g de proteína, que não necessita ser somente de alto valor biológico, o que facilita a aderência à dieta por parte dos pacientes.

Resultados obtidos com esse regime se mostram favoráveis por diminuírem a concentração plasmática de uréia e os sintomas da maioria dos pacientes urêmicos, implicando uma postergação do início da diálise por meses. Porém, o papel desta dieta em retardar o desenvolvimento da IRC não está definido²⁶. Alverstrand e cols.¹ relataram um retardo na evolução da IRC de aproximadamente 7 meses. Uma avaliação multicêntrica pelo grupo de Estocolmo⁶ questiona a validade desta dieta em diminuir a progressão da IRC.

Todos os *aas*, com exceção da treonina e lisina, podem ser repostos na dieta por seus alfa-ceto ou alfa-hidroxi-análogos. Observações sugerem que uma mistura de cetoácidos tende a melhorar o balanço nitrogenado em indivíduos normais em longos períodos de jejum, principalmente por reduzirem a excreção de uréia. Também se observou que os cetoanálogos utilizam nitrogênio de forma mais eficiente na uremia do que os *aas*. A dieta utilizada junto com os cetoanálogos é de 20g a 30g de proteína, não necessitando ser somente de alto valor biológico. Lucas e cols.¹⁷, utilizando restrição severa da ingestão protéica (0,2g/kg/dia + cetoanálogos, também em dose 50% menor que a preconizada), mostraram melhora dos sintomas urêmicos. Apesar da transferrina e albumina plasmática normais, o peso corporal bem como as medidas antropométricas diminuíram significativamente, mostrando que este esquema causou desnutrição aos pacientes. Outros estudos empregando a quantidade mínima de aporte protéico (0,3g/kg/dia), utilizando cetoanálogos, mostram que houve melhora na sintomatologia bem como na progressão da IRC. Barsotti e cols.¹ em diferentes estudos mostraram que pacientes que não estavam se beneficiando da dieta hipoprotéica tradicional quanto à progressão da IRC, quando tratados com esquema de cetoanálogos, 50% deles apresentaram redução no ritmo de perda da função renal, os demais apresentaram a mesma perda prévia e outros não conseguiram aderir à dieta. O que se observa como consenso na literatura, embora a questão ainda não esteja completamente esclarecida, é que, iniciando-se precocemente o esquema de utilização de cetoanálogos, se interfere de forma benéfica na progressão da IRC^{38, 39}.

Existem poucas comparações entre os três esquemas de dieta hipoprotéica propostos. Entretanto, os poucos que comparam dieta hipoprotéica pura *versus* dieta hipoprotéica com suplementação de cetoanálogos mostram melhores resultados com a última. Comparação entre os dois esquemas de suplementação de *aas* (cetoanálogos *versus* *aas*), de estudo com número pequeno de pacientes³⁹, mostrou que pacientes tratados com cetoácidos se beneficiam desde que tenham creatinina plasmática menor que 7,5mg/dL. Adicionalmente, pacientes tratados com DHIPO podem continuar apresentando o efeito catabólico da uremia. Dietas com cetoanálogos induzem afeitos anabólicos, controlando melhor o estado nutricional dos pacientes, e tendem a melhorar uma série de anormalidades da uremia.

Embora o papel da dieta hipoprotéica não esteja completamente estabelecido na progressão da IRC, a terapia dietética é quase sempre útil, pois invariavelmente melhora os sintomas urêmicos adiando a necessidade de diálise.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALVESTRAND, A.; AHLBERG, M. & BERGSTRÖM, J. — Retardation of the progression of renal insufficiency in patients treated with low-protein diets. *Kidney Int.*, **24**(Suppl. 16):S268-S272, 1983.
2. BALDWIN, D.S. & NEUGARTEN, J. — Blood-pressure control and progression of renal insufficiency. In: Mitch, W.E. & Brenner, B.M. (eds.). *The Progressive Nature of Renal Disease*. New York, Churchill-Livingstone, 1986, p. 81-110.
3. BARSOTTI, G.; GIANNONI, A.; MORELLI, E.; LAZZERI, M.; VLAMIS, I.; BALDI, R. & GIOVANETTI, S. — The decline of renal function slowed by very low phosphorus intake in chronic renal patients following a low nitrogen diet. *Clin. Nephrol.* **21**:54-59, 1984.
4. BARSOTTI, G.; GUIDUCCI, A.; CIARDELLA, F. & GIOVANETTI, S. — Effects on renal function of a low-nitrogen diet supplemented with essential amino acids and ketoanalogues and of hemodialysis and free protein supply in patients with chronic renal failure. *Nephron*, **27**:113-117, 1981.
5. BAUER, J.H.; BROOKS, C.S. & BURCH, R.N. — Clinical appraisal of creatinine clearance as a measurement of glomerular filtration rate. *Am. J. Kidney Dis.*, **3**:337-346, 1982.
6. BERGSTROM, J.; ALVESTRAND, A.; BUCHT, H. & GUTIERREZ, A. — Stockholm clinical study on progression of chronic renal failure-An interim report. *Kidney Int.*, **36**(Suppl. 27):S110-S114, 1989.
7. BRENNER, B.M. — Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int.*, **23**:642-655, 1983.
8. COHEN, D.; DODDS, R. & VIBERTI, G.C. — Effects of protein restriction in insulin dependent diabetics at risk of nephropathy. *Br. Med. J.*, **294**:795-798, 1987.
9. EL-NAHAS, A.M.; MASTERS-THOMAS, A.; BRADY, S.A.; FARRINGTON, K.; WILKINSON, V.; HILSON, A.J.W.; VARGHESE, Z. & MOORHEAD, J.F. — Selective effect of low protein diets in chronic renal failure. *Br. Med. J.*, **289**:1337-1341, 1984.
10. GUARNIERI, G.; PANZETTA, G. & TOIGO, G. — Dietary compliance in the trial of the European study group. *Contrib. Nephrol.*, **98**:133-141, 1992.
11. HIRSCHBERG, R. & KOPPLE, J.D. — The growth hormone-insulin-like growth factor I axis and renal glomerular function. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **2**:1417-1422, 1992.
12. HOSTETTER, T.H.; OLSON, J.L.; RENNKE, H.G.; VENKATACHALAM, M.A. & BRENNER, B.M. — Hyperfiltration in remnant nephrons a potentially adverse response to renal ablation. *Am. J. Physiol.*, **241**:F85-F93, 1981.
13. IHLE, B.U.; BECKER, G.J.; WHITWORTH, J.A.; CHARLWOOD, R.A. & KINCAID-SMITH, P.S. — The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *N. Engl. J. Med.*, **321**:1773-1777, 1989.
14. LAOUARI, D.; KLEINKNECHT, C.; COURNOT-WITMER, G.; HABIB, R. H.; MOUNIER, F. & BROYER, M. — Beneficial effect of low phosphorus diets in uraemic rats: a reappraisal. *Clin. Sci.*, **63**:539-543, 1982.
15. LEVEY, A.S. — Nephrology forum: measurements of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int.*, **38**:167-184, 1990.
16. LOCATELLI, F.; ALBERTI, D.; GRAZIANI, G.; BUCCIANTI, G.; REDAELLI, B. & GIANGRANDE, A. — The Northern Italian Cooperative Study Group. *Lancet*, **337**:1299-1304, 1991.

17. LUCAS, P.A.; MEADOWS, J.H.; ROBERTS, D.E. & COLES, G.A. — The risks and benefits of a low protein-essential aminoacid-keto acid diet. *Kidney Int.*, **29**:995-1003, 1986.
18. MASCHIO, G.; OLDRIZZI, L. & RUGIU, C. — Protein restricted diet in early chronic renal failure. *Contrib. Nephrol.*, **75**:134-140, 1989.
19. MASCHIO, G.; OLDRIZZI, L.; RUGIU, C.; VALVO, E.; LUPO, A.; LOSCHIAVO, C.; TESSITORE, N.; FABRIS, A.; GAMMARO, L. & PANZETTA, G. — Factors affecting progression of renal failure in patients on long-term dietary protein restriction. *Kidney Int.*, **29**(Suppl. 22):S49-S52, 1987.
20. MASCHIO, G.; OLDRIZZI, L.; TESSITORE, N.; D'ANGELO, A.; VALVO, E.; LUPO, A.; LOSCHIAVO, C.; FABRIS, A.; GAMMARD, L.; RUGIU, C. & PANZETTA, G. — Early dietary protein and phosphorus restriction is effective in delaying progression of chronic renal failure. *Kidney Int.*, **24**(Suppl. 16):S273-S277, 1983.
21. MASCHIO, G.; OLDRIZZI, L.; TESSITORE, N.; D'ANGELO, A.; VALVO, E.; LUPO, A.; LOSCHIAVO, C.; FABRIS, A.; GAMMARO, L.; RUGIU, C. & PANZETTA, G. — Effects of dietary protein and phosphorus restriction on the progression of early renal failure. *Kidney Int.*, **22**:371-376, 1982.
22. MITCH, W.E.; BUFFINGTON, G.A.; LEMANN, J. & WALSER, M. — Progression of chronic renal failure: a simple method of estimation. *Lancet*, **2**:1326-1331, 1976.
23. MITCH, W.E. & WALSER, M. — Nutritional therapy of the uremic patients. In: Brenner, B.M. & Rector Jr., F.C. (eds.). *The Kidney*. 4th ed., Philadelphia, Saunders, 1991, vol. 2, p. 2186-2222.
24. MITCH, W.E. — Measuring progression of renal insufficiency. In: Mitch, W.E. & Brenner, B.M. (eds.). *The Progressive Nature of Renal Disease*. New York, Churchill-Livingstone, 1985, p. 167-188.
25. MITCH, W.E. — Nephrology forum: dietary protein restriction in patients with chronic renal failure. *Kidney Int.*, **40**:326-341, 1991.
26. NOREE, L.O. & BERGSTROM J. — Treatment of chronic uremic patients with protein-poor diet and oral supply of essential amino-acids. II Clinical results of long-term treatment. *Clin. Nephrol.*, **3**:195-198, 1975.
27. OLDRIZZI, L.; RUGIU, C. & MASCHIO, G. — The Verona experience on the effect of diet on progression of renal failure. *Kidney Int.*, **36**(Suppl. 27):S103-S105, 1989.
28. OLDRIZZI, L.; RUGIU, C.; VALVO, E.; LUPO, A.; LOSCHIAVO, C.; GAMARO, 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**:55-57, 1985.
29. ROSMAN, J.B.; DONKER, A.J.M.; MEIJER, S.; SLUITER, W.J.; PIERS-BECHT, T.P.M. & VAN DER HEM, G. — Two years experience with protein restriction in chronic renal failure. *Contrib. Nephrol.*, **53**:109-120, 1986.
30. ROSMAN, J.B.; LANGER, K.; BRANDI, M.; PIERS-BECHT, T.P.M.; VAN DER HEM, G.; TER WEE, P.M. & DONKER, A.J.M. — Protein — restricted diets in chronic renal failure: a four-year follow up shows limited indications. *Kidney Int.*, **36**(Suppl. 27):S96-S102, 1989.
31. ROSMAN, J.B.; TER WEE, P.M.; MEIJER, S.; PIERS-BECHT, T.P.M.; SLUITER, W.J. & DONKER, A.J.M. — Prospective randomised trial of early dietary protein restriction in chronic renal failure. *Lancet*, **2**:1291-1296, 1984.
32. STRIKER, L.J.; PETEN, E.P.; ELLIOT, S.J.; DOI, T. & STRIKER, G.E. — Biology of disease — mesangial cell turnover: effect of heparin and peptide growth factors. *Lab. Invest.*, **64**:446-456, 1991.
33. TOLINS, J.P. & RAIJ, L. — Angiotensin converting enzyme inhibitors and progression of chronic renal failure. *Kidney Int.*, **38**(Suppl. 30):S118-S122, 1990.
34. VIBERTI, G.C.; DODDS, R.; EARLE, K. & MATTOCK, M. — *Reduction of Proteinuria and Diminished Glomerular Filtration Rate Fall by Low-Protein Intake: Long-Term Effects*. XIIth International Congress of Nephrology, Jerusalem, 1993, p. 419. (Abstract).
35. WALKER, J.D.; BENDING, J.J.; DODDS, R.A.; MATTOCK, M.B.; MURRELS, T.J.; KEEN, H. & VIBERTI, G.C. — Restriction of dietary protein and progression of renal failure in diabetic nephropathy. *Lancet*, **2**:1411-1415, 1989.
36. WALSER, M.; DREW, H.H. & LA FRANCE, N.D. — Creatinine measurements often yield false estimates in progression in chronic renal failure. *Kidney Int.*, **34**:412-418, 1988.
37. WALSER, M.; DREW, H.H. & LA FRANCE, N.D. — Reciprocal creatinine slopes often give erroneous estimates of progression of chronic renal failure. *Kidney Int.*, **36**(Suppl. 27):S81-S85, 1989.
38. WALSER, M.; HILL, S. & WARD, L. — Progression of chronic renal failure on substituting a ketoacid supplement for an amino acid supplement. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **2**:1178-1185, 1992.
39. WALSER, M.; LA FRANCE, N.D.; WARD, L. & VANDUYN, M.A. — Progression of chronic renal failure in patients given ketoacids following aminoacids. *Kidney Int.*, **32**:123-128, 1987.
40. WALSER, M. — Nephrology forum, progression of chronic renal failure in man. *Kidney Int.*, **37**:1195-1210, 1990.
41. WILLIAMS, P.S.; STEVENS, M.E.; FASS, G.; IRONS, L. & BONE, J.M. — Failure of dietary protein and phosphate restriction to retard the rate of progression of chronic renal failure: a prospective, randomized, controlled trial. *Q. J. Med.*, **294**:837-855, 1991.
42. ZELLER, K.; WHITTAKER, E.; SULLIVAN, L.; RASKIN, P. & JACOBSON, H.R. — Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, **324**:78-84, 1991.

INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA EM CRIANÇAS: ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS E IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Vera Hermínia K. Koch



INTRODUÇÃO

A insuficiência renal crônica é uma síndrome clínica resultante de uma grande variedade de nefropatias, as quais, por sua evolução desfavorável e progressiva, determinam redução global e, em geral, inexorável das múltiplas funções renais.

Com base nos conhecimentos atuais da fisiopatologia da insuficiência renal crônica, especialmente na faixa etária pediátrica, seu tratamento visa, simultaneamente, à preservação da função residual renal, a atenuação dos sinais e sintomas decorrentes da falência gradual, de modo que, quando necessário, seja iniciada terapêutica de substituição renal em caráter eletivo, para evitar a instalação do quadro urêmico e a otimização do crescimento.

A doença renal crônica afeta aproximadamente 1,5-3 crianças/ano/milhão da população total com menos de 16 anos de idade^{11, 16, 41, 64} e decorre na criança, mais freqüentemente, de doenças congênitas ou familiares^{16, 41, 69}. A deterioração funcional renal, no entanto, ocorre mais rapidamente em algumas nefropatias adquiridas.

CRESCIMENTO E INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA (IRC)

O crescimento normal da criança resulta de interações do potencial genético, de aspectos nutricionais, do balanço metabólico e do equilíbrio hormonal³¹. A doença crônica interfere em uma ou mais destas variáveis e determina prejuízo de crescimento. Denomina-se retardo de crescimento ao desvio da altura correspondente a 2 ou mais desvios-padrões abaixo da média para a

idade cronológica e sexo. A prevalência de retardo de crescimento, em crianças com IRC, varia de 36 a 67%^{5, 6, 43, 53, 69, 75}. Crianças com doenças renais congênitas tendem a ter maior comprometimento do que aquelas com doenças adquiridas, pois a velocidade de crescimento nos primeiros anos de vida é mais intensa^{51, 81} e a possibilidade de distúrbios tubulointersticiais renais, mais freqüente^{18, 82, 107}.

O retardo determinado pela menor velocidade inicial de crescimento é dificilmente compensado nos anos subseqüentes, fazendo com que a criança renal crônica freqüentemente se distancie lenta e progressivamente da faixa normal de crescimento. Esta evolução, ao contrário do que havia sido inicialmente observado⁵, independe da perda de função renal residual^{51, 81, 84}.

A velocidade de crescimento de crianças em terapêutica dialítica está próxima ao normal em crianças tratadas com diálise peritoneal ambulatorial contínua^{29, 98} e, geralmente, diminuída nos pacientes hemodialisados^{10, 29}. A velocidade de crescimento de crianças pós-transplante renal parece ser maior nas pré-púberes^{8, 25}, com idade óssea inferior a 12 anos^{8, 32}, em pacientes com controle adequado dos níveis de pressão arterial³⁰, naqueles com adequada função residual do rim transplantado^{29, 30}, assim como nos tratados com ciclosporina e doses reduzidas de corticóide em relação aos medicados com prednisona e azatioprina³.

A puberdade é freqüentemente tardia nas crianças com IRC e se inicia em idade cronológica média de 13 anos, para crianças do sexo feminino, e 14 anos, para crianças do sexo masculino¹⁰³. Ocorre, no entanto, em idade óssea comparável à da população normal¹⁰, ou seja, 10 e 11 anos, respectivamente, para crianças do sexo feminino e masculino¹⁰³. O estirão pubertário

pode ser normal^{54, 81} ou, mais comumente, apresentar duração e intensidade diminuídas em relação ao da população normal⁸⁴. O grau de atraso do início da puberdade parece correlacionar-se com o tempo de duração da insuficiência renal⁸⁴. O estirão puberal parece ser maior em crianças sob tratamento conservador, inversamente proporcional à dose administrada de corticosteróide nos últimos 12 meses⁸⁴, na criança transplantada, encontrando-se os piores resultados em crianças em tratamento hemodialítico⁸⁴. A estatura final de pacientes pediátricos com doença renal crônica estabelece-se, aproximadamente, entre 18-20,3 anos, no sexo masculino, e 16,9-18,7 anos, no sexo feminino¹⁰³. Dos pacientes renais crônicos pediátricos, 23% a 70% têm estatura final abaixo do limite inferior da normalidade de suas populações de origem^{18, 103}.

FATORES ETIOLÓGICOS RELACIONADOS AO RETARDO DE CRESCIMENTO EM CRIANÇAS COM IRC

O retardo de crescimento de pacientes com IRC depende da interação de múltiplos fatores que serão sucintamente abordados a seguir.

Doença renal primária

As crianças com doenças renais congênitas apresentam maior prevalência e intensidade de atraso de crescimento do que aquelas acometidas por nefropatias adquiridas^{5, 69, 31, 77, 87}. O retardo de crescimento é mais intenso nas doenças renais com acometimento tubulointersticial, causadoras de distúrbios metabólicos múltiplos, cujo controle é, por vezes, difícil⁸⁷. O mesmo ocorre em casos de síndrome nefrótica congênita e nefrose córtico-resistente, nos quais a intensa perda proteica urinária pode levar a um quadro de desnutrição importante⁸⁷.

Aspectos nutricionais

Nas fases iniciais da perda funcional renal estabelecem-se alterações adaptativas renais e metabólicas para compensar excessos ingeridos e manter o equilíbrio do meio interno. À medida que o prejuízo funcional renal aumenta, este equilíbrio não consegue mais ser mantido.

Estudos em crianças desnutridas sugerem que somente existe disponibilidade de energia para crescimento quando houver condições energéticas para atender adequadamente ao metabolismo basal e à atividade física essencial. Ocorre retardo de crescimento quando a ingestão calórica for menor do que 70-80% das recomendações nutricionais básicas diárias⁷³, tanto em desnutridos⁴ como em crianças urêmicas⁵.

Em condições normais, somente 10-15% do aporte calórico total é utilizado para crescimento. Essas necessidades aumentam em crianças desnutridas, em fase de recuperação nutricional⁴ e talvez em crianças com insuficiência renal crônica¹⁷.

Níveis adequados de crescimento foram obtidos com dietas de relação protéico-calórica entre 1,4 e 1,7g/100kcal⁴⁹. O emprego de dietas altamente restritas em proteínas, complementadas com aminoácidos essenciais ou mistura destes com cetanoálogos, em crianças, reduziu os níveis séricos de uréia^{49, 50, 90}, os sintomas de apatia e anorexia associados ao estado urêmico⁹⁰, o grau de hiperparatireoidismo secundário⁵⁰, com promoção de balanço nitrogenado positivo, e a manutenção de velocidade de crescimento próxima à normal^{49, 50, 90} ou raramente acelerada⁵⁰. Este tipo de manipulação dietética foi, no entanto, insatisfatória para o paciente pediátrico, pois, além de não promover aceleração real de crescimento em nenhum dos pacientes, houve grande dificuldade para manter aderência das crianças a este nível de restrição alimentar.

Recomenda-se, até o momento, que o conteúdo protéico-calórico da dieta da criança com insuficiência renal crônica seja baseado nas orientações a seguir.

Tratamento conservador

Para crianças de todas as idades, o aporte calórico e protéico deve ser próximo do recomendado⁷³, com 7-8% das calorias totais derivadas de proteína⁴². Dá-se preferência a proteínas de alto valor biológico (ovos, leite, carne ou peixe), e a proteínas de origem animal em relação às de origem vegetal^{42, 62}.

Tratamento dialítico

Para diálise peritoneal, as necessidades protéicas ainda não estão completamente estabelecidas. Sabe-se que a perda de proteínas totais e de albumina pelo dialisato é inversamente proporcional ao peso e à superfície corpórea. Sugere-se, para o lactente, aporte calórico total de 110-150cal/kg/dia, com ingestão protéica de 3-4/kg/dia, podendo a porcentagem de calorias derivadas de proteína chegar a 20% do total. A suplementação calórica, via sonda nasogástrica, é frequentemente necessária nesta faixa etária, para que estes parâmetros nutricionais sejam atingidos. Sugere-se que esta suplementação se faça com 50% de carboidratos e 50% de lípides. Dá-se preferência a carboidratos complexos e a lípides, na forma de triglicérides de cadeia média ou de gorduras poliinsaturadas. Para a criança de 3 anos até a puberdade, fase púbere e pós-púbere, sugere-se, respectivamente, ingestão protéica de 2,5,

2 e 1,5g/kg/dia, com aporte calórico total próximo ao preconizado⁶⁹, com participação protéica em torno de 7-8% do total calórico oferecido. O uso preferencial de carboidratos complexos e gorduras poliinsaturadas deve ser estimulado. A orientação nutricional para crianças em hemodiálise segue os mesmos padrões do tratamento conservador. A oferta protéica nestes pacientes pode, no entanto, ser calculada a partir da velocidade de catabolismo protéico determinada pela geração de uréia⁶².

Costuma-se suplementar todas as crianças com insuficiência renal, com polivitamínicos hidrossolúveis e folato⁶².

A melhor adequação dietética para o paciente renal crônico, com perdas urinárias protéicas em nível nefrótico, não é conhecida. Costuma-se recomendar, nesses casos, aporte protéico em torno de 150% dos valores básicos preconizados⁷³, para menores de 15kg, e equivalente a 125% destes⁷³, para maiores de 15kg²².

Osteodistrofia renal

O osso é influenciado pelos efeitos cumulativos de distúrbios do metabolismo da vitamina D e do hiperparatireoidismo secundário, com alterações profundas e generalizadas do esqueleto, que caracterizam a osteodistrofia renal. A osteodistrofia renal desenvolve-se desde as fases iniciais da perda funcional renal⁷⁷. Quando o ritmo de filtração glomerular cai a níveis de 50% do normal, mais da metade dos pacientes já apresenta alterações de histologia óssea⁹¹. A osteodistrofia renal pode ser agravada por deficiência adquirida de vitamina D relacionada à baixa exposição solar⁸⁰, pelo uso de medicações que estimulem o citocromo P450⁸⁰, pela perda renal de vitamina D e seus metabólitos ligados ao transcalfiferol, em pacientes com proteinúria nefrótica⁸⁸, assim como pela deposição óssea de alumínio⁸³. A acidose metabólica é outro fator de agravamento de hiperparatireoidismo secundário. Em pacientes renais crônicos, há correlação significativa entre níveis séricos de pH, bicarbonato e de iPTH⁸⁰. O uso da furosemida, diurético potente de ação calciúrica, foi também relacionado a níveis elevados de 1,84 iPTH⁸³.

A osteodistrofia renal apresenta manifestações clínicas mais evidentes na criança do que no adulto. Determina deformidades ósseas importantes e, em casos graves, parada de crescimento¹⁴. Predomina em crianças com falência renal de progressão lenta¹⁵ e parece afetar significativamente o crescimento de crianças com doença renal congênita e ritmo de filtração glomerular¹³ inferior a 20mL/min/1,73m². Deve-se ressaltar que a osteodistrofia renal determina maior prejuízo do crescimento linear do que do grau de matura-

ção óssea^{6, 10}. Portanto, o dano causado por esta alteração metabólica óssea ao potencial de crescimento é permanente.

Presentemente, com o uso associado e precoce de metabólitos de vitamina D, suplementação de cálcio e quelantes de fósforo isentos de alumínio, a doença óssea do paciente renal crônico é, em geral, prevenível.

Distúrbios hidroeletrólíticos e acidobásicos

A hipostenúria, com resultante hiperosmolaridade sangüínea, é encontrada em crianças com *Diabetes insipidus*, assim como em nefropatias de evolução crônica, com lesão tubular. Nestas situações clínicas, as necessidades hídricas são tão elevadas que, para supri-las, a criança reduz a ingestão alimentar global¹⁵, com efeitos potencialmente deletérios sobre o crescimento¹⁰².

O sódio é considerado fundamental para o crescimento. Em pacientes com pseudo-hipoadosteronismo e grande perda renal de sódio, a suplementação de sal à dieta determina restabelecimento do crescimento⁷¹. A depleção isolada de sódio ou cloreto, em estudos experimentais¹⁰⁵, produziu diminuição de ganho pondo-estatural, do balanço nitrogenado, da síntese protéica muscular e do conteúdo muscular de RNA. As taxas de degradação protéica mantiveram-se inalteradas. Até o momento, a causa destas alterações é desconhecida.

Estudos em seres humanos e animais de laboratório têm demonstrado que a acidose metabólica está freqüentemente associada a baixo ganho pondo-estatural, aumento na velocidade de degradação de miofibrilas protéicas musculares¹⁰⁵, sendo que a síntese de proteínas permanece inalterada¹⁰⁵. A acidose parece agir por estímulo da enzima descarboxiladora de cetoácidos de cadeia ramificada, causando degradação da cetoleucina¹⁰⁵. A cetoleucina inibe a degradação protéica a nível muscular. A queda dos níveis desta substância determina, portanto, catabolismo muscular. O efeito negativo da acidose metabólica no crescimento pode ser exacerbado pela depleção de cátions que freqüentemente a acompanha e pela possível inibição da produção de 1,25(OH)₂D₃, secundária aos baixos níveis séricos de pH²².

Há evidências de que a hipopotassemia^{87, 92}, a hipofosfatemia³⁹, a hipocalcemia⁸⁷ e a depleção de oligoelementos¹⁵ possam também agir de maneira deletéria, direta ou indiretamente, sobre a velocidade de crescimento da criança com nefropatia crônica.

Anemia

A anemia é uma das conseqüências da insuficiência renal crônica. Caracteriza-se por ser nor-

emocítica, normocrômica e apresentar contagem baixa de reticulócitos. Dentre os fatores determinantes deste distúrbio estão a deficiência de produção de eritropoetina¹, a presença de inibidores de eritropoetina²⁷ e a redução da vida média das hemácias determinada pela uremia⁸⁹.

A interferência da anemia no crescimento seria, indiretamente, pela hipóxia, apatia e anorexia ou talvez pela redução do metabolismo aeróbio⁸⁷. Com o advento da eritropoetina recombinante humana (rh-EPO), a anemia secundária à perda funcional renal pode ser solucionada na maioria dos casos, em adultos²⁸ e em crianças⁹³. O uso da rh-EPO é geralmente seguro, apresentando poucos efeitos colaterais. Este foi o primeiro avanço no tratamento da insuficiência renal crônica, ligado ao desenvolvimento das técnicas de engenharia genética.

Alterações hormonais

Hormônio do crescimento (GH) e somatomedinas

O hormônio do crescimento (GH) é produzido e armazenado na adeno-hipófise. A secreção para a corrente sanguínea ocorre de maneira intermitente, na ordem de 6 a 9 pulsos por dia². Este padrão pulsátil é gerado pela alternância de liberação de dois hormônios hipotalâmicos: o hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH) e a somatostatina²¹, com ação, respectivamente, estimulante e inibitória na secreção de GH. O eutireoidismo é pré-requisito para secreção normal de GH¹⁹. A liberação espontânea ocorre, preferentemente, durante a noite. A secreção de GH pode ser induzida por exercício físico, hipoglicemia e utilização de drogas como arginina, ornitina, clonidina, entre outras²¹. Parte do GH circulante está acoplada a uma proteína carreadora específica, cuja concentração sérica aumenta durante a infância²³.

A ação do GH no crescimento da criança ocorre de modo direto¹⁰ e indireto, ou seja, através de mediadores de crescimento. Trata-se de polipeptídeos de seqüência homóloga às cadeias alfa e beta da insulina, denominados "insulin-like growth factors" (fatores de crescimento insulino-símiles), representados em textos pela sigla IGF. As IGF até agora identificadas são a IGF I e IGF II^{78, 79}. A IGF I é GH-dependente e pouco se sabe sobre os mecanismos de regulação da IGF II. O efeito do GH na produção da IGF I depende da adequação do estado nutricional.

As IGF circulam ligadas a proteínas carreadoras de baixo e alto peso molecular, esta última é GH dependente e parece comportar-se como armazenador de IGF, enquanto aquela de peso mo-

lecular mais baixo se comportaria como transportadora de IGF, a partir do estoque para a célula-alvo⁷⁰.

O aporte nutricional adequado é o fator aparentemente fundamental para crescimento fetal e da criança, no primeiro ano de vida. Nesta fase, não há correlação entre crescimento e níveis séricos de GH¹⁰⁸. O crescimento parece tornar-se GH dependente a partir do segundo ano de vida. A secreção de GH aumenta na puberdade⁹⁵, coincidindo com o início do estirão puberal em ambos os sexos⁹⁷. A puberdade é um fenômeno dependente da ação sinérgica do GH e dos hormônios sexuais, com a indução de crescimento associada ao desenvolvimento de caracteres sexuais secundários⁹⁶.

O estudo do metabolismo do GH e das IGF em crianças com lesão renal progressiva revelou múltiplas alterações no mecanismo regulador deste sistema hormonal. Temos em resumo:

1. níveis séricos de GH freqüentemente aumentados devido à hipersecreção e/ou deficiência de "clearance" renal;
2. diminuição dos níveis circulantes da proteína carreadora de GH, possivelmente ligada à baixa expressão de receptores de GH nos tecidos-alvo, com conseqüente ineficiência da estimulação de produção de IGF I hepática, via GH circulante;
3. possível excesso de proteínas carreadoras de IGF, em relação ao nível circulante total de IGF, que configura um estado de deficiência relativa de IGF.

Com base nesses dados, sugere-se que a uremia configure um estado de "resistência tissular" à ação do GH circulante⁶¹, com conseqüente retardo de crescimento da criança afetada.

Hormonologia da puberdade na IRC

A secreção do hormônio luteinizante (LH) é episódica em crianças pré-púberes e púberes^{47, 68}. O início da puberdade é precedido pela instalação de um perfil incipiente de pulsatilidade noturna de LH e do hormônio folículo-estimulante (FSH)^{51, 106} que adquire ritmo circadiano definido, com pulsos de LH, FSH e esteróides sexuais, quando da instalação da mesma⁹.

O LH circulante pode ser mensurado por técnicas de imunoatividade (radioimunoensaio - RIA) e bioatividade (ação *in vitro* sobre células de Leydig de ratos). Há evidências de que os estoques hipofisários de LH bioativo se elevam ao longo da puberdade⁷⁶. Esta característica pode ser avaliada pela dosagem simultânea do LH bioativo (LHb) e imunorreativo (LHi), com relação LHb/LHi elevada.

O desenvolvimento puberal é, freqüentemente, atrasado nos pacientes com insuficiência

renal crônica^{84, 103}. A monitorização noturna contínua do perfil endógeno de gonadotrofinas, em crianças com nefropatia crônica, em vários estágios de desenvolvimento puberal, demonstrou alterações dependentes do estágio puberal do paciente e do tipo de tratamento de suporte renal realizado. Pacientes em *tratamento conservador* apresentaram perfil errático de LH^{38, 86}, concentração plasmática média de LHi mais elevada, com níveis de LHb reduzidos em relação a crianças normais. Essas alterações se tornaram mais evidentes com o avanço do desenvolvimento puberal³⁸. Pacientes em *diálise* apresentaram ausência de pulsos de LHb e LHi⁸⁶. Em pacientes *após transplante renal bem-sucedido*, o padrão de pulsatilidade de LH foi próximo ao normal⁸⁶. Todos os pacientes púberes, no entanto, apresentaram índice LHb/LHi inferior ao dos controles normais. A razão LHb/LHi em pacientes transplantados mostrou correlação inversa com a dose de prednisona utilizada⁸⁶. A administração de hormônio gonadotrófico estimulante (LHRH) levou a um incremento dos níveis de LHi, LHb e da relação LHb/LHi, em pacientes em tratamento conservador³⁸, sugerindo estar a função hipofisária intacta na criança com lesão renal progressiva. Múltiplas são as possibilidades envolvidas na gênese destas alterações. Sugere-se, no entanto, um desequilíbrio complexo com envolvimento do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal⁸⁶, de natureza ainda não completamente esclarecida.

Corticóides e crescimento

A ação negativa da corticoterapia no crescimento é conhecida, há muito tempo, principalmente quando o medicamento é usado em doses elevadas e por tempo prolongado⁴⁶. A corticoterapia a longo prazo determina retardo da maturação esquelética, com atraso de idade óssea superior ao de idade altura⁷, tem efeito osteopenizante, cuja causa pode estar relacionada à inibição do transporte intestinal de cálcio⁵² ou à diminuição da atividade osteoblástica⁶⁶, afeta o crescimento também a nível hormonal, levando à diminuição da liberação de GH em testes de estímulo, com normalização da resposta após a suspensão do medicamento⁴⁶, mostrando em pacientes transplantados renais correlação inversa entre a amplitude do pulso de GH e a dose de corticosteróide utilizada⁸⁵. O corticóide diminui a *atividade biológica* das somatomedinas sem afetar o nível circulante das mesmas, avaliado por radioimunoensaio⁴⁶. Este efeito foi confirmado em pacientes nefróticos sob corticoterapia e em transplantados renais^{26, 67}. Os corticosteróides interferem diretamente com o metabolismo do colágeno, diminuindo sua síntese em tecidos periféricos⁴⁶.

Os efeitos do *uso prolongado* de corticóide em *dias alternados* no fenômeno puberal e na altura final do paciente foram estudados, retrospectivamente, em pacientes com síndrome nefrótica córtico-sensível, com recidivas freqüentes ou córtico-dependentes, e em crianças transplantadas renais⁷⁴. Em ambos os grupos, verificou-se crescimento normal até aproximadamente 10 anos de idade, com desaceleração posterior significativa. Nos pacientes peripúberes, verificou-se desaceleração da velocidade de crescimento e atraso de maturação sexual em 30% dos casos associada à diminuição da pulsatilidade de GH, FSH e LH. Sugere-se, portanto, que o uso prolongado de corticóides interfere com o início e o progresso da puberdade, provavelmente por mecanismo hipotalâmico-hipofisário⁷⁴.

Função tireoidiana na IRC

Anormalidades da função tireoidiana, potencialmente responsáveis pelo retardo de crescimento da criança com nefropatia crônica, têm sido relacionadas. A avaliação do ritmo circadiano de hormônio tireotrófico (TSH) de crianças em hemodiálise, em fase pré-puberal ou em início de puberdade, revelou baixas concentrações noturnas de TSH em 5 de 8 pacientes⁶⁵. Demonstraram-se, também, níveis predominantemente baixos de T4 total, T4 livre e T3 total, e normalização dos mesmos, imediatamente após hemodiálise. Níveis basais de TSH foram normais na maioria dos casos. O teste de estímulo por hormônio liberador de tireotrofina (TRH) resultou em níveis baixos de TSH em 37% dos casos (3/8 pacientes), sendo a resposta prolongada em todos os pacientes estudados⁶⁵. Estes achados parecem confirmar que algumas crianças com insuficiência renal terminal podem apresentar disfunção hipotalâmico-hipofisária que resulta em hipotireoidismo de causa central.

A suplementação do hormônio tireoidiano a pacientes urêmicos tem produzido resultados inconclusivos^{72, 91}, a não ser em casos de pacientes com cistinose¹² ou síndrome nefrótica congênita⁵⁸, nos quais os resultados foram definitivamente benéficos. O possível papel de uma alteração funcional tireoidiana no retardo de crescimento da nefropatia crônica ainda necessita confirmação.

Outros

A hipertensão arterial já foi associada a atraso de crescimento⁴⁵. Sua ação seria indireta, secundariamente à perda de apetite. O controle pressórico resultaria em retomada do crescimento. O edema persistente, associado aos casos de síndrome nefrótica córtico-resistente e à síndrome nefrótica

congênita, pode associar-se a retardo de crescimento e diminuição da massa muscular¹⁵. O mecanismo responsável por esta interferência no crescimento não é conhecido, mas pode estar associado a anorexia, inatividade e mal-estar relacionados ao estado edematoso persistente e, possivelmente, à má absorção alimentar secundária ao edema de trato gastrointestinal¹⁵.

USO DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO RECOMBINANTE (rhGH) HUMANO NA TERAPÊUTICA DA IRC PEDIÁTRICA

A utilização, com sucesso, de doses supra-fisiológicas de GH porcino⁵⁹ e, posteriormente, os resultados experimentais obtidos com GH recombinante humano (rhGH)⁶⁰ em ratos urêmicos apontaram para a possibilidade de sucesso do tratamento do retardo de crescimento de criança com insuficiência renal crônica, com o rhGH, que foi confirmada em múltiplos estudos subsequentes^{33, 34, 35, 36, 44, 48, 55, 56, 99, 101, 104}.

O uso de rhGH foi acompanhado de aumento nos níveis séricos de IGF I^{35, 36, 44, 99}, pequenos incrementos nos níveis de IGF II^{44, 99}, normalização da atividade biológica da somatomedina⁹⁹. O avanço da idade óssea ocorreu proporcionalmente ao da idade cronológica, apesar do aumento da velocidade de crescimento anual em relação aos valores pré-tratamento^{35, 36, 44, 99, 101, 104}.

Efeitos colaterais graves não foram observados^{35, 36, 44, 48, 99, 101, 104}. O ritmo de filtração glomerular manteve-se, nas crianças em tratamento conservador, o mesmo comportamento da fase pré-rhGH^{36, 44, 48, 101, 104}. Nas crianças transplantadas renais, o rhGH só foi iniciado no mínimo 1,0-1,5 ano após o transplante renal. O número de episódios de rejeição ocorridos pós-rhGH não parece ter sido maior do que o apresentado previamente^{36, 48, 101, 104}. Os níveis de tolerância a glicose mostraram-se inalterados na vigência de rhGH^{35, 36, 48, 99, 101}, embora níveis progressivamente mais elevados de insulina tenham sido observados em alguns estudos^{35, 101}. Os demais parâmetros hematimétricos e bioquímicos sanguíneos mantiveram-se inalterados^{35, 36, 44, 99, 101}. Houve aumento dos níveis séricos de fosfatase alcalina na vigência da terapêutica com rhGH^{35, 33, 99, 101}, alteração já relatada no tratamento da deficiência primária de GH⁶³. Os níveis de PTH mantiveram-se estáveis^{44, 101}, mostrando que a elevação da fosfatase alcalina esteja, provavelmente, relacionada ao maior metabolismo ósseo associado ao processo de crescimento. O uso de rhGH não determinou a formação de anticorpos circulantes anti-rhGH.

O rhGH é um recurso terapêutico de eficácia comprovada no tratamento do atraso do crescimento da criança com nefropatia crônica. Trata-

se, no entanto, de *fator coadjuvante e não substitutivo* do conjunto de medidas classicamente benéficas ao crescimento deste tipo de paciente, a saber: diagnóstico precoce, adequação nutricional, correção dos distúrbios hidroeletrólíticos e acidobásicos, controle do hiperparatireoidismo, minimização do uso de corticosteróides e apoio psicológico à criança e seus familiares.

Aconselha-se que a suplementação com o mesmo se inicie após os 2 anos de idade em crianças com retardo de crescimento, principalmente se a velocidade de crescimento estiver abaixo do percentil 50¹⁰⁰. Sugere-se que o uso do rhGH seja mantido até que a criança atinja o percentil de altura correspondente à altura média de seus pais. Se após a suspensão da droga houver desaceleração da velocidade de crescimento e perda de percentil de altura, o tratamento deve ser reinstituído¹⁰⁰.

A dose inicial recomendada de rhGH é de 4 UI/m²/dia. Esta dose pode ser dobrada se após 6 meses de seguimento não houver aceleração satisfatória do crescimento. Neste caso, a monitorização cuidadosa dos possíveis efeitos colaterais associados é mandatória¹⁰⁰. Com a aceleração do processo pubertário pode ocorrer em vigência de rhGH²¹, a administração do mesmo em crianças peripúberes não é recomendada¹⁰⁰. Como o risco de estimular crises de rejeição aguda, com o emprego de rhGH, em transplantados renais ainda não foi totalmente afastado, a administração de rhGH só é indicada na criança pré-púbere, 1-2 anos após transplante renal, se neste período não tiver sido observada melhora do padrão de crescimento¹⁰⁰.

O uso contínuo de rhGH por até 4 anos tem-se mostrado seguro³⁷. Talvez, o futuro confirme a esperança atual de que a longo prazo o rhGH permita à criança com insuficiência renal crônica a conquista de uma estatura final compatível com o seu potencial genético.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADAMSON, J.W.; ESCHBACH, J.W. & FINCH, C.A. - The kidney and erythropoiesis. *Am. J. Med.*, **44**:725-733, 1968.
2. ALBERTSSON-WIKLAND, K.; ROSBERG, S.; LIBRE, E.; LUNDBERG, L.O. & GROTH, T. - Growth hormone secretory rates in children as estimated by deconvolution analysis of 24h plasma concentration profiles. *Am. J. Physiol.*, **257**:E809-E814, 1989.
3. ASCHENDORFF, C.; OFFNER, G.; WINKLER, L.; SCHIRG, E.; HOYER, F. & BRODEHL, J. - Adult height achieved in children after kidney transplantation. *Am. J. Dis. Child.*, **144**:1138-1141, 1990.
4. ASHWORTH, A. - Energy balance and growth experience in treating children with malnutrition. *Kidney Int.*, **14**:301-305, 1978.
5. BETTS, R. & MAGRATH, G. - Growth pattern and dietary intake of children with chronic renal insufficiency. *Br. Med. J.*, **2**:189-193, 1974.

6. BETTS, R. & WHITE, R. H.R. - Growth potential and skeletal maturity in children with chronic renal insufficiency. *Nephron*, **16**:325-332, 1976.
7. BLODGETT, F.M.; BURGIN, L.; IEZZONI, D.; GRIBETZ, D. & TALBOT, N.B. - Effects of prolonged cortisone therapy on the statural growth skeletal maturation and metabolic status of children. *N. Engl. J. Med.*, **254**:636-641, 1956.
8. BOSQUE, M.; MUNIAN, A.; BEWICK, M.; HAYCOCK, G. & CHANTLER, C. - Growth after renal transplants. *Arch. Dis. Child.*, **58**:110-114, 1983.
9. BOYAR, R.M.; ROSENFELD, R.S.; KAPEN S.; FINKELSTEIN, J.W.; ROFFWARG, H.; WEITZMAN, E.D. & HELLMAN, L. - Human puberty simultaneous augmented secretion of luteinizing hormone and testosterone during sleep. *J. Clin. Invest.*, **54**:609-618, 1974.
10. BROYER, M.; KLEINKNECHT, C.; LOIRAT, C.; MARTI-HENNEBERG, C. & ROY, M. - Growth in children treated with long-term hemodialysis. *J. Pediatr.*, **84**:642-649, 1974.
11. BROYER, M.; DONCKERWOLCKE, R.A.; BRUNNER, F.; BRYNGER, H.; JACOBS, C.; KRAMER, P.; SELWOOD, N.H.; WING, A.J. & BLAKE, H. - Combined report on regular dialysis and transplantation of children in Europe 1980. *Proc. Eur. Dial. Transpl. Assoc.*, **18**:60-87, 1981.
12. BURKE, J.R.; EL-BISHTI, M.M.; MAESEY, M.N. & CHANTLER, C. - Hypothyroidism in children with cystinosis. *Arch. Dis. Child.*, **53**:947-951, 1978.
13. CALIGUINI, L.A.; SHAPIRO, A. & HOLLIDAY, A.M. - Clinical improvement in chronic renal hypertension in children. *Pediatrics*, **31**:758-766, 1963.
14. CHAN, J.C.M. & HSU, A.C. - Vitamin D and renal diseases. *Adv. Pediatr.*, **27**:117-162, 1980.
15. CHANTLER, C. & HOLLIDAY, M.A. - Growth in children with renal disease with particular reference to the effects of calorie malnutrition: a review. *Clin. Nephrol.*, **1**:230-242, 1973.
16. CHANTLER, C.; CARTER, J.R.; BEWICK, M.; COUNAHAN, R.; CAMERON, J.S.; OGG, C.S.; WILLIAMS, D.G. & WINDER, E. - Ten years experience with chronic hemodialysis and renal transplantation in children. *Arch. Dis. Child.*, **55**:435-445, 1980.
17. CHANTLER, C.; EL BISHTI, M. & COUNAHAN, R. - Nutritional therapy in children with chronic renal failure. *Am. J. Clin. Nutr.*, **33**:1682-1689, 1980.
18. CHANTLER, C.; BROYER, M.; DONCKERWOLCKE, R.A.; BRYNGER, H.; BRUNNER, F.; JACOBS, C.; KRAMER, P.; SELWOOD, N.H. & WING, A.J. - Growth and rehabilitation of long-term survivors of treatment of end-stage renal failure in childhood. *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.*, **18**:329-342, 1981.
19. CHERNAUSEK, S.D. & TURNER, R. - Attenuation of spontaneous, nocturnal growth hormone secretion in children with hypothyroidism and its correlation with plasma insulin growth factor I concentration. *J. Pediatr.*, **114**:968-972, 1989.
20. CUNNINGHAM, J. & AVIOLI, L. - Systemic acidosis and bioactivation of vitamin D. In: Norman, A.W.; Schaefer, K., Von Herrath, D. & Grigolert, H.G. (eds.). *Vitamin D, Chemical, Biochemical and Clinical Endocrinology of Calcium Metabolism*. Berlin, Walter de Gruyter, 1982, p. 443.
21. DARENDELILER, F.; HINDMARSH, C.; PRECE, M.A.; COX, L. & BROOK, C.G.C. - Growth hormone increases rate of pubertal maturation. *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, **122**:414-416, 1990.
22. DARTOIS, A.M. & BROYER, M. - Diététique et néphrologie pédiatrique. In: Royer, P.; Mathieu, H. & Broynier, M. (eds.). *Néphrologie Pédiatrique*. 3rd ed., Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1983, p. 568-590.
23. DAUGHADAY, W.H.; TRIVEDI, B. & ANDREWS, B.A. - The ontogeny of serum GH binding protein in man: a possible indication of hepatic GH receptor development. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **65**:1072-1074, 1987.
24. DIEGUEZ, C.; PAGE, M.D. & SCANLON, M.F. - Growth hormone regulation and its alterations in disease states. *Clin. Endocrinol.*, **28**:109-143, 1988.
25. DONCKERWOLCKE, R.A.; CHANTLER, C.; BROYER, M.; BRUNNER, F.; BRYNGER, H.; JACOBS, C.; KRAMER, P.; SELWOOD, N.H. & WING A.J. - Combined report on regular hemodialysis and transplantation of children in Europe, 1979. *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.*, **17**:87-115, 1980.
26. ELDERS, M.J.; WINGFIELD, B.S.; McNATT, M.L.; CLARKE, J.S. & HUGHES, E.R. - Glucocorticoid therapy in children: effect on somatomedin secretion. *Am. J. Dis. Child.*, **129**:1393-1396, 1975.
27. ESCHBACH, J.W. & ADAMSON, J.W. - Anemia of end-stage renal disease (ESRD). *Kidney Int.*, **28**:1-5, 1985.
28. ESCHBACH, J.W.; EGRIE, J.C.; DOWNING, M.R.; BROWNE, J.K. & ADAMSON J.W. - Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *N. Engl. J. Med.*, **316**:73-78, 1987.
29. FENNEL, R.S.; ORAK, J.K.; HUDSON, T.; GARIN, E.H.; IRAVANI, A.; VAN DEUSEN, W.J.; HOWARD, R.; PFAFF, W.W.; DIXON WALKER III, R. & RICHARD, G.A. - Growth in children with various therapies for end-stage renal disease. *Am. J. Dis. Child.*, **138**:28-31, 1984.
30. FENNEL III, R.S.; LOVE, J.T.; CARTER, R.L.; HUDSON, T.M.; PFAFF, W.W.; HOWARD, R.J.; VAN DEUSEN, W.; GARIN, E.H.; IRAVANI, A.; WALKER III, R.D. & RICHARD, G.A. - Statistical analysis of statural growth following kidney transplantation. *Eur. J. Pediatr.*, **145**:377-379, 1986.
31. FRENCH, C.B. & GENEL, M. - Pathophysiology of growth failure in chronic renal failure. *Kidney Int.*, **29**(Suppl. 19):S59-S64, 1986.
32. FINE, R.N.; MALEKZADEH, M.H.; PENNISI, A.J.; ETTENGER, R.B.; UITTENBOGAART, C.H.; NEGRETE, F. & KORSCH, B.M. - Long term results of renal transplantation in children. *Pediatrics*, **61**:641-650, 1978.
33. FINE, R.N.; KOCH, H.; BOECHAT, M.I.; LIPPE, B.H.; NELSON A.; FINE, S.E. & SHERMAN, B.M. - Recombinant human growth hormone (rhGH) treatment of children undergoing peritoneal dialysis. *Perit. Dial. Int.*, **10**:209-214, 1990.
34. FINE, R.N.; KOCH, H.; NELSON, A.; BOECHAT, M.I.; FINE, S.E.; SHERMAN, B.M. & LIPPE, B.H. - Recombinant human growth hormone (rhGH) treatment of children with renal insufficiency. *Adv. Nephrol. Necker Hosp.*, **19**:187-208, 1990.
35. FINE, R.N.; PYKE GRIMM, K.; NELSON A.; BOECHAT, M.; LIPPE, B.M.; YADIN, O. & KAMIL, E. - Recombinant human growth hormone treatment of children with chronic renal failure: long term (1-3 year) outcome. *Pediatr. Nephrol.*, **5**:477-481, 1991.
36. FINE, R.N.; YADIN, O.; NELSON, A.; PYKE GRIMM, K.; BOECHAT, M.I.; LIPPE, B.H.; SHERMAN, B.M.; ETTENGER, R.B. & KAMIL, E. - Recombinant human growth hormone treatment of children following renal transplantation. *Pediatr. Nephrol.*, **5**:147-151, 1991.
37. FINE, R.N. - Stimulating growth in uremic children. *Kidney Int.*, **42**:188-197, 1992.
38. GIUSTI, M.; PERFUMO, F.; VERRINA, E.; CAVALLERO, D.; PIAZZO, G.; GUSMANO, R. & GIORDANO, G. - Biological activity of luteinizing hormone in uraemic children spontaneous nocturnal secretion and changes after administration of exogenous pulsatile luteinizing hormone-releasing hormone-preliminary observations. *Pediatr. Nephrol.*, **5**:559-565, 1991.
39. GLORIEUX, F.H.; SCRIVER, C.R.; READE, T.M.; GOLDMAN, H. & ROSEBOROUGH, A. - Use of phosphate and vitamin D to prevent dwarfism and rickets in X-linked hypophosphatemia. *N. Engl. J. Med.*, **287**:481-487, 1972.
40. GREEN, H.; MOUKAWA, M. & NIXON, T. - A dual effector theory of growth hormone action. *Differentiation*, **29**:195-198, 1985.
41. HABIB, R.; BROYER, M. & BENMAIS, H. - Chronic renal failure in children. Causes, rates of deterioration and survival data. *Nephron*, **11**:209-220, 1973.
42. HELLERSTEIN, S.; HOLLIDAY, M.A.; GRUPE, W.E.; FINE, R.N.; FENNEL, R.S.; CHESNEY, R.W. & CHAN, J.C. - Nutritional management of children with chronic renal failure. *Pediatr. Nephrol.*, **1**:195-211, 1987.

43. HODSON, E.M.; SHAW, P.F.; EVANS, R.A.; DUNSTAN, C.R.; HILLS, E.E.; WONG, S.Y.; ROSENBERG, A.R. & ROY, L. – Growth retardation and renal osteodystrophy in children with chronic renal failure. *J. Pediatr.*, **103**:735-740, 1983.
44. HOKKEN-KOELEGA, A.C.S.; STIJNEN, T.; de MUINCK KEIZER-SCHRAMA, S.M.; WIT, J.M.; WOLFF, E.D.; de JONG, M.C.; DONCKERWOLCKE, R.A.; ABBAD, N.C.; BOT, A.; BLUM, W.F. & DROP, S.L.S. – Placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of growth hormone treatment in prepubertal children with chronic renal failure. *Lancet*, **338**:585-590, 1991.
45. HSU, A.C.; KOOH, S.W.; FRASER, D.; CUMMING, W.A. & FORNASIER, L. – Renal osteodystrophy in children with chronic renal failure an unexpectedly common and incapacitating complication. *Pediatrics*, **70**:742-750, 1982.
46. HYAMS, J.S. & CAREY, D.E. – Corticosteroids and growth. *J. Pediatr.*, **113**:249-254, 1988.
47. JAKACKI, R.I.; KELCK, R.; SAUDER, S.E.; LLOYD, J.S.; HOPWOOD, N.J. & MARSHALL, J.C. – Pulsatile secretion of luteinizing hormone in children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **55**:453-458, 1982.
48. JOHANSSON, G.; SIETNIEKS, A.; JANSSENS, F.; PROESMANS, W.; VANDERSHUFEREN-LODEWEYCKS, M.; HOLMBERG, C.; SIPILA, I.; BROYER, M.; RAPAPPORT, R.; ALBERTSSON WIKLAND, K.; BERB, U.; JODAL, U.; REES, L.; RIGDEN, S.A. & PREECE, M.A. – Recombinant human growth hormone treatment in short children with chronic renal disease before transplantation or with functioning renal transplants: an interim report on five European studies. *Acta Paediatr. Scand.*, (Suppl. 370):36-42, 1990.
49. JONES, R.W.A.; DALTON, N.; START, K.; EL-BISHTI, M. & CHANTLER, C. – Oral essential amino acid supplements in children with advanced chronic renal failure. *Am. J. Clin. Nutr.*, **33**:1696-1702, 1980.
50. JONES, R.; DALTON, N.; TURNER, C.; START, K.; HAYCOCK, C. & CHANTLER, C. – Oral essential amino acid and ketoacid supplements in children with renal failure. *Kidney Int.*, **24**:95-103, 1983.
51. JUDD, H.L.; PARKER, D.C. & YEN, S.S. – Sleep-wake patterns of LH and testosterone release in prepubertal boys. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **44**:865-869, 1977.
52. KIMBERG, D.; BAERG, R.D.; GERSHON, E. & GRAUDUSIUS, R.T. – Effect of cortisone treatment on the active transport of calcium by the small intestine. *J. Clin. Invest.*, **50**:1309-1321, 1971.
53. KLEINKNECHT, C.; BROYER, M.; GAGNADOUX, M.F.; MARTI-HENNEBERG, C.; DARTOIS, A.M.; KERMANACH, C.; POULIQUEN, M.; DEGOULET, P.; USBERTI, M. & ROY, M. – Growth in children treated with long-term dialysis. A study of 76 patients. In: *Hamburger, J.; Crosnier, J. & Grunfeld, J. (eds.) Advances in Nephrology*. Chicago, Year Book, 1980, p. 133-163.
54. KLEINKNECHT, C.; BROYER, M.; HUOT, D.; MARTI-HENNEBERG, C. & DARTOIS, A.M. – Growth and development of nondialysed children with chronic renal failure. *Kidney Int.*, **24**(Suppl. 15):S40-S47, 1983.
55. KOCH, H.; LIPPE, B.M.; NELSON, A.; BOECHAT, M.I.; SHERMAN, B.M. & FINE, R.N. – Accelerated growth after recombinant human growth hormone treatment of children with chronic renal failure. *J. Pediatr.*, **115**:365-371, 1989.
56. LIPPE, B.; FINE, R.N.; KOCH, H. & SHERMAN, B.M. – Accelerated growth following treatment of children with chronic renal failure with recombinant growth hormone (somatrem), a preliminary report. *Acta Paediatr. Scand.*, **127**:127-131, 1988. Supplement 343.
57. LLACH, F.; MASSRY, S.; SINGER, F.; YUOKAWA, K.; KAYE, J.H. & COBURN, J.W. – Skeletal resistance to endogenous parathyroid hormone in patients with early renal failure. A possible cause of secondary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **41**:339-345, 1975.
58. McLEAN, R.H.; KENNEDY, T.L.; ROSOULPOUR, M.; RATZAN, S.K.; SIEGEL, N.J.; KAUSCHANSKY, A. & GENEL, M. – Hypothyroidism in the congenital nephrotic syndrome. *J. Pediatr.*, **101**:72-75, 1982.
59. MEHLS, O. & RITZ, E. – Skeletal growth in experimental uremia. *Kidney Int.*, **21**(Suppl.15):S53-S62, 1983.
60. MEHLS, O.; RITZ, E.; HUNZIKER, E.B.; EGGLI, P.; HEINRICH, U. & ZAPF, J. – Improvement of growth and food utilization by human recombinant growth hormone in uremia. *Kidney Int.*, **33**:45-52, 1988.
61. MEHLS, O.; TONSHOFF, B.; BLUM, W.F.; HEINRICH, U. & SEIDEL, C. – Growth hormone and insulin-like growth factor I in chronic renal failure – Pathophysiology and rationale for growth hormone treatment. *Acta. Paediatr. Scand.*, (Suppl. 370):28-34, 1990.
62. NELSON, P. & STOVER, J. – Principles of nutritional assessment and management of the child with ESRD. In: *Fine, R.N. & Gruskin, A.B. (eds.) End Stage Renal Disease in Children*. Philadelphia, Saunders, 1984, p. 209-226.
63. NISHIYAMA, S.; TOMOEDA, S.; IKUTA, M.; OHTA, T. & MATSUDA, J. – Bone metabolism during treatment with growth hormone in patients with GH deficiency and delayed adolescence. *Acta. Paediatr. Scand.* (Suppl.356):141, 1989 (Abstract).
64. ORTA, N.S.; MENDILAHARZU, F. & DE LA CRUZ, J. – Multicentric survey of end-stage renal disease in children in Latin American countries. *Pediatr. Nephrol.*, **6**:C63, 1992.
65. PASQUALINI, T.; ZANTLEIFER D.; BALZARETTI, M.; GRANILLO, E.; FAINSTEIN-DAY, P.; RAMIREZ, J.; RUIZ, S.; GUTMAN, R. & FERRARIS, J. – Evidence of hypothalamic-pituitary-thyroid abnormalities in children with end-stage renal disease. *J. Pediatr.*, **118**:873-878, 1991.
66. PECK, W.A.; BRANDT, J. & MILLER, I. – Hydrocortisone induced inhibition of protein synthesis and uridine incorporation in isolated bone cells in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **57**:1599-1606, 1967.
67. PENNISI, A.J.; COSTIN, G.; PHILLIPS, L.S.; MALEKZADEH, M.M.; UITTENBOGAART, C.; ETTENGER, R.B. & FINE, R.N. – Somatomedin and growth hormone studies in pediatric renal allograft recipients who receive daily prednisone. *Am. J. Dis. Child.*, **133**:950-954, 1979.
68. PENNY, R.; OLAMBIUWONNU, N.O. & FRASIER, S.P. – Episodic fluctuations of plasma gonadotrophins in pre and post pubertal girls and boys. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **45**:305-311, 1977.
69. POTTER, D.E. & GREIFER, I. – Statural growth of children with renal disease. *Kidney Int.*, **14**:334-339, 1978.
70. POVOA, G.; HALL, K. & COLLINS, U. – *Studies on Somatomedin Binding Protein*. Proceedings of the International Congress on Advances in Growth Hormone and Growth Factor Research, Milan, 1987.
71. RAINE, D.N. & ROY, J. – A salt losing syndrome in infancy. *Arch. Dis. Child.*, **37**:548-556, 1962.
72. RAMIREZ, G.; JUBIZ, W.; GUTCH, C.F.; BLOOMER, H.A.; SIEGLER, R. & KOLFF, W.J. – Thyroid abnormalities in renal failure. A study of 53 patients on chronic hemodialysis. *Ann. Intern. Med.*, **79**:500-504, 1973.
73. Recommended daily dietary allowances. Food and Nutrition Board, National Academy of Sciences – National Research Council Recommended Dietary Allowances, Revised, 1989.
74. REES, L. & CHANTLER, C. – Growth and endocrine function in children receiving long-term steroid therapy for renal disease. *Acta. Paediatr. Scand.*, (Suppl. 366):93-96, 1990.
75. REES, L.; RIGDEN, S.A. & WARD, G.M. – Chronic renal failure and growth. *Arch. Dis. Child.*, **64**:573-577, 1989.
76. RICH, B.H.; ROSENFELD, R.L.; MOLL, Jr., G.W.; LUCKY, A.W.; ROCHE-BÉNDER, N. & FANG, V. – Bioactive luteinizing hormone pituitary reserves during normal and abnormal male puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **55**:140-146, 1982.
77. RIGDEN, S.A.; RESS, L. & CHANTLER, C. – Growth and endocrine function in children with chronic renal failure. *Acta Paediatr. Scand.*, (Suppl.370):20-26, 1990.

78. RINDERKNECHT, E. & HUMBEL, R.E. – The amino acid sequence of insulin like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *J. Biol. Chem.*, **253**:2769-2776, 1978.
79. RINDERKNECHT, E. & HUMBEL, R.E. – Primary structure of human insulin-like growth factor II. *FEBS Lett.*, **89**:283-286, 1978.
80. RITZ, E.; MATTHIAS, S.; SEIDEL, A.; REICHEL, H.; SZABO, A. & HORL, W.H. – Disturbed calcium metabolism in renal failure – Pathogenesis and therapeutic strategies. *Kidney Int.*, **42**(Suppl. 38):537-542, 1992.
81. RIZZONI, G.; BASSO, T. & SETARI, M. – Growth in children with chronic renal failure on conservative treatment. *Kidney Int.*, **26**:52-58, 1984.
82. RODRIGUES SORIANO, J.; ARANT, B.S.; BRODEHL, J. & NORMAN, M.E. – Fluid and electrolyte imbalances in children with chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.*, **7**:268-274, 1986.
83. SANTOS, F.; MASSIE, M.D. & CHAN, J.C.M. – Risk factors in aluminum toxicity in children with chronic renal failure. *Nephron*, **42**:189-195, 1986.
84. SCHAEFER, F.; SEIDEL, C.; BINDING, A.; GASSER, T.; LARGO, R.H.; PRADER, A. & SCHARER, K. – Pubertal growth in chronic renal failure. *Pediatr. Res.*, **28**:5-10, 1990.
85. SCHAEFER, F.; HAMILL, G.; STANHOPE, R.; PREECE, M.A. & SCHARER, K. – Pulsatile growth hormone secretion in peripubertal patients with chronic renal failure. *J. Pediatr.*, **119**:568-577, 1991.
86. SCHAEFER, F.; SEIDEL, C.; MITCHELL, R.; SCHARER, K. & ROBERTSON, W.R. – Pulsatile immunoreactive and bioactive luteinizing hormone secretion in adolescents with chronic renal failure. *Pediatr. Nephrol.*, **5**:566-571, 1991.
87. SCHARER, K. & GILLI, G. – Growth in children with chronic renal insufficiency. In: Fine, R.R. & Gruskin, A.B. (eds.). *End Stage Renal Disease in Children*. Philadelphia, Saunders, 1984, p.271-290.
88. SCHMIDT GAYK, K. H.; SCHMITT, W.; GRAWUNDER, C.; RITZ, E.; TSCHOPE, W.; PIETSCH, V.; ANDRASSY, K. & BOWILLON, R. – 25-hydroxyvitamin D in nephrotic syndrome. *Lancet*, **2**:105-108, 1977.
89. SHAW, A.B. – Haemolysis in chronic renal failure. *Br. Med. J.*, **2**:213-216, 1967.
90. SIGSTROM, L.; ATTMAN, O.; JODAL, U. & ODENHAM, I. – Growth during treatment with low protein diet in children with renal failure. *Clin. Nephrol.*, **21**:152-158, 1984.
91. SILVERBERG, D.S.; ULAN, R.A.; FAWCETT, D.M.; DOSSETOR, J.B.; GRACE, M. & BETTCHER, K. – Effects of chronic haemodialysis on thyroid function in chronic renal failure. *Can. Med Assoc. J.*, **109**:282-286, 1973.
92. SIMOPOULOS, A. & BARTTER, F.C. – Growth characteristics and factors influencing growth in Bartter's syndrome. *J. Pediatr.*, **81**:56-65, 1972.
93. SINAI-TRIEMAN, L.; SALUSKY, I. & FINE, R.N. – Use of subcutaneous recombinant human erythropoietin in children undergoing continuous cycling peritoneal dialysis. *J. Pediatr.*, **114**:550-554, 1989.
94. SMITH, A.J.; FAUGERE, M.C.; ABREO, K.; FANTI, P.; JULIAN, B. & MALLUCHE, H.H. – Aluminum related bone disease in mild and advanced renal failure. Evidence for high prevalence and morbidity and studies on etiology and diagnosis in 197 patients. *Am. J. Nephrol.*, **6**:275-283, 1986.
95. STANHOPE, R. & BROOK, C.G.D. – Review: An evaluation of hormonal changes at puberty in man. *J. Endocrinol.*, **116**:301-305, 1988.
96. STANHOPE, R.; PREECE, M.A.; GRANT, D.B. & BROOK, C.G.D. – New concepts of the growth spurt of puberty. *Acta Paediatr. Scand.*, (Suppl. 347):30-37, 1988.
97. STANHOPE, R.; PRINGLE, J. & BROOK, C.G.D. – The mechanism of the adolescent growth spurt induced by low dose pulsatile GnRH treatment. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, **28**:83-91, 1988.
98. STEFANIDIS, C.J.; HEWITT, I.K. & BALFE, J.W. – Growth in children receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J. Pediatr.*, **102**:681-685, 1983.
99. TONSHOFF, B.; MEHLS, O.; HEINRICH, U.; BLUM, W.F.; RANKE, M.B. & SHAUER, A. – Growth stimulating effects of recombinant human growth hormone in children with end-stage renal disease. *J. Pediatr.*, **116**:561-566, 1990.
100. TONSHOFF, B.; SCHAEFER, F. & MEHLS, O. – Disturbance of growth hormone insulin-like growth factor axis in uraemia. Implications for recombinant human growth treatment. *Pediatr. Nephrol.*, **4**:654-662, 1990.
101. TONSHOFF, B.; DIETZ, M.; HAFFNER, D.; TONSHOFF, C.; STOVER, B. & MEHLS, O. – Effects of two years of growth hormone treatment in short children with renal disease. *Acta Paediatr. Scand.*, (Suppl. 379):33-41, 1991.
102. UTILEY, W.S.; PAXTON, J. & THISTLETHWAITE, D. – Urinary concentrating ability and growth failure in urinary tract disorders. *Arch. Dis. Child.*, **47**:436-441, 1972.
103. VAN DIEMEN-STEENVOORDE, R.; DONCKERWOLCKE, R.A.; BRACKEL, H.; WOLFF, E.D. & DE JONG, M.C.J.W. – Growth and sexual maturation in children after kidney transplantation. *J. Pediatr.*, **110**:351-356, 1987.
104. VAN ES, A. – Growth hormone treatment in short children with chronic renal failure and after renal transplantation: combined data from European clinical trials. *Acta Paediatr. Scand.*, (Suppl. 379):42-48, 1991.
105. WASSNER, S.J. – The effect of acidosis, salt and water on growth and nutrition in children with chronic renal failure. *Pediatr. Nephrol.*, **6**:C52, 1992.
106. WENNINK, J.M.B.; DELEMARRE-VAN de WAAL, H.A.; SCHOEMAKER, R.; SCHOEMAKER, H. & SCHOEMAKER, J. – Luteinizing hormone and follicle stimulating hormone secretion patterns in boys throughout puberty measured using highly sensitive immunoradiometric assay. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, **31**:551-564, 1989.
107. WEST, C.D. & SMITH, W.C. – An attempt to elucidate the cause of growth retardation in renal disease. *Am. J. Dis. Child.*, **91**:460-476, 1956.
108. WESTGREN, U. – Is growth hormone secretion related to growth? *Acta Scand. Paediatr.*, (Suppl. 362):32-35, 1989.

DOENÇA ÓSSEA ADINÂMICA

Aluizio Barbosa de Carvalho
Vanda Jorgetti



INTRODUÇÃO

A osteodistrofia renal é uma complicação freqüente que ocorre em pacientes portadores de insuficiência renal crônica (IRC). A histomorfometria óssea, através da medida da taxa de formação, permite classificá-la em dois tipos principais: um de alto e outro de baixo remanejamento ósseo. Os quadros de baixo remanejamento, caracterizados por apresentar redução dos sítios de formação e reabsorção ósseas, do número de osteoblastos e osteoclastos e defeito de mineralização, compreendem a osteomalácia e a doença óssea adinâmica. Essas duas patologias diferem fundamentalmente pela quantidade de matriz osteóide formada, que se encontra aumentada nos quadros de osteomalácia e normal ou mesmo reduzida na doença óssea adinâmica.

A doença óssea adinâmica foi descrita pela primeira vez em 1982 por Ott e cols.²⁰, estando comumente associada à intoxicação alumínica. Nos últimos anos, autores como Malluche & Faugere¹⁷ e Morinière e cols.¹⁹ têm demonstrado o aumento de sua incidência, enquanto trabalhos na literatura apontam uma prevalência de 7 a 50%^{16, 24}. Em nosso meio, a doença óssea adinâmica representa cerca de 20% dos diferentes tipos histológicos encontrados em pacientes urêmicos portadores de osteodistrofia renal, e seu principal fator etiológico é a intoxicação alumínica (Gráfico 24.1).

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da doença óssea adinâmica é controversa. Inicialmente, acreditava-se que a intoxicação alumínica fosse seu único agente

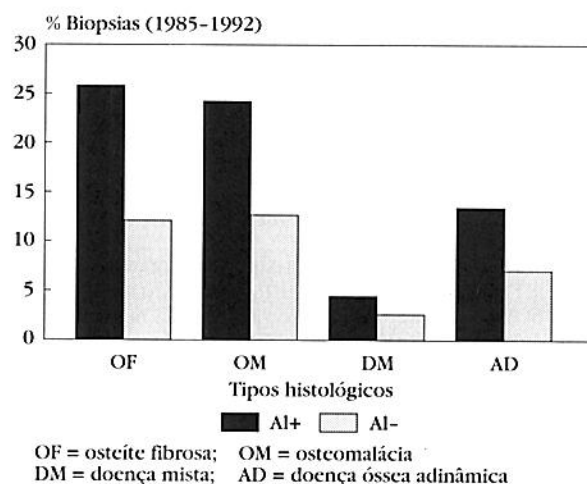


Gráfico 24.1 - Freqüência de doença óssea em hemodiálise (N =)

etiológico^{1, 2, 7, 21}. Entretanto, o principal tipo histológico, observado nas "epidemias" de intoxicação alumínica, que ocorriam em centros de diálise, era a osteomalácia. Passou-se a acreditar, então, que a doença óssea adinâmica fosse consequência de sobrecargas alumínicas menores. Os trabalhos de Andress e cols.¹ corroboraram tal hipótese. Esses autores, estudando grupos de pacientes portadores de doença óssea adinâmica e de osteomalácia, submetidos ao teste a desferroxamina, verificaram que, embora os dois grupos apresentassem níveis semelhantes de hormônio de paratireóide (PTH), o grupo com doença óssea adinâmica cursava com menor sobrecarga alumínica que o grupo com osteomalácia. Na mesma época, Charhon e cols.⁷ concluíram que o grau de comprometimento da função paratireoidiana na intoxicação alumínica seria o fator determinante do desenvolvimento de um ou outro desses dois tipos histológicos. Ainda, nesse estudo,

os níveis de PTH dos pacientes com osteomalácia eram significativamente maiores que os dos pacientes portadores de doença óssea adinâmica, sugerindo ser o PTH o responsável pela maior formação de matriz osteóide observada na osteomalácia. A implicação do PTH, nesse sentido, também foi demonstrada experimentalmente por Rodrigues e cols.²³. Estudando ratos urêmicos, paratireoidectomizados ou não, e expostos ao mesmo nível de intoxicação alumínica, esses autores demonstraram que os animais paratireoidectomizados apresentavam volume osteóide menor, quando comparados aos seus controles.

Além da intoxicação alumínica, a doença óssea adinâmica tem sido associada ao *Diabetes mellitus* e a outros fatores etiológicos, como, por exemplo, o uso de flúor, a corticoterapia prolongada, a sobrecarga de ferro, as doses elevadas de metabólitos ativos da vitamina D e o tipo de diálise utilizado pelo paciente.

A associação entre *Diabetes mellitus* e anormalidades do metabolismo ósseo e mineral é conhecida há vários anos¹². A deficiência de insulina interfere no metabolismo ósseo através da diminuição de hormônios sistêmicos e locais como o PTH, o hormônio de crescimento e a IGF-1, responsáveis pelo recrutamento de osteoblastos, acarretando uma redução do número dessas células. A deficiência de insulina também pode alterar o metabolismo da 1,25-di-idroxicolecalciferol (1,25(OH)₂-D₃), quer diminuindo a atividade da 1-alfa hidroxilase renal, quer diminuindo a ação periférica da 1,25(OH)₂-D₃, caracterizando um quadro de resistência à vitamina D. Outros efeitos dessa deficiência são a hipercaleiúria e o aumento da glicosilação do colágeno. Dessa forma, a interação de todos esses fatores contribuiria para a diminuição da taxa de formação óssea e a osteopenia freqüentemente observada em pacientes

diabéticos^{1, 18, 20}. Em estudo recente, comparamos a histologia óssea de pacientes diabéticos, com função renal normal e em diálise, aos seus respectivos grupos controles. Verificamos que a diminuição da massa óssea pôde ser constatada em ambos os grupos de diabéticos e que os pacientes diabéticos em diálise apresentavam uma alta incidência (78,5%) de doença óssea adinâmica, além de um maior grau de intoxicação alumínica (Tabela 24.1).

O flúor, utilizado em baixas doses no tratamento da osteoporose, estimula a síntese de matriz osteóide. Porém, se administrado em doses elevadas, pode deprimir a atividade osteoblástica, conseqüentemente diminuindo a formação óssea³. No entanto, o papel do flúor como agente etiológico dos quadros de osteodistrofia renal – mais precisamente, da osteomalácia e da doença óssea adinâmica – não está estabelecido.

A corticoterapia prolongada está diretamente associada à reduzida taxa de formação óssea e à osteoporose⁵. Dessa forma, de acordo com Drüeke⁸, pacientes urêmicos que reiniciam diálise após rejeição crônica de enxerto renal apresentam risco de desenvolver doença óssea adinâmica.

Com relação à sobrecarga de ferro, Vernejoul e cols.²⁵, utilizando modelo experimental de sobrecarga de ferro em porcos, revelaram discreta diminuição da formação óssea em comparação com o grupo controle. No entanto, dados clínicos ou experimentais não evidenciaram até o momento, de modo convincente, o papel da sobrecarga de ferro no desenvolvimento da doença óssea adinâmica^{13, 22}.

O uso de calcitriol, oral ou endovenoso, em doses elevadas e intermitentes – pulsoterapia – tem sido apontado por alguns autores como causa de doença óssea adinâmica²⁴. O princípio da pulsoterapia com calcitriol baseia-se na saturação

Tabela 24.1 – Parâmetros histomorfométricos estáticos de pacientes diabéticos com função renal normal (G1), de controles normais (G2), de diabéticos em hemodiálise (G3) e de não-diabéticos em hemodiálise (G4).

	BV/TV (%)	OV/BV (%)	Ob (%)	Oc (%)	ES/BS (%)	Fbv (%)	ALS (%)
G1 (n = 7)	15,9 ± 3,2*	1,1 ± 0,8	1,3 ± 1,5	1,5 ± 1,8	2,8 ± 1,1	0	0
G2 (n = 7)	21,3 ± 5,6	1,8 ± 0,5	2,6 ± 2,0	0,8 ± 0,5	1,9 ± 2,0	0	0
G3 (n = 14)	21,4 ± 7,8**	6,6 ± 9,4**	2,0 ± 3,1**	1,1 ± 2,1**	7,5 ± 6,2**	0,6 ± 1,0**	28,0 ± 32,1**
G4 (n = 11)	28,6 ± 6,5	19,2 ± 20,2	8,9 ± 7,6	4,0 ± 3,3	17,5 ± 9,5	3,5 ± 2,5	11,1 ± 26,2

BV/TV = volume ósseo; OV/BV = volume osteóide; Ob = superfície osteoblástica; Oc = superfície osteoclástica; ES/BS = superfície reabsorvida; Fbv = volume de fibrose; ALS = superfície com depósitos de alumínio.

* p < 0,05 G1 × G2

** p < 0,05 G3 × G4

dos receptores de $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$, presentes nas paratireóides, reduzindo a síntese do PTH e promovendo a chamada "paratireoidectomia química".

Apresentamos, através do gráfico 24.2, o caso de uma paciente de 19 anos, em hemodiálise há 7 anos, cujas principais queixas eram dores ósseas e dificuldade à deambulação. A biopsia óssea confirmou a presença de osteíte fibrosa severa, e a administração de calcitriol em pequenas doses (0,5 a 1,5 $\mu\text{g}/\text{dia}$) não foram suficientes para melhorar o quadro clínico e laboratorial. Optou-se, então, pela pulsoterapia com calcitriol, por via oral e na dose de 3,5 μg , após cada sessão de hemodiálise. O tratamento, com duração de 10 meses, resultou em melhora clínica acentuada, além da normalização dos níveis séricos de PTH e de fosfatase alcalina. A biopsia óssea, realizada no final da pulsoterapia, revelou, entretanto, características de doença óssea adinâmica.

A pulsoterapia com calcitriol, apesar de seus efeitos benéficos, exige um controle adequado dos níveis de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e PTH. Do contrário, pode acarretar quadros de hipercalcemia e hiperfosfatemia, o que obriga, nessa última condição, o uso de quelantes de fósforo contendo alumínio, aumentando o risco de intoxicação alumínica. Para se evitar essa situação, alguns autores, como Fournier e cols.¹⁰, sugerem que se diminua a concentração de cálcio no dialisato, o que permitiria o uso de altas doses de sais de cálcio como quelantes de fósforo, sem, contudo, provocar hipercalcemia. A interrupção da pulsoterapia, quando os níveis de PTH atingirem três vezes o valor superior da normalidade, pode, seguramente, prevenir o aparecimento da doença óssea adinâmica.

A hipofosfatemia, além de ser uma condição pouco presente nos pacientes em diálise, não tem sido associada à doença óssea adinâmica. Em nosso meio, Jorgetti¹⁵, estudando pacientes hemodialisados, observou hipofosfatemia associada à osteomalácia, atribuindo tal achado ao quadro de desnutrição em que se encontravam esses pacientes.

Recentemente, Carvalho⁶ demonstrou uma alta frequência de doença óssea adinâmica (34,8%), associada à hipofosfatemia, em pacientes renais crônicos mantidos em tratamento conservador. Esses pacientes tinham como características a idade, o "clearance" de creatinina, o cálcio e o bicarbonato plasmáticos mais elevados que os dos outros grupos histológicos. Ainda em comparação aos outros grupos, apresentavam níveis reduzidos de fósforo, níveis normais de fosfatase alcalina, PTH-NH₂, $25(\text{OH})\text{-D}_3$ e $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$, estando esse último no limite superior da normalidade (Tabela 24.2). Tratava-se, portanto, de pacientes portadores de IRC moderada que apresentavam níveis normais de $25(\text{OH})\text{-D}_3$, $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$ e

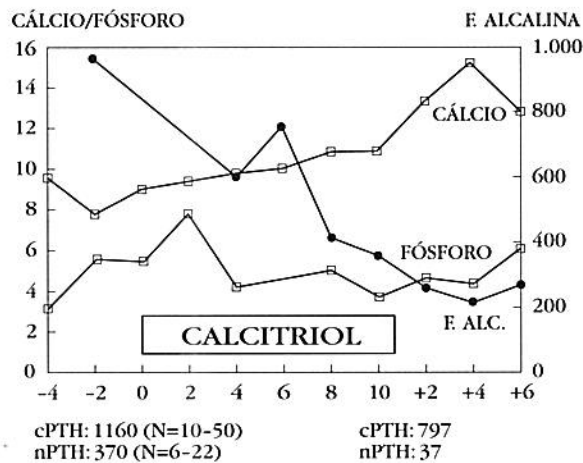


Gráfico 24.2 - Pulsoterapia com calcitriol.

PTH-NH₂. A observação de correlações diretas entre os níveis de fósforo sérico e de PTH-NH₂ ($r = 0,68$; $p < 0,05$) e inversa entre os níveis séricos de PTH-NH₂ e de $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$ ($r = -0,63$; $p < 0,05$) sugerem a ação indireta da hipofosfatemia na promoção de uma maior síntese de $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$, na vigência de IRC. Dessa forma, níveis séricos mais elevados de $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$ seriam suficientes para inibir a síntese de PTH, responsável pelo desenvolvimento de baixo remanejamento ósseo e, conseqüentemente, pela doença óssea adinâmica observada.

Em relação à associação entre doença óssea adinâmica e tipo de tratamento dialítico, Sherrard e cols.²⁴, em trabalho recente, demonstraram que essa doença óssea era mais freqüente nos pacientes em diálise peritoneal do que naqueles em hemodiálise. Os autores atribuíram tal achado ao fato de o grupo em diálise peritoneal ser composto por maior número de diabéticos e por pacientes com idade mais elevada que aqueles em hemodiálise.

QUADRO CLÍNICO E LABORATORIAL

As manifestações clínicas presentes em pacientes portadores de doença óssea adinâmica não são diferentes das observadas em pacientes com outros tipos histológicos, principalmente quando estão associadas à intoxicação alumínica.

Na tabela 24.3 estão descritas as manifestações clínicas, relacionadas à doença óssea, observadas em 40 pacientes urêmicos, em hemodiálise, submetidos à biopsia óssea por apresentarem sinais e sintomas de osteodistrofia renal. A biopsia óssea revelou depósitos de alumínio em todos os casos e somente 5 pacientes (12,5%) foram classificados como portadores de doença óssea adinâmica. A dor óssea foi o sintoma mais observado em todos os pacientes, indistintamente do tipo histológico presente, acometendo principal-

Tabela 24.2 – Caracterização dos pacientes com doença mista (DM), osteíte fibrosa (OF), doença óssea adinâmica (AD) e osteomalácia (OM), segundo os principais parâmetros de insuficiência renal crônica (Carvalho)⁶.

	G1			G2	
	N	DM (8)		OF (3)	AD (8)
Idade (anos)		50,6 ± 11,8	49,3 ± 9,3		58,7 ± 12,5 ^b 38,5 ± 7,7 ^b
TIRC (anos)		2,1 ± 1,5	8,2 ± 4,0		3,2 ± 2,6 2,2 ± 1,9
Cl CREAT. (mL/min/1,73m ² SC)		15,2 ± 8,7 ^a	17,2 ± 9,2		32,8 ± 14,0 ^{a, b} 10,8 ± 2,0 ^b
Cálcio (mg/dL)		9,0 ± 0,7	9,4 ± 0,5		9,9 ± 1,1 ^b 7,8 ± 1,4 ^b
Fósforo (mg/dL)		4,4 ± 1,3 ^a	4,5 ± 0,9		3,1 ± 0,9 ^{a, b} 5,0 ± 1,5 ^b
Magnésio (mg/dL)		1,9 ± 0,5	1,9 ± 0,7		2,4 ± 0,6 2,0 ± 0,6
pH		7,31 ± 0,08	7,34 ± 0,02		7,31 ± 0,03 ^b 7,27 ± 0,02 ^b
BIC. PL. (mEq/L)		19,2 ± 5,1 ^a	23,6 ± 2,5		25,1 ± 2,9 ^{a, b} 17,7 ± 3,6 ^b
F. ALC. (mU/mL)		245,8 ± 164,1	229,3 ± 118,0		147,5 ± 60,2 211,2 ± 121,8
PTH-NH ₂ (pmol/L)		45,3 ± 48,9 ^a	50,0 ± 30,5		10,3 ± 3,3 ^{a, b} 44,5 ± 13,3 ^b
25(OH)-D ₃ (ng/mL)		9,7 ± 4,1 ^a	11,3 ± 2,5		15,8 ± 7,2 ^a 10,0 ± 6,2
1,25(OH) ₂ -D ₃ (pg/mL)		33,8 ± 15,6	20,6 ± 10,5		48,1 ± 37,3 ^b 17,0 ± 8,4 ^b

TIRC = tempo de insuficiência renal crônica; Cl. CREAT. = "clearance" de creatinina; BIC. PL. = bicarbonato plasmático; F. ALC. = fosfatase alcalina; PTH-NH₂ = paratormônio fração aminoterminal; 25(OH)-D₃ = calcifediol; 1,25(OH)₂-D₃ = calcitriol; G1 = pacientes com alto remanejamento ósseo; G2 = pacientes com baixo remanejamento ósseo. Teste de Mann-Whitney: ^aAD vs DM (p < 0,05); ^bAD vs OM (p < 0,05).

Tabela 24.3 – Osteodistrofia renal – manifestações clínicas de pacientes em hemodiálise (Jorgetti)¹⁵.

	OF(%) (n = 17)	OM(%) (n = 11)	DM(%) (n = 7)	AD(%) (n = 5)
Dor óssea	82,3	81,8	100	100
Dor muscular	58,8	81,8	57,1	40
Fraqueza muscular	94,1	81,8	71,4	40
Fraturas	23,5	18,1%	14,2	0

OF = osteíte fibrosa; OM = osteomalácia;
DM = doença mista; AD = doença óssea adinâmica

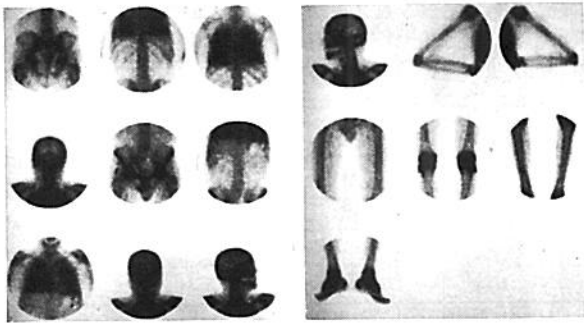


Figura 24.1 - Cintilografia óssea.

mente calcânhares, pernas, bacia e costelas. Os sintomas musculares (fraqueza e dor) foram menos detectados no grupo de doença óssea adinâmica, no qual não se observou também a presença de fraturas.

Recentemente, Eisenberg e cols.⁹ descreveram o caso de um paciente com doença óssea adinâmica que desenvolveu importantes calcificações extra-ósseas. Atribuíram tal fato à diminuição do remanejamento ósseo que levaria à menor deposição de cálcio e fósforo no esqueleto, favorecendo o aparecimento de calcificações ectópicas. Na figura 24.1 apresentamos a cintilografia óssea de um paciente de 53 anos, em hemodiálise há 8 anos, na qual observamos calcificações pulmonares difusas, bem como comprometimento articular severo. Esse paciente foi submetido a biópsia óssea que revelou doença óssea adinâmica e intoxicação alumínica grave (100% das trabéculas ósseas recobertas por alumínio). O tratamento com desferroxamina realizado durante 6 meses não resultou em melhora clínica relevante e uma nova biópsia revelou não somente a persistência da doença óssea adinâmica, como também pequena redução dos depósitos ósseos de alumínio (68% das trabéculas ósseas recobertas por alumínio). Novo tratamento com desferroxamina foi instituído por um período

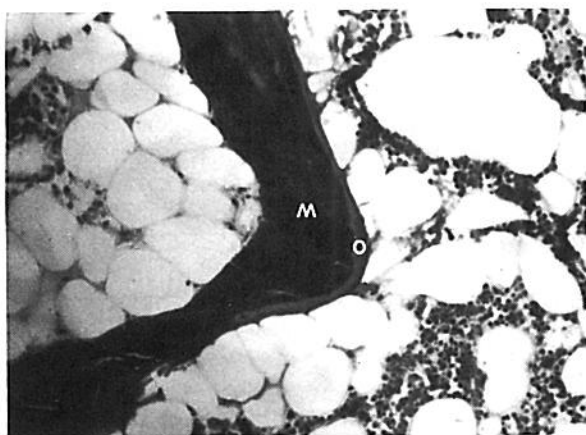


Figura 24.2 - Doença óssea adinâmica. Azul-de-toluidina - 120x. O = matriz osteoide; M = osso mineralizado.

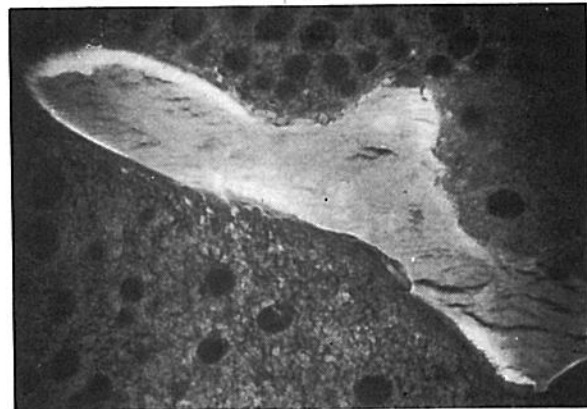


Figura 24.3 - Doença óssea adinâmica. Fluorescência - 120x. Marcação negativa pela tetraciclina.

de 1,5 ano e não logrou melhora clínica nem laboratorial, visto que, ao longo de todo o seguimento, o paciente não apresentou elevação dos níveis de fosfatase alcalina, mantendo o produto cálcio e fósforo elevado. Assim, a doença óssea adinâmica, por cursar com baixo remanejamento ósseo, pode favorecer o aparecimento de calcificações ectópicas, principalmente se houver intoxicação alumínica concomitante, outro fator que dificultaria a deposição de cálcio e fósforo no esqueleto.

Quanto aos achados bioquímicos, os pacientes portadores de doença óssea adinâmica apresentam-se, classicamente, com níveis séricos normais ou baixos de fosfatase alcalina e PTH, principalmente quando comparados a pacientes com outros tipos de doença óssea renal.

Fournier e cols.¹¹ relataram que 50% dos pacientes com doença óssea adinâmica por eles observados apresentavam níveis de PTH intacto dentro da normalidade. Quando a fração de PTH dosado era a carboxiterminal ou a porção média, os níveis de PTH eram 2 a 4 vezes superiores à normalidade, muito menor que as 10 vezes observadas nos pacientes com osteíte fibrosa.

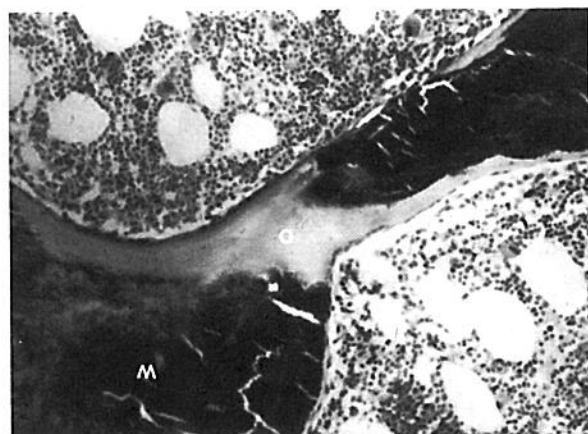


Figura 24.4 - Osteomalácia. Azul-de-toluidina - 120x. O = matriz osteoide; M = osso mineralizado.

QUADRO HISTOLÓGICO

O quadro histológico da doença óssea adinâmica caracteriza-se por diminuição das superfícies de formação e reabsorção ósseas, menor número de osteoblastos e osteoclastos; redução da matriz osteóide (volume e espessura normais ou diminuídos) e, concomitante, por defeito de mineralização revelado pela reduzida taxa de formação óssea, ou mesmo pela ausência de marcação pela tetraciclina (Figs. 24.2 e 24.3). Difere histologicamente da osteomalácia pela reduzida quantidade de matriz osteóide (Fig. 24.4).

TRATAMENTO

Uma vez estabelecida a etiologia da doença óssea adinâmica, o tratamento deve ser instituído. Quando o agente é o alumínio, deve-se identificar a fonte de intoxicação – a água de preparo do dialisato e/ou os quelantes de fósforo contendo alumínio –, visando diminuir o aporte do metal. O tratamento com desferroxamina deve seguir o mesmo esquema terapêutico preconizado para os casos de osteomalácia. Assim, a droga deve ser administrada na dose de 20mg/kg de peso, uma vez por semana, pelo período mínimo de 6 meses. Nos casos de doença óssea adinâmica idiopática, aqueles nos quais não foi possível estabelecer o agente etiológico, o tratamento é uma incógnita. Muitas vezes esses pacientes são assintomáticos e pouco se conhece sobre a morbidade da doença. Uma característica clínica frequentemente encontrada é a tendência à hipercalemia. Em tal situação, a redução dos sais de cálcio – utilizados como quelantes de fósforo – e a diminuição dos níveis de cálcio do dialisato têm seu efeito não só no controle da hipercalemia, como também no aumento da secreção de PTH, promovendo, assim, a ativação do remanejamento ósseo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDRESS, D.L.; MALONEY, N.A.; COBURN, J.W.; ENDRES, D.B. & SHERRARD, D.J. – Osteomalacia and aplastic bone disease in aluminum-related osteodystrophy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **65**:11-16, 1987.
2. ANDRESS, D.L.; MALONEY, N.A.; ENDRES, D.B. & SHERRARD, D.J. – Aluminum – associated bone disease in chronic renal failure: high prevalence in a long-term dialysis population. *J. Bone Miner. Res.*, **1**:391-398, 1986.
3. BOIVIN, G.; CHAPUY, M.C.; BAUD, C. & MEUNIER, J.P. – Fluoride content in human iliac. Results in controls, patients with fluorosis and osteoporotic patients treated with fluoride. *J. Bone Miner. Res.*, **3**:497-502, 1980.
4. BOUILLON, R. – Diabetic bone disease. *Calcif. Tissue Int.*, **49**:155-160, 1991.
5. BRISSOT, C.; MEUNIER, J.P.; CHAPUY, M.C. & LEJEUNE, E. – Histomorphometric profile, pathophysiology and reversibility of corticosteroid induced osteoporosis. *Metab. Bone Dis. Rel. Res.*, **1**:303-311, 1979.
6. CARVALHO, A.B. – *Osteodistrofia Renal em Pacientes Renais Crônicos Mantidos em Tratamento Conservador*. Tese de Doutorado, Escola Paulista de Medicina. São Paulo, 1993.
7. CHARHON, S.A.; CHAVASSIEUX, P.M.; CHAPUY, M.C.; BOIVIN, G.Y. & MEUNIER, P.J. – Low rate of bone formation with or without histologic appearance of osteomalacia in patients with aluminum intoxication. *J. Lab. Clin. Med.*, **106**:123-131, 1985.
8. DRÜEKE, T.B. – Adynamic bone disease, anaemia, resistance to erythropoietin and iron-aluminium interaction. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **1**(Suppl.):12-16, 1993.
9. EISENBERG, B.; TZAMALOUKAS, A.; HARTSHORNE, M.; LISTRON, M.B.; ARRINGTON, E.R. & SHERRARD, D.J. – Periarticular tumoral calcinosis and hypercalcemia in a hemodialysis patient without hyperparathyroidism: a case report. *J. Nucl. Med.*, **31**:1099-1103, 1990.
10. FOURNIER, A.; DRÜEKE, T.; MORINIÈRE, P.; ZINGRAFF, J.; BOUDAILLIEZ, B. & ACHARD, J.M. – Nouveaux traitements de l'hyperparathyroïdisme de l'insuffisance rénale. In: Grünfeld, J.P. (ed.). *Actualités Néphrologiques. Jean Hamburger – Hôpital Necker*. Paris, Flammarion, 1991, p. 233.
11. FOURNIER, A.; MORINIÈRE, P.; COHEN-SOLAL, M.E.; BOUDAILLIEZ, B.; ACHARD, J.M.; MARIE, A. & SEBERT, J.L. – Adynamic bone disease in uremia: may it be idiopathic? Is it an actual disease? *Nephron*, **58**:1-12, 1991.
12. FROST, H.M. – Lamellar bone physiology in diabetes mellitus. *Henry Ford Hosp. Med. Bull.*, **12**:495-572, 1964.
13. GRATWICK, G.M.; BULLOGH, P.G.; BOHNE, W.H.O.; MARKENSON, A.L. & PETERSON, C.M. – Thalassemic osteoarthropathy. *Ann. Intern. Med.*, **88**:494-501, 1976.
14. ITTEL, T.H.; GRUBER, E.; HEINRICH, A.; HANDT, S.; HOFSTÄDTER, F. & SIEBERTH, H.G. – Effect of fluoride on aluminum-induced bone disease in rats with renal failure. *Kidney Int.*, **41**:1340-1348, 1992.
15. JORGETTI, V. – *Terapia com Desferrioxamina em Pacientes Hemodialisados Crônicos Portadores de Osteopatia Aluminica: Estudo Prospectivo*. Tese de Doutorado, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 1991.
16. LLACH, F.; FELSENFELD, A.J.; COLEMAN, M.D.; KEVENEY JR., J.J.; PEDERSON, J.A. & MEDLOCK, T.R. – The natural course of dialysis osteomalacia. *Kidney Int.*, **29**(Suppl. 18):S74-S79, 1986.
17. MALLUCHE, H.H. & FAUGERE, M.C. – Risk of adynamic bone disease in dialysed patients. *Kidney Int.*, **42**(Suppl. 38):S62-S67, 1992.
18. McNAIR, P.; CHRISTENSEN, M.S.; MADSBAD, S.; CHRISTENSEN, C. & TRANSBOL, I. – Hypoparathyroidism in diabetes mellitus. *Acta Endocrinol.*, **96**:81-86, 1981.
19. MORINIÈRE, P.; COHEN-SOLAL, M.; BELBRIK, S.; BOUDAILLIEZ, B.; MARIE, A.; WESTEEL, P.F.; RENAUD, H.; FIEVET, P.; DALAU, J.D.; SEBERT, J.C. & FOURNIER, A. – Disappearance of aluminic bone disease in a long term asymptomatic dialysis population restricting Al(OH)₃ intake: emergence of an idiopathic adynamic bone disease not related to aluminum. *Nephron*, **53**:93-101, 1989.
20. OTT, S.M.; MALONEY, N.A.; COBURN, J.W.; ALFREY, A.C. & SHERRARD, D.J. – The prevalence of bone aluminum deposition in renal osteodystrophy and its relation to the response to calcitriol therapy. *N. Engl. J. Med.*, **307**:709-714, 1982.
21. PARISIEN, M.; CHARHON, S.A.; ARLOT, M.; MAINETTI, E.; CHAVASSIEUX, P.; CHAPUY, M.C. & MEUNIER, P.J. – Evidence for a toxic effect of aluminum on osteoblasts: A histomorphometric study in hemodialysis patients with aplastic bone disease. *J. Bone Miner. Res.*, **3**:259-267, 1988.
22. RIOJA, L.; GIROT, R.; GARABEDIAN, M. & COURNOT-WITMER, G. – Bone disease in children with homozygous – thalassemia. *Bone Miner.*, **8**:69-86, 1990.
23. RODRIGUEZ, M.; LORENZO, V.; FELSENFELD, A.J. & LLACH, F. – Effect of parathyroidectomy on aluminum tox-

- icity and azotemic bone disease in the rat. *J. Bone Miner. Res.*, **5**:379-386, 1990.
24. SHERRARD, D.J.; HEREZ, G.; PEY, Y.; MALONEY, N.A.; GREENWOOD, C.; MANUEL, A.; SAIPHOO, C.; FENTON, S.S. & SEGRE, G.V. – The spectrum of bone disease in end-stage renal failure – An evolving disorder. *Kidney Int.*, **43**:436-442, 1993.
25. VERNEJOU, M.C. de; POINTILLARD, A.; CYWINER GOLENZER, C. & MORIEUX, C. – Effects of iron overload on bone remodelling in pigs. *Am. J. Pathol.*, **116**:377-384, 1984.
26. VICENTI, F.; ARNAUD, S.; MEKER, R. & GENANT, H. – Parathyroid and bone response of the diabetic patients to uremia. *Kidney Int.*, **25**:677-682, 1984.

USE OF VITAMIN D AND ITS DERIVATES IN THE PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF HYPERPARATHYROIDISM SECONDARY TO RENAL FAILURE

Tilman B. Drüeke
Marcos Kubrusly

INTRODUCTION

During recent years, the insight into the pathogenesis of hyperparathyroidism secondary to renal failure has improved with the introduction of molecular biology techniques and the availability of increasingly sensitive and specific assays for calcium-regulating hormones. This has led to new concepts in the prophylaxis and the treatment of a complication of uremia which is often serious and may be sometimes even invalidating. Hopefully, the improved understanding of underlying mechanisms and subsequently a more appropriate application of therapeutical and prophylactic measures will lead to better longterm results in the near future.

In this chapter, we wish to discuss the following, currently controversial issues concerning the treatment and the prevention of secondary hyperparathyroidism: (1) At which time point of chronic renal failure, in which patients, and at which dose should a vitamin D metabolite be used? (2) Which mode and route of administration should be chosen?

Before discussing the use of vitamin D and its derivates, it appears useful to provide a brief review of the pathogenesis of hyperparathyroidism in renal failure. The concepts dealing with the pathogenesis of this complication have evolved considerably during the last decade. A number of factors are involved in the development of secondary hyperparathyroidism, as shown in Figure 25.1

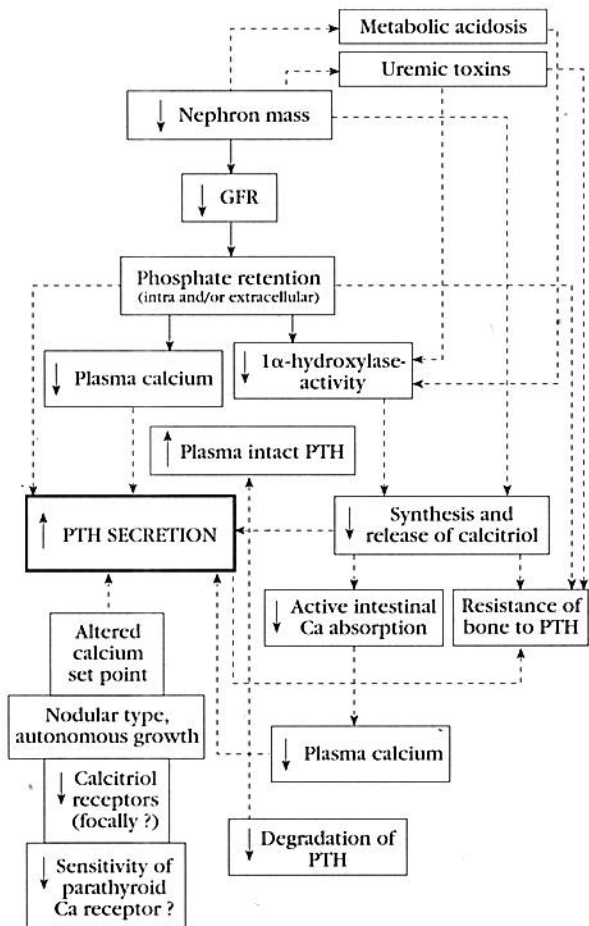


Figure 25.1 – Diagram of pathophysiology of hyperparathyroidism secondary to renal insufficiency.

FACTORS PLAYING A ROLE IN THE PATHOGENESIS OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM DURING CHRONIC RENAL FAILURE

Role of hypercalcemia

It has long been known that the calcium ion is a major factor involved in the regulation of PTH secretion: a decrease in plasma ionized calcium stimulates, and an increase inhibits the release of the hormone from the parathyroid cell into the circulation. During chronic renal failure, a hypocalcemia is often observed which may be secondary to a decrease in plasma calcitriol and often also to a diminished dietary intake of calcium, at least during the more advanced stages of the disease.

Acute effect of plasma calcium on PTH secretion

The relation between extracellular calcium and parathyroid hormone secretion exhibits a sigmoidal shape. The normal relation between these two parameters is generally perturbed in chronic renal failure: the set point of the inhibition of PTH secretion by calcium is increased, that is the plasma concentration which is able to suppress by 50% the maximal secretion of parathyroid cells. Moreover, the analysis of the sigmoidal curve shows an increased sensitivity of the parathyroid cell to calcium in uremic patients with severe hyperparathyroidism, compared with patients having the adynamic type bone disease²⁷.

Direct control by calcium of PTH synthesis

More recently, a stimulation of PTH mRNA expression has also been demonstrated in response to a low plasma calcium concentration, indicating a direct action of the cation not only at the level of PTH secretion, but also at that of PTH synthesis⁸⁹.

Calcium signal transmission through a calcium-specific protein in the parathyroid cell membrane

It has recently become apparent that calcium exerts its action on the parathyroid cell through a calcium-specific protein located in the cell membrane (also called "calcium receptor"). This protein has been cloned only some months ago by two independent groups¹⁴. Moreover, a specific agonist has been synthesized and the study of its effect is in progress at present²⁹. This development constitutes a promising new tool in the prevention and the treatment of hyperparathyroidism.

A permanently elevated plasma calcium level should theoretically prevent the occurrence of secondary hyperparathyroidism. However, Lopez-Hilker et al.⁵² demonstrated in subtotally ne-

phrectomized dogs that hyperparathyroidism developed even in the presence of chronic hypercalcemia obtained by the oral administration of calcium carbonate. This observation has been interpreted by the authors to argue against the hypothesis that a decrease in plasma calcium is the major or sole trigger for the parathyroid overfunction of chronic renal failure.

Role of decreased plasma calcitriol

An absolute or relative deficiency of calcitriol production in the kidney is thought to play a key role in the initial phase of chronic renal failure. The precise cause of this deficiency is not clear at present. Some evidence has accumulated in favor of the hypothesis that it could be due to an increase in intracellular phosphate at the level of the renal tubular epithelium, leading to a suppression of calcitriol synthesis. Calcitriol exerts a negative feedback control on the parathyroid gland via several mechanisms. Moreover, it controls the intestinal absorption, the skeletal mobilization, and the renal handling of calcium and phosphate and hence the plasma levels of these ions.

Inhibition of PTH synthesis by calcitriol

A direct suppressive effect of high plasma calcitriol concentrations at the level of the PTH gene in the parathyroid glands has been established during recent years and the molecular mechanisms have been characterized, resulting in a diminished transcription of mRNA and translation into PTH. Conversely, a decrease in circulating calcitriol leads to a stimulation of PTH synthesis. The action of calcitriol at the parathyroid gland level appears to be largely predominant over that of other vitamin D metabolites, namely 24,25 (OH)₂ vitamin D₃ and 25,26 (OH)₂ vitamin D₃^{52, 62, 76}, the plasma levels of which may also be decreased in chronic renal failure, although not consistently so^{46, 69}.

As early as in 1981 has a calcium-independent suppressive effect of calcitriol on PTH secretion been suggested by Madsen et coll.⁵³, based on their findings with intravenously administered calcitriol. They obtained a decrease in plasma PTH concentration in patients with acute renal failure in whom plasma ionized calcium was maintained constant by lowering the calcium concentration of the peritoneal dialysis fluid. However, at that time some doubt was expressed as to whether this effect was unambiguously due to a direct action of calcitriol on the parathyroid cell since *in vitro* studies using dispersed parathyroid cells failed to show a direct inhibition of PTH synthesis by calcitriol⁵⁵. It was recognized, however, that calcitriol could bind to the cytosol and

the nucleus of the parathyroid cell. In subsequent experiments, this apparent inconsistency was solved in that it could be shown that the parathyroid cells had to be incubated with calcitriol for at least 12 to 24 hours to exert an inhibitory effect²⁸. Furthermore, *in vitro* experiments and *in vivo* studies in the rat^{74, 76, 77} showed that calcitriol inhibited pre-pro-PTH synthesis directly and dose-dependently at the transcriptional level by acting on the 5'-flanking region of the gene by mechanisms independent of new protein synthesis.

The action of calcitriol classically proceeds through binding onto specific receptors (VDR) in target cells. A decrease in the number of calcitriol receptors in the parathyroid tissue of uremic patients has been reported by several workers^{40, 58}, without a change of the affinity for calcitriol. Such a decrease, together with low plasma levels of calcitriol, could further contribute to the stimulation of PTH synthesis and secretion. The reliability of these findings has been questioned by the Heidelberg group⁸¹ which incriminated artifactual bench proteolysis of the VDR as being at the origin of the decrease in receptor number.

A very recent study from Japan shed new light on this controversial issue³¹. These authors demonstrated a marked decrease in VDR expression in areas of nodular transformation within hyperplastic parathyroid tissue whereas no such down regulation of the receptor was seen in non transformed, purely hyperplastic tissue. Thus, apparently opposite findings in previous studies could in fact be due to different types of parathyroid tissue examined.

A diminished parathyroid tissue response in patients treated by calcitriol could be due to such a decrease in calcitriol expression in nodular-type transformed parathyroid glands. Alternatively, a diminished response may be explained by autonomous, monoclonal-type growth of parathyroid nodules with nonregulated PTH synthesis and/or secretion^{6, 26}. We have previously shown that such nodular transformation of hyperplastic parathyroid tissue frequently occurs in uremic patients on long-term hemodialysis with severe secondary hyperparathyroidism³².

Increase of the calcium sensitivity of PTH secretion

Calcitriol exerts not only a plasma calcium-independent suppressive effect on PTH synthesis but may also alter the release of synthesized PTH in response to calcium. Its deficiency in chronic renal failure has been shown to be responsible, at least in part, for the increase of the set-point and/or of the slope of the sigmoidal curve of calcium-regulated PTH secretion. On the average, the set-point for calcium is 1.0mM for normal parathy-

roid cells maintained in culture medium and 1.26mM for cells sampled from uremic, hyperplastic parathyroid glands⁷⁸. The increase in the set-point of calcium-regulated PTH secretion is also responsible for the increased calcium concentration necessary to inhibit adenylate cyclase activity of cell membranes prepared from uremic parathyroid glands. In case plasma calcitriol concentration is subnormal, plasma calcium concentration must be higher than normal to prevent PTH hypersecretion. Conversely, an increase of plasma calcitriol concentration towards normal or even supranormal levels (for example after oral or intravenous calcitriol administration) may lead to a normalization of the calcium set-point²¹ but not in all instances⁶⁹.

Inhibition of parathyroid cell proliferation

The administration of calcitriol to rats with experimental renal insufficiency is followed by an inhibition of parathyroid cell proliferation and is even able to prevent the development of parathyroid hyperplasia⁸³. Calcitriol may exert its antimitotic effects on the parathyroid gland by inhibiting the expression of the replication-associated oncogene, *c-myc*¹¹.

Decrease of intestinal absorption of calcium

A reduction of circulating calcitriol leads to a decrease in the intestinal absorption of calcium. Such a decrease is associated with hypocalcemia and thereby an increase of PTH secretion. In keeping with this, Malluche et al.⁵⁵ showed that the fractional absorption of calcium was decreased in a few patients with mild renal failure, in one half of those with moderate, and in the majority of those with severe renal insufficiency.

Calcitriol and bone calcium and phosphorus

Even though the well known acute effect of calcitriol on the skeleton is to enhance the release of calcium and phosphorus, its chronic effects is probably that of promoting bone formation by making more calcium and phosphorus available at the level of the mineralization front. A decrease in plasma calcitriol would therefore be associated with diminished skeletal calcification.

Role of hyperphosphatemia

During incipient renal failure, the plasma concentration of phosphorus is either normal or even decreased, as is that of plasma ionized and total calcium. A relative or absolute decrease of plasma phosphorus, with respect to plasma calcitriol, has been observed in patients with early renal insufficiency in the fasting as well as in the

postabsorptive state⁶⁶. It is only during the more advanced stages of chronic renal insufficiency that a hyperphosphataemia develops in most of the patients, in accord with the so-called "trade-off hypothesis" formulated by Bricker and Slatopolsky many years ago¹¹.

Phosphorus possesses indirect and possibly also direct stimulating effects on PTH secretion through several mechanisms.

Indirect role of phosphate

In the past, according to the "trade-off hypothesis"¹¹, it was assumed that the difficulty for the kidneys to excrete phosphate would cause transient elevations of serum phosphate levels after each meal. This in turn would lower the serum concentration of ionized calcium physicochemically, via a transgression of the calcium \times phosphate solubility product, and diminish plasma calcitriol via a depressed renal production of the most active metabolite of vitamin D, leading to a decrease in intestinal calcium absorption and thereby providing a low calcium signal to the parathyroid gland to stimulate PTH secretion.

Phosphate could also play an indirect role by decreasing renal 25-OH vitamin D 1 α -hydroxylase activity⁸⁶. Since in early renal insufficiency, plasma phosphate concentration is generally not elevated, the effect of phosphate could occur through an increase of its intracellular concentration in the renal tubular epithelium, leading to a suppression of 1 α -hydroxylase activity and thereby to diminished calcitriol plasma levels. Such an increase in intraepithelial phosphate concentration may result from the augmentation of the filtered load of phosphate per individual nephron occurring already during early renal failure.

In contrast, during advanced renal failure the progressive reduction of nephron mass ultimately leads to an increasing retention of phosphate in the plasma, usually when GFR falls below 30 mL/min \times 1.73 m². Under these conditions, the hyperphosphatemia would further enhance hypocalcemia through the formation of insoluble calcium phosphate salts, although even this concept has also been questioned².

Direct role of phosphate on the parathyroid gland tissue?

Some evidence has recently been provided in dogs⁵¹ and rats²⁰ with subtotal nephrectomy and advanced renal failure in favor of a direct role of phosphorus at the level of the parathyroid gland. These two studies showed that dietary phosphorus restriction could be associated with a decrease in plasma PTH levels in the absence of significant changes of plasma calcium and calcitriol.

The mechanism of such a direct effect of phosphate on PTH secretion, in case it really exists, is not yet elucidated. Changes of the phospholipid composition of the parathyroid cell membrane together with disturbances of calcium channel opening and of calcitriol receptor function have been incriminated²⁸.

Other factors

Skeletal resistance to the calcemic action of parathyroid hormone

Skeletal resistance to the calcemic action of PTH is another cause of hypocalcemia in patients with renal insufficiency. The calcemic response to the infusion of parathyroid extract (PTE) is significantly less marked in hypocalcemic patients with chronic renal failure than in normal subjects or patients with hypoparathyroidism²⁵. The mechanism of the skeletal resistance to PTH is unclear. A role for altered vitamin D metabolism is supported by observations that in patients with mild renal insufficiency the blunted calcemic response to PTH can be partially corrected by phosphorus restriction⁴⁹, and in dogs with acute renal failure⁵⁷ and rats with chronic renal failure⁸², calcitriol treatment results in a partial correction of the blunted calcemic response to PTE, data supporting a role of altered vitamin D metabolism. However, in a study by Galceran et al.³³ in uremic dogs with 5/6 nephrectomy, the blunted calcemic response to PTH was not corrected by the administration of calcitriol, whereas it could be completely restored by parathyroidectomy. This finding suggests that high levels of endogenous PTH may desensitize the skeleton to the administration of exogenous PTH. Other observations suggest that hyperphosphatemia or uremic toxins may account for the skeletal resistance of PTH⁸¹.

One of the mechanisms involved could be a down-regulation of the osteoblast PTH/PTHrP receptor. Our group has recently described such a down-regulation in the kidney of uremic rats⁸⁸. Whether a similar phenomenon exists at the level of bone has still to be demonstrated.

Metabolic acidosis

A further potential determinant of secondary hyperparathyroidism is metabolic acidosis. Recently, Bichara et al⁹ showed that an acute metabolic acidosis in normal rats, obtained by the injection of diluted HCl, caused a significant increase in plasma immunoreactive PTH level. In uremic patients maintained on intermittent hemodialysis, worsening of some biochemical and histological features of osteitis fibrosa was prevented by the long-term correction of metabolic acidosis, using bicarbonate instead of acetate as the dialysate buffer¹⁷. Cur-

rently, a definite proof has still to be provided for the contention that the correction of metabolic acidosis alone is capable of attenuating secondary hyperparathyroidism.

On the basis of the above findings it appears preferable to correct metabolic acidosis, a measure for which other arguments can be made such as reversal of protein hypercatabolism.

Uremic toxins

It has long been suspected that uremic toxins may play a role in the pathogenesis of hyperparathyroidism but convincing clinical or experimental evidence for such a role has been lacking during the last decade. This has changed with the recent demonstration by Hsu and Patel⁵⁸ that when perfusing rats with their own phosphate-free urine, renal 1α -hydroxylase activity was depressed and calcitriol synthesis inhibited. They further identified guanidinosuccinic acid, a long recognized uremic toxin, as being directly involved in the inhibition since this compound was able to inhibit calcitriol synthesis *in vitro* and to decrease circulating calcitriol levels of normal rats *in vivo*⁵⁵.

Reduced degradation of PTH

Increased secretion of PTH is the major factor responsible for high plasma levels of iPTH in patients with renal insufficiency. In addition, a disturbed catabolism of the hormone also contributes to high plasma levels not so much of intact PTH, but of PTH degradation products. Since the kidney plays an important role in the normal breakdown of PTH, decreased renal function is clearly a factor contributing to the increase in plasma PTH levels in uremia⁵⁷. Because the kidney may be the only organ capable of removing the carboxy-terminal fragments of PTH from circulation⁵⁶, the plasma levels of such fragments are greatly increased in renal failure. Thus, the measurement of iPTH with a radioimmunoassay specific for the carboxy-terminal fragment often reveals excessively increased hormone values in uremic patients which may be only loosely related or even entirely unrelated to the degree of osteitis fibrosa, in contrast to PTH values determined with the more recently introduced assay recognizing the intact hormone¹⁶. However, the kidney also plays a role in the degradation of the intact PTH 1-84 molecule, and studies of the metabolic clearance of bovine PTH 1-84 suggest that the latter is equally decreased in patients with renal failure⁵⁶. In practical terms, this decrease does not play a role since it is negligible in face of the very rapid half-life of intact PTH in the circulation.

TREATMENT AND PREVENTION OF THE HYPERPARATHYROIDISM SECONDARY TO CHRONIC RENAL FAILURE BY VITAMIN D DERIVATIVES

Initial general considerations

Despite the restriction of dietary phosphate intake, the intake of adequate amounts of dietary calcium, the use of aluminum or calcium-containing phosphate binders, and in case of dialysis treatment the choice of an appropriate level of dialysate calcium a significant number of uremic patients still develops skeletal disease related with secondary hyperparathyroidism. Our progressively improving understanding of the factors controlling the synthesis of calcitriol by the kidney, of the action of this hormone at peripheral target tissues, and of its role in the pathogenesis of renal osteopathy has stimulated a major interest in its use as a therapeutic and preventive agent in such patients.

Before starting to treat patients with one of the commonly used vitamin D compounds such as calcidiol, calcitriol and alfacalcidol one should ask whether such a therapy should be preferred to a treatment using phosphate restriction and oral calcium supplements alone. This issue is far from being solved. It is our view that no dogmatic approach must be followed but that the treatment be adapted to the particular conditions, needs and preferences of each individual patient.

Moreover, the presence of uncontrolled hypercalcemia, hyperphosphatemia, and soft tissue calcifications is clearly a contraindication to the treatment with calcitriol or other vitamin D analogs.

When electing to use vitamin D compounds, one should be aware of the fact that their administration is not without hazards. One should in particular pay attention to the following side effects which frequently limit their use at an efficacious dose and may explain numerous treatment failures.

Risk of hypercalcemia

Vitamin D derivatives stimulate active intestinal calcium absorption. They may also increase bone resorption and hence the release of calcium and phosphate from the skeleton, at least when administered acutely or at high doses⁸⁵. The resulting hypercalcemia increases the risk of aggravating chronic renal failure and of inducing nephrocalcinosis. Furthermore, in case of a concomitant increase in plasma phosphorus, an increase in the Ca \times P product predisposes to the development of extraskelatal calcifications.

Risk of hyperphosphatemia

Vitamin D derivatives stimulate intestinal phosphate absorption. Together with a potential effect on phosphate release from bone, they thereby favor the occurrence of hyperphosphatemia. This in turn will lead to an increased requirement of orally administered phosphate binders. It is absolutely necessary to avoid hyperphosphatemia and the generally observed reciprocal decrease in ionized Ca levels. In case serum phosphate rises under calcitriol treatment without marked changes of plasma calcium, there may be a paradoxical increase in iPTH levels, as shown by several clinical observations and also by experimental studies¹⁹.

Oversuppression of parathyroid glands with ensuing low bone turnover

A lowering of bone turnover below the normal range has been found to occur after continuous oral administration of calcitriol over months⁷. The clinical relevance of this finding is not clear at present. However, the "overcorrection" of hyperparathyroidism and the induction of relative hypoparathyroidism with subsequent low bone turnover and osteopenia under calcitriol treatment is matter of concern, and further studies with lower vitamin D doses are needed. It appears preferable to avoid to lower plasma intact iPTH levels below the upper limit of the normal range. As recently emphasized by two groups of workers^{18, 68} the optimal PTH concentration may even be twice this level, namely near 120-150pg/mL but this may be only true for patients with advanced renal failure, not for those with incipient renal insufficiency.

Increase of intestinal absorption of aluminum

The intestinal absorption of aluminum may be directly increased by calcitriol, as suggested by experimental work in everted duodenal segments² and in vitamin D-depleted rats³⁹, as well as by clinical observations²² showing that alfacalcidol administration increased plasma aluminum in hemodialysis patients who absorbed a fixed dose of aluminum hydroxide. However, such an enhancing of vitamin D compounds on intestinal aluminum absorption has not been found in uremic rats *in vivo* by others including ourselves^{23, 39}.

Risk of atherogenesis

In feeding models of atherogenesis in the primate, vitamin D has been identified as proatherogenic factor⁷¹, and calcitriol stimulated lipoprotein lipase mRNA and protein mass. Furthermore, Roullet et al. showed that calcitriol favored lipid accumula-

tion in the human monocyte/macrophage *in vitro*⁷³. It appears therefore wise to keep in mind potential undesirable long-term consequences of calcitriol with respect to atherogenesis.

At which time point of chronic renal failure, in which patients, and at which dose should a vitamin D metabolite be used?

Vitamin D therapy in patients with early renal failure

An elevation in plasma PTH levels may be found very early during the course of chronic renal failure, namely when the GFR falls below 80 to 60mL/min⁵⁹. This elevation is paralleled by an increase in osteoclast activity and the occurrence of woven osteoid and woven bone tissue in the skeleton, as revealed by histomorphometry⁷¹. The demonstration of such initial changes, together with the recognition of a relative or even absolute state of calcitriol deficiency, represents the basis for an early treatment with vitamin D compounds, aimed at controlling parathyroid overfunction. It appears important to try to counteract parathyroid gland hyperplasia as early as possible. Once it is established, it is difficult to obtain its regression⁸³. The hyperplasia of parathyroid tissue is better prevented than cured.

In a small number of controlled trials, the administration of low-dose calcitriol or alfacalcidol (0.25-0.5µg/day) has been showed to slow the development of hyperparathyroidism and to ameliorate the skeletal lesions of osteitis fibrosa, as diagnosed from bone biopsy⁷. In the past, there was concern that calcitriol might cause a deterioration of renal function unrelated to hypercalcemia or hypercalciuria¹⁵. This concern has been solidly dispelled in recent control trials⁸.

Most authors now recommend starting preventive measures when GFR decreases below 60mL/min in the adult and below 80mL/min.m² in children. Based on recent findings that histologic features of osteitis fibrosa are not observed for plasma intact PTH concentrations below 150-180pg/mL^{18, 68}, it appears reasonable to recommend a treatment with vitamin D metabolites or analogs only above those levels. At this stage of renal failure and of parathyroid overfunction, one could begin with low doses of 1α-hydroxylated vitamin D derivatives (for instance 0.25µg/day calcitriol or 0.5µg/day alfacalcidol), or else with 1-2 g CaCO₃ associated with a satisfactory vitamin D repleted state, accomplished if necessary with vitamin D₂, D₃ or better 25-OH vitamin D₃ (10-25µg/day) to achieve plasma 25-OH vitamin D levels near 30ng/mL.

Doses of calcitriol or CaCO₃ can be modulated to maintain urinary calcium excretion at rates

of 10-20 mg/24 hr while plasma calcium and phosphate levels remain normal.

No published data exist regarding the use of these vitamin D compounds before this degree of renal insufficiency. However, earlier prevention may be useful for those patients who are at increased risk to developing hyperparathyroid bone disease, e.g. subjects with interstitial nephropathy (such as analgesic nephropathy), or slowly progressive disease (such as polycystic kidney disease), and to those with high vitamin D requirements (such as children). Prophylactic calcitriol therapy may be needed less in patients with diabetic nephropathy because *Diabetes mellitus* is associated with relatively low bone turnover⁷⁰.

Vitamin D therapy in patients with advanced chronic renal failure

Asymptomatic patients. Most uremic patients entering a dialysis program have abnormal bone histology, characterized by features of osteitis fibrosa, osteomalacia, a mixed type of these two lesions, or adynamic osteopathy, but few will have symptomatic bone disease. The "prophylactic" treatment with calcifediol, calcitriol or alfacalcidol in doses shown in Table 25.1 is in general able to prevent secondary hyperparathyroidism, to arrest it or to reverse already existing radiologic changes, by causing a decrease of both serum alkaline phosphatase and PTH levels, leading to a normalization of serum calcium. However, not infrequently such therapy may result in hypercalcemia, requiring temporary cessation of the drug. One should always remember that a close adaptation to each patient's requirement and tolerance is of utmost importance.

Table 25.1 – Guidelines for the use of vitamin D sterols in uremic patients.

Vitamin D ₂ or D ₃	0.25-5.0mg/day
Dihydroxycholesterol	0.25-2.0mg/day
Calcifediol	25-100µg/day
Calcitriol, alfacalcidol	<i>Continuous oral therapy:</i> 0.25-1µ/day <i>Pulse oral therapy:</i> 1-6µg once or twice a week <i>Pulse i.v. therapy:</i> 1-4µg thrice weekly

Symptomatic Patients. Many clinical trials have demonstrated the efficacy of calcitriol in the treatment of patients with renal osteodystrophy. They have shown that it is possible to obtain an improvement or even the disappearance of clinical symptoms as well as the partial or full normalization of biochemical, radiological, and histological signs related to secondary hyperparathyroidism^{7, 17, 64}.

Generally, low daily oral doses of calcitriol (0.25-0.5µg/day) or alfacalcidol (0.5-1.0µg/day) are rapidly effective in reducing plasma PTH when hormone levels are elevated in association with hypocalcemia⁶⁷. In case plasma calcium is normal, the administration of these vitamin D derivatives may however more easily lead to an increase of plasma calcium to levels above the normal range.

Which mode and route of administration should be chosen?

With increasing time of severe chronic renal failure, and in particular in patients undergoing long-term dialysis treatment, elevated PTH levels are frequently associated with normal or even elevated plasma calcium levels in the absence of calcium and vitamin D supplements, indicating the presence of significant parathyroid cell hyperplasia which is less well or even no more responsive to calcium alone. In many such patients, elevated PTH levels may become refractory to small daily doses of oral calcitriol.

It is in such conditions that intravenous pulse therapy with relatively high doses of calcitriol or alfacalcidol, given two or three times per week, has been proposed as a valuable alternative to the daily administration of smaller doses. More recently, oral pulse therapy with these compounds has been suggested as an additional alternative approach.

Intravenous pulse therapy with calcitriol or alfacalcidol

Since it has become established that calcitriol is capable of inhibiting PTH synthesis directly, the use of i.v. administered calcitriol has become an attractive alternative. Such a therapeutical approach, allowing to achieve very high plasma levels of calcitriol, appeared all the more justified when considering that several *in vitro* and *in vivo* studies have demonstrated a dose dependent inhibition of PTH synthesis by calcitriol^{74, 76, 77}. These observations have been used as a convincing explanation for the apparently better suppressive effect of intermittent, high dose i.v. calcitriol or alfacalcidol on the parathyroid gland than of daily ingested, low dose oral calcitriol or alfacalcidol since much higher serum calcitriol levels are achieved with the former than with the latter mode of administration⁸⁰. The difference could be due in part to the limits on the dose of oral calcitriol or alfacalcidol imposed by their ability to promote the intestinal absorption of calcium, and also perhaps to the recent finding that orally administered calcitriol (and may be also alfacalc-

idol) undergoes extensive metabolic conversion at intestinal sites⁶¹ which may prevent marked elevations in calcitriol concentrations. In contrast, intravenous dosing provides higher amounts calcitriol or alfacalcidol for binding to hyperplastic parathyroid cells, possibly avoiding sustained gastrointestinal action.

Slatopolsky et al.⁸⁰ initially showed that the short term i.v. administration of high dose calcitriol led to a decrease in plasma PTH levels before plasma ionized calcium concentration started to increase. Moreover, an improved sensitivity of the parathyroid gland to plasma calcium after i.v. calcitriol therapy could be demonstrated by studying the sigmoidal relationship of plasma PTH (ordinate) and calcium levels (abscissa) through an increase or a decrease in plasma calcium by changing dialysate calcium concentration. After i.v. calcitriol, the sigmoidal curve was shifted downward and to the left, and the set-point of calcium was significantly decreased in the study of Delmez et al.²¹ even though not in that of Dunlay et al.²⁴, suggesting a direct suppression of PTH synthesis and/or secretion. On the other hand, Quarles et al.⁶⁹ were unable to find changes of the sigmoidal slope and calcium set point after either i.v. or oral pulse therapy.

The efficacy of high dose i.v. calcitriol has at least partially been confirmed by an Italian cooperative study³¹ performed in 76 patients with initial plasma intact PTH levels about ten times the upper limit of normal. In 3/4 of these patients, PTH levels decreased by 50% after 4 months of therapy. However, this effect was obtained only at the expense of increasing aluminum-containing phosphate binders because of the occurrence or worsening of hyperphosphatemia.

Evidence that a long-term treatment with high dose i.v. calcitriol is effective in treating severe hyperparathyroidism of dialysis patients, not cured by oral daily administration of calcitriol because of hypercalcemia, was provided by Adress et al.⁵ These authors evaluated twelve hemodialysis patients with significant osteitis fibrosa. They received 1-2.5 μ g of calcitriol i.v. three times a week. After 1 year of therapy, plasma PTH values and bone histomorphometric parameters improved, but in half of the patients, bone resorption and bone formation rates remained abnormal, and osteoclastic resorption actually increased in four cases. These spectacular but partial results were, however, obtained by discontinuing all calcium intake and keeping Al(OH)₃ as phosphate binder. This study shows that a satisfactory response in terms of PTH levels is not necessarily matched by a similar positive result in terms of skeletal changes, possibly due to a direct enhancing effect of acutely given, high dose i.v. calcitriol on bone resorption. It must

however be noted that the authors measured plasma PTH with radioimmunoassays recognizing the N-terminal and the C-terminal fragment only which are probably less well correlated with bone parameters than the intact hormone. Such discrepancies between plasma and bone changes underline the importance of performing quantitative bone biopsy analyses in such studies since from a clinical viewpoint it is not only important to decrease the plasma level of PTH but also to obtain the healing of bone lesions.

Several other authors^{3, 10, 48, 54} have since shown the efficacy of high dose i.v. calcitriol or alfacalcidol to control PTH hypersecretion. However, hypercalcemia and/or hyperphosphatemia constitute a contraindication to the treatment with any vitamin D derivative. Moreover, an increase of serum levels of calcium > 5.5mg/dL and of phosphorus > 9.6mg/dL must be effectively prevented during calcitriol therapy. They must therefore be regularly controlled. The concomitant increase in serum calcium and phosphate during i.v. calcitriol therapy may result in an increase of the calcium \times phosphorus product to values above 6,500 which may predispose to the development of extraskeletal, soft-tissue calcifications. Furthermore, Rodriguez et al.⁷² observed in two hemodialysis patients who presented marked hyperphosphatemia after i.v. calcitriol therapy, that despite the presumed presence of high circulating levels of calcitriol, the latter was unable to counteract the stimulus for hyperparathyroidism induced by a markedly increased plasma phosphorus level.

The initial i.v. dose of calcitriol should be established according to the degree of hyperparathyroidism and to plasma calcium and phosphorus concentrations. The best and most rational approach would seem to adapt the dose to each patient's individual requirement. Generally, in patients with a moderate-degree of hyperparathyroidism, doses of 0.5-1 μ g given at the end of each dialysis session are effective. In more severe cases (for instance PTH levels > 1,000pg/mL), the administration of doses up to 4 or even 6 μ g at the end of each dialysis session has been suggested. In case of successful treatment, the dose of i.v. calcitriol can often be lowered after an initial 2 to 4 months and maintained at 0.5 to 1.5 μ g thrice weekly.

Oral pulse therapy with calcitriol or alfacalcidol

Several uncontrolled studies using intermittent, high oral doses of calcitriol or alfacalcidol in dialysis patients suggest that PTH levels can be reduced without inducing more complications than with the i.v. route. In the study of Tsukamoto et al.⁸⁷, two oral bolus administrations of 4 μ g cal-

calcitriol each per week significantly decreased PTH and alkaline phosphatase levels while previous daily treatment had been ineffective. Six months later, however, plasma calcium had increased, and plasma phosphate could be maintained within acceptable limits only with the use of $\text{Al}(\text{OH})_3$. Similar beneficial short-term effects on PTH secretion by pulse oral calcitriol were observed by Kwan et al. in six dialysis patients who received a single oral pulse calcitriol dose per week of $0.1\mu\text{g}/\text{kg}$ body weight for four weeks⁴⁵. Thus, it appears that high dose oral calcitriol given intermittently once or twice weekly can effectively suppress parathyroid gland hyperplasia while obviating problems with hypercalcemia. Unfortunately, hypercalcemia may become more of a problem in patients who use calcium-containing phosphate binders instead of aluminum-containing binders. Thus Schaefer et al.⁷⁵ found in 35 patients who were treated with either calcium acetate (2g elemental calcium/day) or calcium acetate (1g elemental calcium/day) and dialyzed against a 1.5mmol/L bath calcium, that $4\mu\text{g}$ of calcitriol given twice weekly resulted in hypercalcemia in 50%-80% of the patients over a four-week period. A lower prevalence of increased plasma calcium was seen when patients ingested calcitriol at night instead of taking it during the day⁷⁵. Another possibility to avoid hypercalcemia or at least to retard its occurrence is to dialyze patients with a low dialysate calcium concentration⁷⁹.

Intermittent i.v. or oral pulse therapy with calcitriol or alfacalcidol?

Which type of pulse therapy is more effective in reversing parathyroid tissue hyperplasia is still matter of debate. The data available in the literature indicate that 8-12 hr after receiving a high dose of calcitriol, circulating calcitriol levels are similar by either route of administration, though intravenous calcitriol provides much higher levels during the first several minutes⁴. While the transient high level of calcitriol induced by i.v. calcitriol probably saturates calcitriol receptors on parathyroid cells more rapidly, it is possible that high doses of calcitriol or alfacalcidol, when given in an intermittent fashion, are equally effective in causing suppression of parathyroid gland overactivity and may be even regression of parathyroid size, particularly treatment is begun early.

Until recently, however, no prospective study had been done comparing the effect of i.v. pulse doses of calcitriol with that oral pulse doses. Such a study has been recently performed and presented in abstract form⁶⁹. In this controlled, double-blinded trial in dialysis patients, there was no dif-

ference between intermittent oral and i.v. calcitriol in terms of the control of severe secondary hyperparathyroidism. However, since in this study no effect of long-term intensive calcitriol therapy could be demonstrated to cause regression of parathyroid gland hyperplasia or correct abnormalities of parathyroid gland function, it could be that most of the patients of the trial had a tertiary type of nodular parathyroid hyperplasia refractory to medical treatment. It has still to be seen whether there is also no difference between intermittent high dose oral or i.v. calcitriol treatment in cases with less severe degrees of parathyroid overfunction.

Although the beneficial effect of high dose pulse calcitriol therapy is apparent in at least part of dialysis patients, it is difficult at present to reach any conclusion with regard to the choice of vitamin D therapy. In our opinion, patients who may benefit most from intravenous or oral pulse therapy are: (1) the noncompliant patient who is not willing to take oral calcitriol on a daily basis, (2) the patients with overt hyperparathyroidism who cannot be treated with daily low-dose oral calcitriol therapy, and (3) the patient who develops an hypercalcemia and/or hyperphosphatemia with daily low-dose oral treatment since he may avoid these complications with pulse therapy. Finally, one must keep in mind that prolonged therapy (> 1 year) is usually required for intravenous calcitriol to be effective in cases of severe osteitis fibrosa, which adds to the cost of an already expensive drug.

Place of non-hypercalcemic calcitriol analogs

The exciting prospect now exists that synthetic analogues of calcitriol may be used to suppress exaggerated PTH synthesis and shift the set point for calcium towards a more normal value without having a calcemic effect or at least with a much less marked calcemic effect than the parent hormone. Brown et al.¹³ showed that the synthetic analogue of vitamin D, 22-oxacalcitriol (OCT) did not induce hypercalcemia in normal rats, whether administered acutely or chronically. In bovine parathyroid cell cultures, OCT inhibited PTH release, in part at least by blocking transcription of the PTH gene, and depressed PTH messenger RNA levels substantially.

Findings made in our laboratory were similar, at least as far as normal animals are concerned. We found that in normal rats OCT had the same efficacy as calcitriol in decreasing plasma PTH after acute administration, without inducing hypercalcemia⁴⁴. We also demonstrated in normal and moderately uremic rats that OCT induced an increase in intestinal calcium transport 4 hr after the injection of $0.3\mu\text{g}/\text{rat}$ without concomitant

changes of blood ionized calcium. In contrast to calcitriol treatment OCT increased intestinal Ca transport only 4 hr, but not 24 hr after dosing¹². Thus, OCT exerts a transient enhancing effect on intestinal Ca transport in normal and moderately uremic rats without calcemic activity. Similar results were recently observed by Brown et al¹², in vitamin D-deficient rats.

Our findings in rats with a more advanced degree of chronic renal failure were however less promising than those of others. Even though it could be shown by two other groups that the short-term i.p. administration of high doses of OCT to rats or dogs with moderate chronic renal failure was capable of suppressing PTH mRNA expression and of decreasing plasma iPTH levels towards the normal range without hypercalcemia^{30, 63}, we found in rats with advanced renal failure and major hyperparathyroidism that OCT had no greater, if not even a less marked, capacity to decrease circulating PTH levels compared with calcitriol¹³. Moreover, OCT also possessed a calcemic activity.

Studies in uremic patients are clearly needed to settle the presently controversial issue of whether OCT offers any advantage over calcitriol in the management of severe secondary hyperparathyroidism.

Another calcitriol analog⁵⁹, flocalcitol was recently administered to hemodialysis patients in Japan during 12 weeks and appeared to be effective in decreasing plasma N-terminal and C-terminal PTH fragments. However, in this preliminary report no data on effects of concomitantly administered calcitriol were provided.

Resistance to the treatment of calcitriol or other vitamin D analogs

Patients with severe secondary hyperparathyroidism may prove to be resistant even to pulse administration of calcitriol or alfacalcidol via the oral or the i.v. route. Such a resistance state has been observed with higher frequency in patients with hyperphosphatemia⁶⁹. It may also be due to the occurrence of nodular, monoclonal-type transformation of parathyroid gland hyperplasia with relatively autonomous cellular growth and PTH synthesis or secretion^{6, 26}.

SUMMARY AND CONCLUSION

Pathogenesis

The pathogenesis of the secondary hyperparathyroidism of chronic renal failure involves a number of factors, the most important being hy-

pocalcemia, calcitriol deficiency, and a relative or absolute resistance of the parathyroid gland to calcium and calcitriol. In addition, the phosphate ion appears to play a role, via an increase of its concentration in the renal tubular epithelium and possibly also via a direct stimulatory effect on PTH secretion. Resistance of target tissues to the action of PTH via a down-regulation of the PTH receptor and/or postreceptor events, metabolic acidosis, uremic toxins such as guanidinosuccinic acid, and a perturbed PTH catabolism also contribute to parathyroid overfunction. Recently, the occurrence of an autonomous, monoclonal-type growth within the parathyroid glands with nodular transformation of initially diffusely hyperplastic tissue has been recognized as another important anomaly, confirming the hypothesis made many years ago of the occurrence of a "tertiary hyperparathyroidism" in uremic patients with longstanding, severe osteitis fibrosa.

Prevention and treatment with vitamin D analogs

A rational approach is to start with the prevention of secondary hyperparathyroidism as early as possible during incipient chronic renal failure. The most proximal measure would be the administration of small oral calcium supplements and an advice of moderate phosphate restriction. A treatment with calcitriol (0.25µg/day) or alfacalcidol (0.5µg/day) may also be prescribed, in particular to patients with a plasma intact PTH level above 150pg/mL.

In patients with more advanced renal failure and proven hyperparathyroidism, an oral calcitriol or alfacalcidol treatment should be administered on a daily basis, together with small amounts of oral calcium salts. In case of hypercalcemia induced by such a treatment, oral calcium supplements should be interrupted in the first place. Vitamin D derivatives should be withdrawn only thereafter if hypercalcemia persists, and started again at a lower dose. If not possible, in cases with severe hyperparathyroidism an intermittent oral or i.v. administration of calcitriol or alfacalcidol, two or three times a week, may be attempted as an alternative approach.

Uncontrolled hypercalcemia and hyperphosphatemia, and the existence of soft tissue calcifications are contraindications to the treatment with vitamin D or its derivatives.

Each treatment schedule should be established on an individual basis, taking into account the patient's type and stage of nephropathy and abnormalities of calcium and phosphorus metabolism as well as his willingness to accept and follow a proposed scheme of medical therapy.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADLER, A.J. & BERLEYNE, G.M. – Duodenal aluminium absorption in the rat. Effect of vitamin D. *Am. J. Physiol.*; **249:Kidney Int.**, **28**:962-966, 1985.
2. ADLER, A.J.; FERRAN, N. & BERLYNE, G.M. – Effect of inorganic phosphate on serum ionized calcium concentration in vitro; a reassessment of the "trade-off hypothesis". *Kidney Int.*, **28**:962-966, 1985.
3. AKIZAWA, T.; FUKAGAWA, M.; KOSHIKAWA, S. & KUOKAWA, K. – Recent progress in management of secondary hyperparathyroidism of chronic renal failure. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, **2**:558-565, 1993.
4. ANDRESS, D.L. – Pulse calcitriol therapy. *Semin. Dial.*, **6**:221-223, 1993.
5. ANDRESS, D.L.; NORRIS, K.C.; COBURN, J.W.; SLATOPOLSKY, E. & SHERRATD, D.J. – Intravenous calcitriol in the treatment of refractory osteitis fibrosa of chronic renal failure. *N. Engl. J. Med.*, **321**:274-279, 1989.
6. ARNOLD, A.; BROWN, M.; UREÑA, P.; DRÜEKE, T. & SARFATI, E. – X-inactivation analysis of clonality in primary and secondary parathyroid hyperplasia. *Meeting of the Am. Soc. Bone Min. Res.*, 1992 (Abstract).
7. BAKER, L.R.I.; ABRAMS, S.M.L.; ROE, C.J.; FAUGRERE, M.C.; FANTI, P.; SUBAYTI, Y. & MALUCHE, H.H. – 1,25 (OH)₂D₃ administration in moderate renal failure: prospective double-blind trial. *Kidney Int.*, **35**:661-669, 1989.
8. BERTOLI, M.; LUISETTO, G.; RUFFATTI, A.; URSO, M. & ROMAGNOLI, G. – Renal function during calcitriol therapy in chronic renal failure. *Clin. Nephrol.*, **33**:161-163, 1990.
9. BICHARA, M.; MERCIER, O.; BORENSZTEIN, P. & PAILLARD, M. – Acute metabolic acidosis enhances circulating parathyroid hormone, which contributes to the renal response against acidosis in the rat. *J. Clin. Invest.*, **86**:430-443, 1990.
10. BRANDI, L.; DAUGAARD, H.; TVEDEGAARD, E.; STORM, T. & OLGAARD, K. – Effect of intravenous 1 alpha hydroxyvitamin D₃ on secondary hyperparathyroidism in chronic uremic patients on maintenance dialysis. *Nephron*, **53**:194-200, 1989.
11. BRICKER, N.S. – On the pathogenesis of uremic state. An exposition of the "trade-off hypothesis". *N. Engl. J. Med.*, **286**:1093-1099, 1972.
12. BROWN, A.J.; FINCH, J.L.; MORI, T.; NISHII, Y. & SLATOPOLSKY, E. – Rapid clearance of 22-oxacalcitriol prevents prolonged induction of intestinal calcium transport despite sustained increase in calcium binding protein mRNA. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **3**:633, 1991 (Abstract).
13. BROWN, A.J.; RITTER, C.R.; FINCH, J.L.; MORRISSEY, J.; MARTIN, K.J.; MURAYAMA, E.; NISHII, Y. & SLATOPOLSKY, E. – The noncalcemic analogue of vitamin D, 22-oxacalcitriol, suppress parathyroid hormone synthesis and secretion. *J. Clin. Invest.*, **84**:728-732, 1991.
14. BROWN, E.M.; GAMBA, G.; RICARDI, D.; LOMBARDI, M.; BUTTERS, R.; KIFOR, O.; HEDIGER, M. & HEBERT, S.C. – Cloning expression and characterization of a G-protein-coupled, bovine parathyroid Ca²⁺ receptor. *J. Bone Min. Res.*, **8**:147, 1993 (Abstract).
15. CHRISTIANSEN, C.; RODBRO, P.; CHRISTIANSEN, M.S.; HARTNACK, B. & TRANSBOL, I.B. – Deterioration of renal function during treatment of chronic renal failure with 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Lancet*, **2**:700-708, 1978.
16. COBURN, W.J. & SLATOPOLSKY, E. – Vitamin D, parathyroid hormone, and the renal osteodystrophies. In: Brenner, B.M. & Rector Jr, F.C., (eds.). *The Kidney*. 4th ed., Philadelphia, Saunders, 1991, vol. 2, p. 2036-2120.
17. COEN, G.; MEZZAFERRO, S.; BONUCCI, E. & BALLANTINI, P. – Treatment of secondary hyperparathyroidism of predialysis renal failure with low doses of 1,25-(OH)₂D₃: humoral and histomorphometric results. *Miner. Electrolyte Metab.*, **12**:375-382, 1986.
18. COHEN-SOLAL, M.E.; BOUDAILLIEZ, B.; SEBERT, J.L.; WESTEEL, P.F.; BOUILLON, R. & FOURNIER, A. – Comparison of intact, mid region and carboxyterminal assays of parathyroid hormone for the diagnosis of bone disease in hemodialyzed patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **73**:516-524, 1991.
19. COHEN-SOLAL, M.E.; SEBERT, J.L.; BOUDAILLIEZ, B.; WESTEEL, P.F.; MORNIERE, P.H.; MARIE, A.; AGARABEDIAN, M. & FOURNIER, A. – Non – aluminic adynamic bone disease in non-dialyzed uremic patients: A new type of osteopathy due to over treatment? *Bone*, **13**:1-5, 1992.
20. DABBAUGH, S.; CHESNEY, R.; GUSOWSKI, V.; MATHEWS, M.C.; PADILLA, M.; THEISEN, M. & SLATOPOLSKY, E. – Aminociduria of vitamin D deficiency is independent of PTH levels and urinary cyclic AMP. *Miner. Electrolyte Metab.*, **15**:221-232, 1989.
21. DELMEZ, J.A.; TINDIRA, C.; GROOMS, P.; DUSSO, A.; WINDUS, D.W. & SLATOPOLSKY, E. – Parathyroid hormone suppression by intravenous 1,25 dihydroxyvitamin D: a role for increase sensitivity to calcium. *J. Clin. Invest.*, **83**:1349-1355, 1989.
22. DEMONTIS, R.; REISSI, D.; NOEL, C.; BOUDAILLIEZ, B.; WESTEEL, P.F.; LEFLON, P.; BRASSEUR, J.; COEVET, B. & FOURNIER, A. – Indirect clinical evidence that 1 alpha-OH vitamin D₃ increases the intestinal absorption of aluminum. *Clin. Nephrol.*, **31**:123-127, 1989.
23. DRÜEKE, T.; LACOUR, B.; TOUAM, M.; BASILE, C. & BOURDON, R. – Oral aluminum administration to uremic, hyperparathyroid, or vitamin D-supplemented rats. *Nephron*, **39**:10-17, 1985.
24. DUNLAY, R.; RODRIGUEZ, M.; FELSENFELD, M.J. & LLACH, F. – Direct inhibitory effect of calcitriol on parathyroid function (sigmoidal curve) in dialysis. *Kidney Int.*, **36**:1093-1098, 1989.
25. EVANSON, J.M. – The response to the infusion of parathyroid extract in hypocalcemic states. *Clin. Sci.*, **31**:63-73, 1966.
26. FALCHETTI, A.; BALE, A.E.; AMOROSI, A.; BORDI, C.; CICHCHI, P.; BANDINI, S.; MARX, S.J. & BRANDI, M.L. – Progression of uremic hyperparathyroidism involves allelic loss on chromosome 11. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **36**:139-144, 1993.
27. FELSENFELD, A.J. & LLACH, F. – Parathyroid gland function renal failure. *Kidney Int.*, **43**:771-789, 1993.
28. FOURNIER, A.; DRÜEKE, T.; MORNIERE, P.H.; ZINGRAFF, J.; BOUDAILLIEZ, B. & ACHARD, J.M. – Nouveaux traitements de l'hyperparathyroïdie de l'insuffisance rénale. In: Funck-Brentano, J.L.; Banch, J.F. & Grünfeld, J.P. (eds.). *Actualités Néphrologiques Jean Hamburger-Hôpital Necker*. Paris, Flammarion, 1991, p. 233-300.
29. FOX, J.; HADFIELD, S.; PETTY, B.A.; CONCKLIN, R.L. & NEMETH, E.F. – NPS R-568 acts on calcium receptors to inhibit parathyroid hormone and stimulate calcitonin secretion: A novel therapeutic approach for hyperparathyroidism. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **4**:719, 1993 (Abstract).
30. FUKAGAWA, M.; KANAME, S.Y.; IGARASHI, T.; OGATA, E. & KUOKAWA, K. – Regulation of parathyroid hormone synthesis in chronic renal failure in rats. *Kidney Int.*, **39**:874-881, 1991.
31. FUKUDA, N.; TANAKA, H.; TOMINAGA, Y.; FUKAGAWA, M.; KUOKAWA, K. & SEINO, Y. – Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J. Clin. Invest.*, **92**:1436-1442, 1993.
32. GAGNE, E.R.; UREÑA, P.; LEITE-SILVA, S.; ZINGRAFF, J.; CHEVALIER, A.; SARFATI, E.; DUBOST, C. & DRÜEKE, T. – Short and long-term efficacy of total parathyroidectomy with immediate autografting compared with subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **3**:1008-1017, 1992.
33. GALCERAN, T.; MARTIN, K.J.; MORRISSEY, J.J. & SLATOPOLSKY, E. – Role of 1,25 dihydroxyvitamin on skeletal resistance to parathyroid hormone. *Kidney Int.*, **32**:801-807, 1987.

34. GALLIENI, M.; BRANCACCIO, O.; PADOVESE, P.; ROULLA, D. & TAROLO, C. – Clinical effects of low doses intravenous calcitriol in 83 hemodialysis patients with mild to severe hyperparathyroidism. *Symposium "Renal Bone Disease, PTH and Vitamin D"*, Singapore, 1990.
35. GOLDEN, P.; GREENWALD, A.; MARTIN, K.; BELLORINFONT, E.; MAZEY, R.; KLAHR, S. & SLATOPOLSKY, E. – Lack of direct effect of 1,25-dihydroxycholecalciferol on parathyroid hormone secretion by normal bovine parathyroid gland. *Endocrinology*, **107**:602-607, 1980.
36. HRUSKA, K.; KORKOR, A.; MARTIN, K. & SLATOPOLSKY, E. – The peripheral metabolism of parathyroid hormone: role of the liver and kidney and the effect of chronic renal failure. *J. Clin. Invest.*, **77**:885-892, 1981.
37. HRUSKA, K.A.; KOPELMAN, R.; RUTHERFORD, W.E.; KLAHR, S. & SLATOPOLSKY, E. – Metabolism of immunoreactive parathyroid hormone in the dog: the role of the kidney and the effects of chronic renal disease. *J. Clin. Invest.*, **56**:39-46, 1975.
38. HSU, C.H. & PATEL, S. – Factors influencing calcitriol metabolism in renal failure. *Kidney Int.*, **37**:44-50, 1990.
39. ITTEL, T.; GLADZIWA, U.; BÖHM, R. & SIEBERTH, H. – Enhanced gastrointestinal absorption of aluminium in uraemia: time course and effect of vitamin D. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **3**:617-623, 1988.
40. KORKOR, A.B. – Reduced binding of 3H-1,25 dihydroxyvitamin D₃ in the parathyroid glands of patients with renal failure. *N. Engl. J. Med.*, **316**:1573-1577, 1987.
41. KREMER, R.; BOLIVAR, I.; GOLTZMAN, D. & HENDY, G. N. – Influence of calcium and 1,25-dihydroxycholecalciferol on proliferation and proto-oncogene expression in primary cultures of bovine parathyroid cells. *Endocrinology*, **125**:935-941, 1989.
42. KUBRUSLY, M.; GAGNE, E.-R.; JEHENNE, G.; BANIDE, H.; PACHER, N.; LACOUR, B. & DRÜEKE, T. – Effect of 22-oxacalcitriol(OCT) on intestinal Ca transport in normal and moderate uremic rats (abstract). XIIIth International Congress of Nephrology, Jerusalem, Israel, 1993, p. 473.
43. KUBRUSLY, M.; GAGNE, E.-R.; UREÑA, P.; HANROTEL, C.; CHABANIS, S.; LACOUR, B. & DRÜEKE, T. – Effect of 22-oxa-calcitriol on calcium metabolism in rats with severe secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.*, **44**:551-556, 1993.
44. KUBRUSLY, M.; HANROTEL, C.; GAGNE, E.-R.; JEHENNE, G.; LACOUR, B. & DRUEKE, T. – Comparison of calcitriol and 22-oxa-calcitriol(OCT) effect on PTH secretion and intestinal Ca transport in normal and chronic renal failure rats. *Kidney Int.*, **44**:467, 1993 (Abstract).
45. KWAN, J.T.C.; ALMOND, M.K.; BEER, J.C.; NOONAN, K.; EVANS, S.J.W. & CUNNINGHAM, J. – Pulse oral calcitriol in uraemic patients: Rapid modification of parathyroid response to calcium. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **7**:829-834, 1992.
46. LAMBREY, G.; N'GUYEN, T.M.; SEBERT, J.L.; MARIE, P.; GUERIS, J.; GARABEDIAN, M. & FOURNIER, A. – Possible link between 24,25 (OH)₂ vitamin D₃ and healing of bone resorption in dialysis osteodystrophy. *Metab. Bone Dis. Related Res.*, **4**:25-30, 1982.
47. LEFEBRE, A.; VERNEJOL, M.C.D.; GUERIS, J.; GOLDFARB, B.; GRAULET, A.M. & MORIEUX, C. – Optimal correction of acidosis changes progression of dialysis osteodystrophy. *Kidney Int.*, **36**:1112-1118, 1989.
48. LJUNGHALL, S.; ALTHOFF, Y.; FELLSTRÖM, B.; MARJANOVIC, B.; NISELL, J.; WEISS, L. & WIDE, L. – Effects on serum parathyroid hormone of intravenous treatment with alpha calcidol in patients on chronic hemodialysis. *Nephron*, **55**:380-385, 1990.
49. LLACH, F. & MASSRY, S.G. – On the mechanism of secondary hyperparathyroidism in moderate renal insufficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **61**:601-606, 1985.
50. LLACH, F. & NIKAHTAR, B. – Current advances in the therapy of secondary hyperparathyroidism and osteitis fibrosa. *Miner. Electrolyte Metab.*, **17**:250-255, 1991.
51. LOPEZ-HILKER, S.; DUSSO, A.; RAPP, N.; MARTIN, K.J. & SLATOPOLSKY, E. – Phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol. *Am. J. Physiol.*, **259**:F432-F437, 1990.
52. LOPEZ-HILKER, S.; GALCERAM, T.; CHAN, Y.; L.; RAPP, N.; MARTIN, K.J. & SLATOPOLSKY, E. – Hypocalcemia may not be essential for the development of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *J. Clin. Invest.*, **78**:1097-1102, 1986.
53. MADSEN, S.; OLGAARD, K. & LADEFOGED, J. – Suppressive effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on circulating parathyroid hormone in acute renal failure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **53**:823-827, 1981.
54. MALBERTI, F.; SURIAN, M. & COSCI, P. – Effect of chronic intravenous calcitriol on parathyroid function and set point of calcium in dialysis patients with refractory secondary hyperparathyroidism. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **7**:822-828, 1992.
55. MALLUCHE, H.; WERNER, E. & RITZ, E. – Intestinal absorption of calcium and whole-body calcium retention in incipient and advanced renal failure. *Miner. Electrolyte Metab.*, **1**:263-270, 1978.
56. MARTIN, K.J.; HRUSKA, K.A.; LEWIS, J.; ANDERSON, C. & SLATOPOLSKY, E. – The renal handling of parathyroid hormone: role of peritubular uptake and glomerular filtration. *J. Clin. Invest.*, **60**:808-814, 1977.
57. MASSRY, S.G.; STEIN, R.; GARTY, J.; ARIEFF, A.I.; COBURN, J.W.; NORMAN, A.W. & FRIEDLER, R.M. – Skeletal resistance to the calcemic action of parathyroid hormone in uremia: role of 1,25(OH)₂D₃. *Kidney Int.*, **1**:467-474, 1976.
58. MERKE, J.; HÜGEL, U.; ZLOTKOWSKI, A.; SZABO, A.; BOMMER, J.; MALL, G. & RITZ, E. – Diminished parathyroid 1,25(OH)₂D₃ receptors in experimental uremia. *Kidney Int.*, **32**:350-353, 1987.
59. MORII, H.; OGURA, S. & SUZUKI, K. – PTH Suppressing effect of flocalcitriol in hemodialysed patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **8**:1001, 1993 (Abstract).
60. MORNIERE, P.; SEBERT, J.L.; SANDLER, L.; O'RIORDAN, L.F.L.; PRUNA A. & FOURNIER, A. – Plasma levels and biological effects of 25,26(OH)₂ vit. D₃ in renal uremic patients. In: Norman, A.W. (ed.). *Vitamin D, Chemical, Biochemical and Clinical Endocrinology of Calcium Metabolism*. Berlin, Walter de Gruyter, 1982, p. 889-892.
61. NAPOLI, J.L.; PREMANIK, B.C.; ROYAL, P.M.; REINHARDT, T.A. & HORST, R.L. – Intestinal synthesis of 24-keto 1,25-dihydroxy D₃. *J. Biol. Chem.*, **258**:2100-2107, 1983.
62. NAVEH, T.M.; FRIEDLANDER, M.; MAYER, H. & SILVER, J. – Calcium regulates PTH mRNA but not calcitonin mRNA in vivo in the rat. Dominant role of 1,25-(OH)₂D₃. *Endocrinology*, **125**:275-280, 1989.
63. NISHI, Y.; ABE, J.; MORI, T.; BROWN, A.J.; DUSSO, A.S.; FINCH, J.; LOPEZ-HILKER, S.; MORRISSEY, J. & SLATOPOLSKY, E. – The noncalcemic analogue of vitamin D, 22-oxacalcitriol, suppresses parathyroid hormone synthesis and secretion. *Contrib. Nephrol.*, **91**:123-128, 1991.
64. NORDAL, K.P. & DALH, E. – Low dose calcitriol versus placebo in patients with predialysis renal failure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **67**:937-941, 1988.
65. PATEL, S. & HSU, C.H. – Effect of polyamines, methylguanidine, and guanidinosuccinic acid on calcitriol synthesis. *J. Lab. Clin. Med.*, **115**:69-73, 1990.
66. PORTALE, A.A. & CURIS, R.C. – Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency. *Miner. Electrolyte Metab.*, **17**:211-220, 1991.
67. QUARLES, L.D.; DAVIDAI, G.A.; SCHWAB, S.J.; BARTHOLOMAY, D.W. & LOBAUGH, B. – Oral calcitriol and calcium: Efficient therapy for uremic hyperparathyroidism. *Kidney Int.*, **34**:840-844, 1988.
68. QUARLES, L.D.; LOBAUGH, B. & MURPHY, G. – Intact parathyroid hormone overestimates the presence and severity of parathyroid-mediated osseous abnormalities in uremia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **75**:145-150, 1992.
69. QUARLES, L.D.; YOHAY, D.A.; CARROLL, B.A.; SPRITZER, C.E.; MINDA, S. & LOBAUGH, B. – Prospective double-blind placebo trial of pulse oral (PO) versus intravenous (IV) calcitriol in the treatment of hyperparathyroidism in

- end-stage renal disease (ESRD). *J. Am. Soc. Nephrol.*, **4**:718, 1993.
70. REICHEL, H.; DRÜEKE, T. & RITZ, E. – Disturbed calcium metabolism in renal failure. In: Cameron, J.S.; Davison, A.M.; Grünfeld, J.P., Kerr, D. & Ritz, E. (eds.). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*; Oxford, Oxford Medical Publications, 1992, p. 1365-1389.
 71. RITZ, E.; MATTHIAS, S.; SEIDEL, A.; REICHEL, H.; SZABO, A. & HÖRL, W.H. – Disturbed calcium metabolism in renal failure-pathogenesis and therapeutic strategies. *Kidney Int.*, **42**(Suppl. 38):S37-S42, 1992.
 72. RODRIGUEZ, M.; MARTIN-MALO, A.; MARTINEZ, M.E.; TORRES, A.; FELSENFELD, A.J. & LLACH, F. – Calcemic response to parathyroid hormone in renal failure: Role of phosphorus and its effect on calcitriol. *Kidney Int.*, **40**:1055-1062, 1991.
 73. ROULET, J.B.; HALUSKA, M.; MORCHOISNE, O. & MCCARRON, D. – 1,25(OH)₂ vitamin D₃ induced alteration of lipid metabolism in human monocyte macrophage. *Am. J. Physiol.*, **257**:E290-E295, 1989.
 74. RUSSEL, J.; LETTIERI, D. & SHERWOOD, L.M. – Suppression by 1,25(OH)₂D₃ of transcription on the parathyroid hormone gene. *Endocrinology*, **119**:2864-2866, 1986.
 75. SCHAEFER, K.; UMLAUF, E. & HERRATH, D.V. – Reduced risk of hypercalcemia for hemodialysis patients by administering calcitriol at night. *Am. J. Kidney Dis.*, **19**:462-464, 1992.
 76. SILVER, J.; NAVEH-MANY, T.; MAYER, H.; SCHMEIZER, H.J. & POPOVTZER, M.M. – Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo in the rat. *J. Clin. Invest.*, **78**:1296-301, 1986.
 77. SILVER, J.; RUSSEL, J. & SHERWOOD, M.L. – Regulation by vitamin D metabolites of messenger ribonucleic acid for preproparathyroid hormone in isolated bovine parathyroid cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **82**:4270-4273, 1985.
 78. SLATOPOLSKY, E.; LOPEZ-HILKER, S.; DELMEZ, J.; DUSSO, A.; BROWN, A. & MARTIN, K.J. – The parathyroid-calcitriol axis in health and chronic renal failure. *Kidney Int.*, **38**(Suppl. 29):S41-S47, 1990.
 79. SLATOPOLSKY, E.; WEERTS, C.; NORWOOD, K.; GILES, K.; FRYER, P.; FINCH, J.L.; WINDUS, D. & DELMEZ, J. – Long-term effects of calcium carbonate and 2.5 mEq/liter calcium dialysate on mineral metabolism. *Kidney Int.*, **36**:897-903, 1989.
 80. SLATOPOLSKY, E.; WEERTS, C.; THIELAN, J.; HORST, R.; HARTER, H. & MARTIN, K.J. – Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxy-cholecalciferol in uremic patients. *J. Clin. Invest.*, **74**:2136-2143, 1984.
 81. SOMERVILLE, P. & KAYE, M. – Evidence that resistance to the calcemic action of parathyroid hormone in rats with uremia is caused by phosphate retention. *Kidney Int.*, **16**:552-560, 1979.
 82. SOMERVILLE, P.J. & KAYE, M. – Resistance to parathyroid hormone in renal failure: Role of vitamin D metabolites. *Kidney Int.*, **14**:245-254, 1978.
 83. SZABO, A.; MERKE, J.; BEIER, E.; MALL, G. & RITZ, E. – 1,25(OH)₂ vitamin D₃ inhibits parathyroid cell proliferation in experimental uremia. *Kidney Int.*, **35**:1049-1056, 1989.
 84. SZABO, A.; MERKE, J.; THOMASSET, M. & RITZ, E. – No decreased of 1,25(OH)₂D₃ receptors and duodenal calbindin-D9k in uraemic rats. *Eur. J. Clin. Invest.*, **21**:521-526, 1991.
 85. TANAKA, Y. & DELUCA, D.F. – Bone mineral mobilization activity of 1,25-dihydroxycholecalciferol, a metabolite of vitamin D. *Arch. Biochem. Biophys.*, **146**:574-578, 1971.
 86. TANAKA, Y. & DELUCA, H.F. – The control of 25-dihydroxyvitamin D metabolism by inorganic phosphorus. *Arch. Biochem. Biophys.*, **159**:565-570, 1973.
 87. TSUKAMOTO, Y.; NOMURA, M.; TAKAHASHI, Y.; TAKAGI, Y.; YOSHIDA, A.; NAGAOKA, T.; TOGASHI, K.; KIKAWADA, R. & MARUMO, F. – The oral 1,25-dihydroxyvitamin D₃ pulse therapy in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. *Nephron*, **57**:23-28, 1991.
 88. UREÑA, P.; KUBRUSLY, M.; MANNSTADT, M.; HRUBY, M.; TRAN, M.M.T. & SEGRE, G.V. – Hypocalcemia is associated with renal PTH/PTHrP receptor down regulation in uremic rats. *Kidney Int.*, (in press).
 89. YAMAMOTO, M.; IGARASHI, T.; MURAMATSU, M.; FUKAGAWA, M.; MOTOKURA, T. & OGATA, E. – Hypocalcemia increases and hypercalcemia decreases the steady-state level of parathyroid hormone messenger RNA in the rat. *J. Clin. Invest.*, **83**:1053-1056, 1989.

TRATAMENTO CONSERVADOR DA NEFROPATIA DIABÉTICA

José Butori Lopes de Faria



INTRODUÇÃO

Nefropatia diabética é uma síndrome clínica que acomete o paciente diabético de longa duração, caracterizada por proteinúria persistente, superior a 0,5g nas 24 horas, com freqüência associada à hipertensão arterial e retinopatia, e que progride, invariavelmente, para insuficiência renal terminal (IRT). Essa complicação do *Diabetes mellitus* (DM) acomete cerca de 1/3 dos pacientes diabéticos tipo I (insulino-dependentes) (DMID)^{4, 1160, 65} e porcentagem dos diabéticos tipo II (não-insulino-dependentes) (DMNID) que varia entre 15% e 60%, dependendo da origem étnica do grupo estudado. Pacientes europeus tendem a ter a freqüência mais baixa^{36, 59, 47}, enquanto a maior incidência cumulativa (≈ 50%-60%) é encontrada nos índios Pima e nos japoneses^{94, 136}. As razões que levam um subgrupo de diabéticos a apresentarem a complicação renal não estão totalmente esclarecidas, mas vários mecanismos têm sido propostos. Entre esses, destacamos: predisposição genética^{113, 114}, que alguns autores acreditam estar ligada à predisposição à hipertensão arterial essencial e/ou doença cardiovascular^{63, 126, 128}, fatores hemodinâmicos^{88, 90} e alterações no meio interno causadas pelo distúrbio metabólico^{101, 130}. É muito provável que a nefropatia diabética seja uma doença multifatorial com envolvimento, em menor ou maior grau, de todos os fatores acima referidos.

Nos Estados Unidos, a nefropatia diabética é isoladamente a causa mais freqüente de insuficiência renal terminal (IRT), contribuindo com cerca de 35% dos pacientes em tratamento dialítico¹²⁰. Nesse mesmo país, estima-se que em 1990 os gastos para o tratamento de pacientes com IRT secundária a nefropatia diabética excedam 2 bilhões de dólares. No Brasil, a prevalência do *Diabetes mellitus* é semelhante à de países mais desenvolvidos⁷², entretanto, os dados referentes a

doença renal nestes pacientes são escassos. Sem dúvida, a nefropatia diabética vem crescendo como causa de IRT, contribuindo atualmente com cerca de 20% dos pacientes admitidos para tratamento dialítico⁶⁷. Entretanto, mais importante que custo econômico com esses pacientes é o custo em morbidade e mortalidade. Pacientes com nefropatia diabética apresentam risco relativo de morte prematura cerca de 100 vezes superior a uma população não-diabética^{4, 14, 29}. Porém, pacientes diabéticos sem nefropatia apresentam taxa de mortalidade apenas duas vezes maior que a de indivíduos não-diabéticos¹⁴. Esta alta taxa de mortalidade nos diabéticos com nefropatia se deve não exclusivamente à lesão renal e, sim, à doença cardiovascular, que com freqüência está associada a nefropatia diabética⁶⁵. Tal associação é tão forte que se sugere que a lesão renal e a doença cardiovascular nos pacientes diabéticos tenham mecanismos patogênicos comuns¹²⁶.

Do exposto, dada a alta freqüência, taxa de morbidade e mortalidade e alto custo econômico, fica claro a importância do reconhecimento dos indivíduos predispostos, da identificação das fases precoces e, finalmente, da adoção de medidas que possam prevenir ou retardar a nefropatia diabética.

FASES DO ENVOLVIMENTO RENAL NO *DIABETES MELLITUS*

De acordo com a excreção urinária de albumina (EUA), podemos dividir o envolvimento renal no DM em 3 fases: normoalbuminúria, microalbuminúria e macroalbuminúria.

Normoalbuminúria

Indivíduos normais e diabéticos sem nefropatia apresentam EUA inferior a 20µg/min ou 30mg/

24h. Como já mencionado, um subgrupo desses pacientes ($\approx 30-40\%$) irá apresentar a nefropatia diabética. Portanto, nesta fase o objetivo seria a identificação dos indivíduos predispostos e adoção de medidas terapêuticas visando à prevenção da complicação renal. Na fase de normoalbuminúria, o ritmo de filtração glomerular (RFG) está normal ou aumentado (hiperfiltração) em 20%-40% dos pacientes¹⁹.

Macroalbuminúria

Pacientes com nefropatia clínica, proteinúria superior a 0,5g/L, apresentam EUA maior que 200 μ g/min ou 300mg/24h. Nesta fase o RFG está normal, diminuído ou, raramente, aumentado, e sem tratamento ocorrerá queda no RFG de aproximadamente 1mL/min/mês, levando o indivíduo a IRT em cerca de 7 anos, embora haja uma grande variação individual^{93, 123}. No momento não existe nenhuma terapêutica capaz de parar ou reverter a progressão da nefropatia diabética para IRT. O objetivo nesta fase é a preservação da função renal.

Microalbuminúria

Aproximadamente 20% dos pacientes diabéticos ID e 25% dos NID com teste para proteína negativo, em exame de urina de rotina, apresentam EUA acima do normal^{23, 43, 99}. Esse aumento subclínico na albuminúria foi denominado microalbuminúria e definido como EUA entre 20 e 200 μ g/min ou 30 e 300mg/24h. Estudos prospectivos revelaram que pacientes com DMID e microalbuminúria apresentam 80% de chance de desenvolver nefropatia clínica ao final de 6 a 14 anos^{77, 90, 101, 124}. A raridade com que se encontra a microalbuminúria nos primeiros cinco anos de duração do DM e em crianças com menos de 15 anos de idade sugere que esse aumento na EUA é um sinal precoce da lesão glomerular e não um marcador de suscetibilidade à nefropatia⁸⁵. Estudos mais recentes demonstram que microalbuminúria representa não apenas um sinal precoce da glomerulopatia diabética, mas também um sinal preditivo de mortalidade prematura por doença cardiovascular⁸⁴. Em pacientes diabéticos NID, estudos prospectivos e retrospectivos têm demonstrado resultados semelhantes aos realizados com diabéticos ID, ou seja, a microalbuminúria tem se revelado um sinal precoce de proteinúria clínica⁹⁰ e morte prematura, principalmente por doença cardiovascular^{55, 79, 90, 112}. É interessante salientar que também em indivíduos não diabéticos a microalbuminúria é um sinal preditivo de mortalidade por doença cardiovascular^{28, 39, 44}.

POSSÍVEIS MARCADORES DE SUSCETIBILIDADE À NEFROPATIA DIABÉTICA

Hiperfiltração

Hiperfiltração, ritmo de filtração glomerular superior a 150mL/min/1,73m², pode representar um indicador prognóstico da nefropatia diabética, presente na fase de normoalbuminúria⁸⁹. Estudos em animais sugerem que determinantes hemodinâmicos da hiperfiltração glomerular possam contribuir significativamente para a lesão renal no *Diabetes mellitus*^{137, 138}. Entretanto, o papel da hiperfiltração na patogênese da nefropatia diabética humana é controverso. Alguns estudos prospectivos não demonstraram qualquer associação entre hiperfiltração inicial e futuro aumento na albuminúria^{66, 83, 111}, enquanto em outros tal relação pode ser observada^{89, 109}. De qualquer forma, o adequado controle metabólico na fase de normoalbuminúria promove, com frequência, redução da hiperfiltração¹³⁵. Aumento na produção renal de prostaglandinas e cininas tem sido proposto como importante mediador da hiperfiltração^{49, 51}. Tem sido demonstrado por alguns autores, e não por outros, que o uso de inibidores de prostaglandinas reduz a filtração glomerular em diabéticos insulino-dependentes com hiperfiltração^{22, 34}. Efeito semelhante na hiperfiltração pode ser obtido através da dieta hipoprotéica¹³¹ ou da simples substituição da carne vermelha pela de peixe ou frango⁷. A hiperfiltração acompanha-se na maioria das vezes da hipertrofia renal, embora seja possível a ocorrência de nefromegalia com filtração glomerular normal¹³².

Em conclusão, o valor preditivo da hiperfiltração e da hipertrofia renal em pacientes diabéticos permanece por ser estabelecido, e no momento não sabemos se redução do aumento no RFG terá efeito benéfico a longo prazo.

Predisposição à hipertensão arterial essencial, doença cardiovascular e aumento no contratransporte de sódio/lítio

Várias evidências sugerem que exista predisposição genética para a nefropatia diabética^{15, 113}. É possível ainda que tal suscetibilidade a esta complicação do DM esteja ligada à hipertensão arterial, ou predisposição à hipertensão arterial essencial e/ou doença cardiovascular^{31, 63, 125}. Aumento do contratransporte de sódio/lítio (CT Na⁺/Li⁺) em eritrócitos, um marcador de hipertensão arterial essencial^{20, 52, 135}, tem sido descrito em pacientes diabéticos com micro e macroalbuminúria^{58, 63, 70, 73}, embora alguns estudos não comprovem tal associação^{32, 56, 110}. Problemas metodológicos nos estudos negativos parecem, pelo menos em par-

te, justificar a controvérsia²¹. Estudo recente, envolvendo número de pacientes DID significativamente maior que os estudos anteriores, confirmou a associação entre micro ou macroalbuminúria e aumento no CT Na⁺/Li⁺. Uma vez que essa alteração no transporte de cátions é em grande parte geneticamente determinada⁴⁸, poderia representar um marcador dos 30%-40% de diabéticos suscetíveis a nefropatia. De fato, entre os pacientes diabéticos normoalbuminúricos, a frequência de aumento no CT Na⁺/Li⁺ diminui com o aumento na duração do *Diabetes mellitus*⁶⁸, quando a chance do surgimento de novos casos de nefropatia se reduz consideravelmente^{1, 60, 65}. Uma interpretação para tal observação seria a de que os indivíduos com aumento no CT Na⁺/Li⁺ tenham se tornado proteinúricos e que de fato essa alteração no transporte de sódio represente um marcador de nefropatia diabética⁶⁸. Entretanto, encontra-se uma porcentagem significativa de indivíduos (\approx 40%) com nefropatia e que não apresentam aumento no CT Na⁺/Li⁺, sugerindo que outros fatores são importantes na determinação da doença renal nos pacientes diabéticos^{68, 70}. Corroborando com essa hipótese, em alguns estudos a presença do aumento no CT Na⁺/Li⁺ e do mal controle glicêmico aumentou significativamente o risco de proteinúria^{65, 68, 70}. É possível que alteração na sensibilidade periférica à ação da insulina seja o mecanismo básico unindo estes dois fenômenos, aumento no CT Na⁺/Li⁺ e controle metabólico⁶⁹. Estudos prospectivos são necessários para se determinar o valor preditivo do aumento no CT Na⁺/Li⁺.

TRATAMENTO NAS DIVERSAS FASES DA LESÃO RENAL NO DM

Controle metabólico

Sem dúvida alguma, a alteração metabólica é responsável pela complicação renal nos pacientes diabéticos, entretanto, na fase de proteinúria clínica, o adequado controle metabólico parece não interferir na evolução para IRT¹²². Resultados mais animadores têm sido obtidos na fase de microalbuminúria, em que o emprego de bomba de infusão subcutânea contínua ou múltiplas injeções de insulina, resultando em melhor controle glicêmico, levou à redução na EUA, diminuição na hiperfiltração e menor progressão para nefropatia clínica quando comparado ao grupo que recebeu insulino-terapia convencional^{26, 37, 38, 62, 122}. Recentemente, estudo prospectivo, controlado, com seguimento de até 8 anos, envolvendo 102 pacientes diabéticos insulino-dependentes com graus variáveis de albuminúria, demonstrou que

ao final do seguimento apenas um paciente progrediu para nefropatia clínica (EUA > 200 μ g/min) no grupo com bom controle glicêmico, contra 9 pacientes no grupo com controle convencional¹⁰⁶. Também em pacientes diabéticos tipo 2 (não-insulino-dependentes), o melhor controle glicêmico através de dieta ou hipoglicemiante oral reduz a microalbuminúria¹²¹. Entretanto, apenas recentemente passamos a dispor de estudo convincente, envolvendo grande número de pacientes, com seguimento de até 10 anos, ainda não publicado na íntegra, demonstrando que em diabéticos insulino-dependentes o controle metabólico adequado é capaz de reduzir a incidência de complicações, tanto a nefropatia como a retinopatia¹¹⁷. Neste último estudo, entretanto, e praticamente em todos os anteriormente citados, observou-se no grupo que recebeu tratamento intensivo de insulina um número significativamente maior de episódios de hipoglicemia grave e cetoacidose. Além disso, em alguns pacientes do grupo com "bom controle metabólico", as complicações, embora menos frequentes, continuaram ocorrendo, sugerindo que o controle glicêmico, embora fundamental, não pode ser imputado como o único responsável pelas complicações. Esse fato mais uma vez reforça a importância de identificarmos os fatores que juntamente com o controle metabólico determinam os cerca de 30%-40% de pacientes diabéticos que irão apresentar a lesão renal.

Controle da pressão arterial

Em pacientes diabéticos ID com nefropatia clínica, o tratamento eficaz da hipertensão arterial reduz significativamente a albuminúria e a velocidade de queda no RFG^{92, 95, 96}. Em estudo prospectivo, com 6 anos de seguimento, Parving e cols.⁹⁷ demonstraram que o tratamento efetivo dos níveis pressóricos reduz a velocidade de queda do RFG de 0,94mL/min/mês antes da terapêutica para 0,29mL/min/mês nos primeiros 3 anos e para 0,1mL/min/mês nos 3 anos seguintes. Esses autores especularam que havendo manutenção na redução da velocidade de queda do RFG a sobrevivência renal poderia ser ampliada de 7 a 10 anos para mais de 20 anos. Além dos efeitos benéficos sobre a função renal, estudos prospectivos demonstraram redução na mortalidade de 50% para 18% em 10 anos, para os pacientes que receberam tratamento anti-hipertensivo^{76, 97}. Nesses estudos iniciais várias drogas foram utilizadas, incluindo beta-bloqueadores, diuréticos e vasodilatadores. Nos últimos anos, particular atenção tem sido dada para os inibidores da enzima de conversão da angiotensina I (IECA). Estudos em modelos animais com DM induzido por drogas sugerem que os IECA possam ter efeito específico na proteção

renal, pela sua capacidade de reduzir a vasoconstrição eferente, e com isso diminuir a pressão intraglomerular^{5, 137}. Esses mesmos estudos sugerem ainda que tal efeito possa ser independente da redução na pressão arterial sistêmica. Dados indiretos sugerem que em humanos como nos modelos animais também ocorra aumento da pressão intraglomerular⁹¹. Em dois estudos não-controlados, com pacientes diabéticos proteinúricos, observou-se que com o uso de IECA houve redução na proteinúria e na velocidade de queda do RFG, independente de significativa alteração nos níveis tensionais^{12, 118}. Entretanto, em estudos mais recentes e controlados, a redução da proteinúria e da queda do RFG foi acompanhada de diminuição dos níveis pressóricos, mesmo quando foram estudados pacientes proteinúricos não-hipertensos^{50, 98, 100}. Por outro lado, estudos que compararam os efeitos de IECA e beta-bloqueadores em pacientes com nefropatia clínica demonstraram resultados controversos: em um o IECA foi mais eficaz na preservação da função renal¹¹ e em outro ambas as drogas foram igualmente efetivas na redução da albuminúria, velocidade de queda do RFG e nos níveis tensionais³⁵.

Dados adicionais sobre o papel dos IECA e outros anti-hipertensivos têm sido obtidos em pacientes com microalbuminúria. Esses pacientes podem ser hipertensos ou apresentarem níveis tensionais que não atinjam os limites convencionalmente considerados como hipertensão (> 160/95 ou 140/90mmHg), mas com frequência apresentam níveis pressóricos maiores que pacientes normoalbuminúricos^{77, 134}. Marre e cols., estudando pacientes DID, com microalbuminúria, não-hipertensos, que receberam placebo ou enalapril, demonstraram que após um ano de seguimento o grupo que recebeu IECA apresentou redução na albuminúria, preservação do RFG e queda do nível pressórico. Por outro lado, no grupo que recebeu placebo houve aumento da pressão arterial e redução do RFG, sendo que 30% dos pacientes apresentaram proteinúria clínica persistente⁷⁴. Recentemente, o mesmo grupo de autores comparou os efeitos de um IECA (enalapril) e um diurético (hidroclorotiazida) em pacientes DID, microalbuminúricos e normotensos¹⁵. Após um ano de seguimento, a redução da pressão arterial foi semelhante nos dois grupos, sem alteração no RFG, entretanto, a redução da albuminúria que ocorreu em ambos os grupos foi significativamente maior nos pacientes que receberam IECA. Estes autores concluíram que a inibição da enzima de conversão da angiotensina I pelo enalapril é efetiva para diminuir a albuminúria, enquanto o uso de hidroclorotiazida não teve tal efeito. Entretanto, o valor preditivo da redução da albuminúria sobre a preservação da função renal, que é o objetivo maior nesses pa-

cientes, não está totalmente esclarecido. Em um estudo prospectivo, multicêntrico europeu, com pacientes diabéticos ID, microalbuminúricos, não-hipertensos, com 2 anos de seguimento, observou-se que entre os pacientes que receberam captopril 4 evoluíram para proteinúria clínica contra 12 no grupo placebo. Além disso, houve redução na albuminúria no grupo com captopril e aumento no grupo placebo. A pressão arterial permaneceu inalterada nos pacientes que receberam placebo, havendo redução significativa naqueles com captopril¹²⁷. Os estudos comparando os efeitos dos IECA e bloqueadores de canais de cálcio (BCC) em pacientes DID normotensos sugerem que a redução na albuminúria é mais efetiva com a utilização dos IECA que com os BCC^{57, 81, 82, 86}.

Em conclusão, a redução da pressão arterial é uma medida eficaz para reduzir a velocidade de perda da função renal em pacientes diabéticos com nefropatia clínica. Os IECA reduzem a albuminúria em pacientes não-hipertensos com microalbuminúria, entretanto, se isso realmente ocorre independente da redução na pressão arterial sistêmica não está adequadamente comprovado. O efeito renoprotetor deste grupo de drogas precisa ser melhor avaliado em estudos a longo prazo. É possível que nos pacientes diabéticos os limites estabelecidos para se definir hipertensão arterial (140/90mmHg) sejam muito elevados. De qualquer forma, até o presente, os estudos em pacientes diabéticos demonstram que os IECA, quando não são superiores aos outros grupos de drogas anti-hipertensivas, são pelo menos igualmente eficazes na preservação da função renal e redução da proteinúria, devendo em princípio ser a droga de escolha para esses pacientes.

Dieta hipoprotéica

Há 45 anos, Addis sugeriu que a restrição de proteína da dieta poderia poupar os rins doentes de uma sobrecarga funcional e, conseqüentemente, aumentar a sua sobrevivência². Após mais de 30 anos, estudos experimentais conduzidos principalmente pelo grupo de Brenner e cols. ressuscitaram esse conceito¹⁶. Após isso, uma série de estudos clínicos tem sugerido que a restrição de proteína e/ou de fósforo da dieta pode levar à melhor preservação da função renal em diversas nefropatias^{1, 53, 75, 108}. Em pacientes diabéticos, os primeiros estudos foram desanimadores, provavelmente pelo avançado grau de insuficiência renal dos estudados⁶. Estudos posteriores mostraram resultados mais estimulantes, sugerindo que a dieta hipoprotéica era capaz de retardar a evolução da insuficiência renal em pacientes diabéticos insulino-dependentes^{9, 35}. Entretanto, esses estudos

foram criticados por se utilizar da depuração endógena ou do inverso da creatinina, métodos inadequados em fases avançadas da nefropatia diabética ou durante dieta hipoprotéica, para determinação da filtração glomerular^{115, 123, 129}. Dois estudos avaliaram prospectivamente o efeito da restrição protéica na progressão da nefropatia diabética, utilizando-se de método confiável para medida da filtração glomerular. Walker e cols. demonstraram em 19 pacientes DID, seguidos em média por 2,5 anos, que a velocidade de queda do ritmo de filtração glomerular, medido pela depuração do ⁵¹Cromo-EDTA, passou de 0,61mL/min/mês para 0,14mL/min/mês, quando a quantidade de proteína na dieta foi reduzida de 1,13g/kg/dia para 0,67g/kg/dia¹²⁸. Entretanto, tal resultado não foi homogêneo, 4 pacientes não responderam à dieta hipoprotéica e em 7 a redução na velocidade de queda do RFG não foi significativa. Houve ainda diminuição significativa da quantidade de fosfato e gordura da dieta. Zeller e cols., estudando prospectivamente 35 pacientes DID, durante em média 3 anos, observaram que a velocidade de queda do RFG foi de 0,26mL/min/mês no grupo com redução de proteína e fósforo na dieta contra 1,01mL/min/mês no grupo controle¹³⁹. Também nesse estudo a resposta não foi homogênea, mas um fato marcante foi que 50% dos pacientes do grupo com restrição de proteína e de fosfato permaneceram com o RFG inalterado durante 31 meses de seguimento. Nestes dois últimos estudos, os efeitos da redução da velocidade de queda do RFG, através da restrição protéica, parecem ter ocorrido independente de alterações na pressão arterial sistêmica^{128, 139}.

Estudos, com curto período de observação, demonstram que na fase de microalbuminúria a redução de proteína da dieta é capaz de diminuir a excreção urinária de albumina^{23, 131}. Em um estudo prospectivo, com pacientes DID com microalbuminúria, observou-se, após 2 anos de seguimento, redução significativamente maior na EUA e na preservação do RFG nos pacientes submetidos a dieta hipoprotéica³⁰.

Redução na ingestão protéica para 0,5 a 0,6g/kg/dia parece não afetar, a longo prazo, o estado nutricional desses pacientes. Medidas antropométricas não foram alteradas por essa dieta, e alguns autores notaram aumento da albumina plasmática durante o período de restrição protéica^{9, 35, 128}.

O mecanismo de ação da restrição protéica é complexo e provavelmente envolve vários fatores: melhora na seletividade da membrana basal glomerular^{12, 103, 107}, redução na pressão intraglomerular¹³⁸ e diminuição concomitante de outros componentes como fosfato e lípidos¹²⁸.

Em pacientes com DMNID, os dados são escassos. Estudo recente, com curto período de ob-

servação, em pacientes com DMNID e microalbuminúria, sugere que restrição protéica moderada, 0,8g/kg/dia, leva à redução da albuminúria e do ritmo de filtração glomerular¹⁰⁵.

Em resumo, restrição protéica parece ser uma medida eficaz na preservação da função renal em pacientes diabéticos ID. Entretanto, os estudos realizados até o momento envolveram um número reduzido de pacientes e período de observação não superior a 3 anos. Dados preliminares de estudo multicêntrico que incluiu 840 pacientes com diversas doenças renais, em que foram excluídos pacientes diabéticos, não mostraram benefício com o uso da restrição protéica⁸⁷. É possível que na nefropatia diabética, como em algumas doenças renais, a dieta hipoprotéica tenha um efeito peculiar. Desde que a aderência à restrição protéica tem sido uma dificuldade apontada freqüentemente em vários estudos³⁰, dados preliminares sugerem que talvez a mudança da proteína de animal para vegetal, mantendo-se a mesmo aporte protéico, possa ser mais facilmente aceita e representar uma alternativa atraente⁶¹.

Inibidores da aldose redutase

Os principais órgãos-alvo no DM, nervos, rins e retina não necessitam de insulina para captar a glicose. Várias evidências sugerem que uma grande parte do excesso de glicose nesses órgãos é metabolizada pela via poliol¹⁹. As enzimas que participam da via poliol são a aldose redutase e sorbitol desidrogenase. A aldose redutase reduz o excesso de glicose para sorbitol, iniciando uma cascata de alterações bioquímicas. Isto leva a um decréscimo na concentração de mioinositol em vários tecidos, incluindo os glomérulos. Tem sido postulado que a inibição da enzima aldose redutase possa reverter ou prevenir a progressão da doença renal do DM. De fato, em ratos diabéticos o uso de um inibidor da aldose redutase diminuiu a proteinúria e a expansão mesangial^{10, 80}. Em humanos, poucos estudos foram publicados utilizando inibidores da aldose redutase. Em pacientes DID, o uso de inibidores da aldose redutase levou à diminuição do RFG¹⁰² e à redução na EUA¹³. Por outro lado, estudo controlado em DNID com microalbuminúria não demonstrou nenhum efeito na filtração glomerular, pressão arterial e controle glicêmico após curto período de tratamento²¹. Estudos a longo prazo são necessários para se definir o papel dos inibidores da aldose redutase na evolução da nefropatia diabética em humanos.

Outras alternativas terapêuticas

Formação de produtos resultantes da glicosilação não enzimática tem sido envolvida na patogêne-

se da complicação renal do DM⁷¹, drogas com o potencial de inibir a formação desses produtos, como a aminoguanidina, poderiam ser benéficas na prevenção ou no tratamento da glomerulopatia diabética^{17, 18, 25}. Estudos preliminares em ratos diabéticos sugerem que a aminoguanidina pode retardar o aparecimento das lesões glomerulares do *Diabetes mellitus*¹¹⁶.

Vários outros pequenos estudos, em animais ou humanos, utilizaram várias abordagens terapêuticas nas diversas fases da lesão renal no DM. Estes estudos incluem uso de análogos de somatostatina, drogas antiplaquetárias, pentoxifilina, inibidores da tromboxane sintetase, dieta rica em ácido linoléico, ésteres de ácido etilicosapentanoico e mesilato de camostate^{3, 8, 40, 41, 46, 51, 78, 114}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACCHIARDO, S.R.; MOORE, L.W. & COCKRELL, S. — Does low protein diet halt the progression of renal insufficiency? *Clin. Nephrol.*, **25**:289-294, 1986.
- ADDIS, T. — *Glomerular Nephritis: Diagnosis and Treatment*. New York, Macmillan, 1948.
- AIZAWA, T.; SUSUKI, T.; ASAWA, T.; KOMATSU, M.; SHIGEMATSU, S.; OKADA, N.; KATAKURA, M.; HIRAMATSU, K.; SHINODA, T. & HASHIZUME, K. — Dipyridamole reduces urinary albumin excretion in diabetic patients with normo- or microalbuminuria. *Clin. Nephrol.*, **33**:130-135, 1990.
- ANDERSEN, A.R.; CHRISTIANSEN, J.S.; ANDERSEN, J.K.; KREINER, S. & DECKERT, T. — Diabetic nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. *Diabetologia*, **25**:496-501, 1983.
- ANDERSON, S.; RENNKE, H.G. & BRENNER, B.M. — Therapeutic advantages of converting-enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. *J. Clin. Invest.*, **77**:1925-1930, 1986.
- ATTMAN, P.O.; BUCHT, H.; LARSSON, O. & UDDEBOM, G. — Protein reduced diet in diabetic renal failure. *Clin. Nephrol.*, **19**:217-220, 1983.
- AZEVEDO, M.J.; PECIS, M.; BASTOS, N. & GROSS, J. L. — Chicken and fish diet reduces glomerular hyperfiltration in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*, **36**(Suppl. 1):A63, 1993.
- BARCELLI, U.O.; WEISS, M.; BEACH, D.; MOTZ, A. & THOMPSON, B. — High linoleic acid diets ameliorate diabetic nephropathy in rats. *Am. J. Kidney Dis.*, **16**:244-251, 1990.
- BARSOTTI, G.; MORELLI, E.; GIANNONI, A.; GUIDUCCI, A.; LUPETTI, S. & GIOVANETTI, S. — Restricted phosphorus and nitrogen intake to slow the progression of chronic renal failure: a controlled trial. *Kidney Int.*, **24**(Suppl. 16):S278-S284, 1983.
- BEYER-MEARS, A.; MURRAY, F.T.; DEL VAL, M.; CRUZ, E. & SCIADINI, M. — Reversal of proteinuria by sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in spontaneously diabetic (BB) rats. *Pharmacology*, **36**:112-120, 1988.
- BJØRCK, S.; MULED, H.; JOHNSON, S.A.; NORDEN, G. & AURELL, M. — Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *Br. Med. J.*, **304**:339-343, 1992.
- BJØRCK, S.; NYBERG, G.; MULEC, H.; GRANERUS, G.; HERLITZ, H. & AURELL, M. — Beneficial effects of angiotensin converting enzyme inhibition in patients with diabetic nephropathy. *Br. Med. J.*, **293**:471-474, 1986.
- BLOHMÉ, G. & SMITH, U. — Aldose reductase inhibition reduces urinary albumin excretion rate in incipient diabetic nephropathy. *Diabetologia*, **32**:467A, 1989.
- BORCH-JOHNSEN, K.; ANDERSEN, P.K. & DECKERT, T. — The effect of proteinuria on relative mortality in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, **28**:590-596, 1985.
- BORCH-JOHNSEN, K.; NØRGAARD, K.; HOMMEL, E.; MATHIENSEN, E.R.; JENSEN, J.S.; DECKERT, T. & PARVING, H.-H. — Is diabetic nephropathy an inherited complication? *Kidney Int.*, **41**:719-722, 1992.
- BRENNER, B.M.; MEYER, T.W. & HOSTTETER, 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.*, **307**:652-659, 1982.
- BROWNLEE, M.; CERAMI, A. & VLASSARA, H. — Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complication. *N. Engl. J. Med.*, **318**:1315-1321, 1988.
- BROWNLEE, M.; VLASSARA, H.; KOONEY, A.; ULRICH, P. & CERAMI, A. — Aminoguanidine prevents diabetes-induced arterial wall protein cross-linkage. *Science*, **232**:1629-1632, 1986.
- BURG, M.B. — Role of aldose reductase and sorbitol in maintaining the medullary intracellular milieu. *Kidney Int.*, **33**:625-641, 1988.
- CANESSA, M.; ADRAGNA, N.; SOLOMON, H.; CONNOLLY, T.M.; TOSTESON, B.S. & TOSTESON, D.C. — Increased sodium-lithium countertransport in red cell of patients with essential hypertension. *N. Engl. J. Med.*, **302**:772-776, 1980.
- CANESSA, M.; ZERBINI, G. & LAFFEL, L.M.B. — Sodium activation of red cell Na⁺/Li⁺ countertransport in diabetes: methodology and controversy. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **3**:S41-S49, 1992.
- CHRISTIANSEN, J.S.; FELDT-RASMUSSEN, B. & PARVING, H.H. — Short-term inhibition of prostaglandin synthesis has no effect on the elevated glomerular filtration rate of early insulin-dependent diabetes. *Diabet. Med.*, **2**:17-20, 1985.
- COHEN, D.; DODDS, R. & VIBERTI, G.C. — Effect of protein restriction in insulin-dependent diabetics at risk of nephropathy. *Br. Med. J.*, **294**:795-798, 1987.
- COHEN, D.L.; ALLAWI, J.; BROPHY, K.; KEEN, H. & VIBERTI, G.C. — Tolerance, safety and effects of Statil, an aldose reductase inhibitor in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetologia*, **32**:477A, 1989.
- CORBETT, J.A.; TILTON, R.G.; CHANG, K.; HASAN, K.S.; IDO, Y.; WANG, J.L.; SWEETLAND, M.A.; LANCASTER JR., J.R.; WILLIAMS, J.R. & Mc DANIEL, M.L. — Aminoguanidine, a novel inhibitor of nitric oxide formation, prevents diabetic vascular dysfunction. *Diabetes*, **41**:552-556, 1992.
- DAHL-JØRGENSEN, K.; HANSEN, K.F.; KIERULF, P.; BJØRO, T.; SANDVIK, L. & AAGENCES, Ø. — Reduction of urinary albumin excretion after a 4 years of continuous subcutaneous insulin infusion in insulin-dependent diabetes mellitus. The Oslo study. *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, **117**:19-25, 1988.
- DAMSGAARD, E.M. & MOGENSEN, C.E. — Microalbuminuria in elderly hyperglycaemic patients and controls. *Diabet. Med.*, **3**:430-435, 1986.
- DAMSGAARD, E.M.; FRØLAND, A.; JØRGENSEN, O.D. & MOGENSEN, C.E. — Eight to nine year mortality in known non-insulin dependent diabetics and controls. *Kidney Int.*, **41**:731-735, 1992.
- DORMAN, J.S.; LAPORTE, R.E.; KULLER, L.H.; CRUICKSHANKS, K.J.; ORCHARD, J.J.; WAGNER, D.K.; BECKER, D.J.; CAVANDER, D.E. & DRASH, A.L. — The Pittsburgh insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) morbidity and mortality study. *Diabetes*, **33**:271-276, 1984.
- DULLAARTE, R.P.F.; BEUSEKAMP, B.J.; MEIJER, S.; VAN DOORMAAL, J.J. & SLUTTER, W.L. — Long-term effects of protein-restricted diet on albuminuria and renal function in

- IDDM patients without clinical nephropathy and hypertension. *Diabetes Care*, **16**:483-492, 1993.
31. EARLE, K.; WLAKER, J.; HILL, C. & VIBERTI, G.C. — Familial clustering of cardiovascular disease in patients with insulin-dependent diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, **326**:673-677, 1992.
 32. ELVING, L.D.; WETZEL, J.F.M.; De NOBEL, E. & BERDEN, J.H.M. — Erythrocyte sodium-lithium countertransport is not different in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with and without diabetic nephropathy. *Diabetologia*, **34**:126-128, 1991.
 33. ELVING, L.D.; WETZEL, J.F.M.; VAN LIER, H.J.J.; DE NOBEL, E. & BERDEN, J.H.M. — *Captopril and Atenolol are Equally Effective in Protecting Renal Function in Diabetic Nephropathy*. XIIth International Congress of Nephrology, Jerusalem, 1993, p. 424 (Abstract).
 34. ESMATJES, E.; FERNANDEZ, M.R.; HALPERIN, I.; CAMPS, J.; GAYA, J.; ARROYO, V.; RIVERA, F. & FIGUEROLA, D. — Renal hemodynamic abnormalities in patients with short-term insulin-dependent diabetes mellitus: role of renal prostaglandin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **60**:1231-1236, 1985.
 35. EVANOFF, G.V.; THOMPSON, C.S.; BROWN, J. & WEINMAN, E.J. — The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic nephropathy. A 12 month follow-up. *Arch. Intern. Med.*, **147**:492-495, 1987.
 36. FABRE, J.; BALANT, L.P.; DAYER, P.G.; FOX, H.M. & VERNET, A.T. — The kidney in maturity onset diabetes mellitus: a clinical study of 510 patients. *Kidney Int.*, **21**:730-738, 1982.
 37. FELDT-RASMUSSEN, B.; MATHIESEN, E.R. & DECKERT, T. — Effect of 2 years of strict metabolic control on progression of incipient nephropathy. *Lancet*, **1**:1300-1304, 1986.
 38. FELDT-RASMUSSEN, B.; MATHIESEN, E.R.; JENSEN, T.; LAURITZEN, T. & DECKERT, T. — Effect of improved metabolic control on loss kidney function in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients: an update of the Steno studies. *Diabetologia*, **34**:164-170, 1991.
 39. FERRANNINI, E.; HAFFNER, S.M. & MITCHELL, B.P. — Hyperinsulinaemia: the key feature of cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*, **34**:416-422, 1991.
 40. FERRARI, E.; FIOVARANTI, A.L.; PATTI, C., & cols. — Effects of long-term treatment (4 years) with pentoxifylline on haemorheological changes and vascular complications in diabetic patients. *Pharmatherapeutica*, **5**:26-39, 1987.
 41. FLYVBJERG, A.; MARSHALL, S.M.; FRYSTYK, J.; HASEN, K.W.; HARRIS, A. G. & ØRSKOV, H. — Octreotid administration in diabetic rats: effects on renal hypertrophy and urinary albumin excretion. *Kidney Int.*, **41**:805-812, 1992.
 42. FOGO, A. & ICHIKAWA, I. — Evidence of the central role of glomerular growth promoters in the development of sclerosis. *Semin. Nephrol.*, **9**:329-342, 1989.
 43. GATLING, W.; KNIGHT, C.; MULLEE, M.A. & HILL, R.D. — Microalbuminuria in diabetes: a population study of the prevalence and an assessment of three screening tests. *Diabet. Med.*, **5**:343-347, 1988.
 44. HAFFNER, S.M.; STERN, M.P.; KUZLowski, K.G.; HAZUDA, H.P.; MITCHELL, B.D. & PATTERSON, J.K. — Microalbuminuria: potential markers for increased cardiovascular risk factor in non-diabetic subjects? *Arteriosclerosis*, **10**:727-731, 1990.
 45. HALLAB, M.; GALLOIS, Y.; CHATELLIER, G.; ROHMER, V.; FRESSINAUD, P. & MARRE, M. — Comparison of reduction in microalbuminuria by enalapril and hydrochlorothiazide in normotensive patients with insulin dependent diabetes. *Br. Med. J.*, **306**:175-182, 1993.
 46. HAMAZAKI, T.; TAKAZAKURA, E.; OSAWA, K.; URAKAZE, M. & YANO, S. — Reduction in microalbuminuria in diabetics by eicosapentaenoic acid ethyl ester. *Lipids*, **25**:541-545, 1990.
 47. HASSLACHER, C.; RITZ, E.; WAHL, P. & MICHAEL, C. — Similar risk of nephropathy in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **4**:859-863, 1989.
 48. HASSTEDT, S.J.; WU, L.L.; ASH, K.O.; KUIDA, H. & WILLIAMS, R.R. — Hypertension and sodium-lithium countertransport in Utah pedigrees: evidences for major-locus inheritance. *Am. J. Hum. Genet.*, **43**:14-22, 1988.
 49. HIRSCHBERG, R.R.; ZIPSER, R.D.; SLOMOWITZ, L.A. & KOPPLE, J.D. — Glucagon and prostaglandins are mediators of amino acid-induced rise in renal haemodynamics. *Kidney Int.*, **33**:1147-1155, 1988.
 50. HOMMEL, E.; PAVING, H.-H.; MATHIESEN, E.; EDSBERG, B.; NIELSEN, M.D. & GIESE, J. — Effect of captopril on kidney function in insulin-dependent diabetic patients with nephropathy. *Br. Med. J.*, **293**:467-470, 1986.
 51. HORA, K.; OGUCHI, H.; FURUKAWA, T.; HORA, K. & TOKUNAGA, S. — Effects a selective thromboxane synthetase OKY-046 on experimental diabetic nephropathy. *Nephron*, **56**:297-305, 1990.
 52. HUNT, S.C.; STEPHENSON, S.H.; HOPKINS, P.N.; HASSTEDT, S.J. & WILLIAMS, R.R. — A prospective study of sodium-lithium countertransport and hypertension in Utah. *Hypertension*, **17**:1-7, 1991.
 53. IHLE, B.U.; BECKER, G.J.; WHITWORTH, J.A.; CHARLWOOD, R.A. & KINCAID-SMITH, P.S. — The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *N. Engl. J. Med.*, **321**:1773-1777, 1989.
 54. JAFFA, A.A.; HARVEY, J.N.; SUTHERLAND, S.E.; MARGOLIUS, H.S. & MAYFIELD, R.K. — Renal kallikrein responses to dietary protein: a possible mediator of hyperfiltration. *Kidney Int.*, **36**:1003-1010, 1989.
 55. JARRETT, R.J.; VIBERTI, G.C.; ARGYROPOULOS, A.; HILL, R.D.; MAHMUD, U. & MURRELS, T.J. — Microalbuminuria predicts mortality in non-insulin-dependent diabetes. *Diabet. Med.*, **1**:17-19, 1984.
 56. JENSEN, J. S.; MATHIESEN, E.R.; NØRGAARD, K.; HOMMEL, E.; BORCH-JOHNSEN, K.; BRAHM, J.; PARVING, H.-H. & DECKERT, T. — Increased blood pressure and erythrocyte sodium/lithium countertransport activity are not inherited in diabetic nephropathy. *Diabetologia*, **33**:619-624, 1990.
 57. JERUMS, G.; ALLEN, T.J.; TSALAMANDRIS, C. & COOPER, M.E. — The Melbourne Diabetic Nephropathy Study Group: Angiotensin converting enzyme inhibition and calcium channel blockade in incipient diabetic nephropathy. *Kidney Int.*, **41**:904-911, 1992.
 58. JONES, S.L.; TREVISAN, R.; TARIQ, T.; SEMPLICINI, A.; MATTOCK, M.; WALKER, J.D.; NOSADINI, R. & VIBERTI, G.C. — Sodium-lithium countertransport in microalbuminuric insulin-dependent diabetic patients. *Hypertension*, **15**:570-575, 1990.
 59. KLEINE, R.; KLEINE, B.E.K.; MOSS, S. & DeMETS, D.L. — Proteinuria in diabetics. *Arch. Intern. Med.*, **148**:181-186, 1988.
 60. KOFOED-ENEVOLDSEN, A.; BORCH-JOHNSEN, K.; KREINER, S.; NERUP, J. & DECKERT, T. — Declining incidence of persistent proteinuria in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients in Denmark. *Diabetes*, **36**:205-209, 1987.
 61. KONTESSIS, P.; JONES, S.; DODDS, R.; TREVISAN, R.; NOSADINI, R.; FIORETTO, P.; BORSATO, M.; SARCEDOTTI, D. & VIBERTI, G.C. — Renal, metabolic and hormonal response to ingestion of animal and vegetables proteins. *Kidney Int.*, **38**:136-144, 1990.
 62. Kroc Collaborative Study Group — Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria. A preliminary multicentre trial. *N. Engl. J. Med.*, **311**:365-372, 1984.
 63. KROLEWSKI, A.S.; CANESSA, M.; WARRAN, J.H.; LAFFEL, L.M.B.; CHRISTLIEB, A.R.; KNOWLER, W.C. & RAND, L.I. — Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, **318**:140-145, 1988.
 64. KROLEWSKI, A.S.; KOSINSKI, E.J.; WARRAM, J.H.; LELAND, O.S.; BUSICK, E.J.; ASMAL, A.C.; RAND, L.I.; CRISTLIEB, A.R.; BRADLEY, R.F. & KAHN, C.R. — Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-on-

- set, insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.*, **59**:750-755, 1987.
65. KROLEWSKI, A.S.; WARRAM, J.H.; CRISTLIEB, A.R. & BUSICK KAHN, C.R. — The changing natural history of nephropathy in type 1 diabetes. *Am. J. Med.*, **78**:785-794, 1985.
 66. LERVANG, H.H.; JENSEN, S.; BORCHNER-MORTENSEN, J. & DITZEL, J. — Early glomerular hyperfiltration and the development of late nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, **31**:723-729, 1988.
 67. LOPES DE FARIA, J.B.; BITTENCOURT, Z.Z.L.C. & RIBEIRO ALVES, M.A.V.F. — *Prevalence of Diabetic Nephropathy in Two Cohorts of Adult Patients with End Stage Renal Failure*. II Simpósio Brasileiro de Nefropatia Dabética, Porto Alegre, 1993 (Abstract).
 68. LOPES DE FARIA, J.B.; FRIEDMAN, R.; TARIQ, T. & VIBERTI, G.C. — Prevalence of raise sodium-lithium countertransport activity in type 1 diabetic patients. *Kidney Int.*, **41**:877-882, 1982.
 69. LOPES DE FARIA, J.B.; JONES, S.L.; MACDONALD, F.; CHAMBERS, J.; MATTOCK, M.B. & VIBERTI, G.C. — Sodium-lithium countertransport and insulin resistance in normotensive IDDM patients. *Diabetes*, **41**:610-615, 1992.
 70. LOPES DE FARIA, J.B. — *Sodium-Lithium Countertransport and Insulin Sensitivity in Type 1 (Insulin-Dependent) Diabetes Mellitus*. Thesis (PhD), London, University of London, 1992.
 71. MAKITA, Z.; RADOFF, S.; RAYFIELD, E.J.; YANG, Z.; SKOLNIK, E.; DELANEY, V.; FRIEDMAN, E.A.; CERAMI, A. & VELASSARA, H. — Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, **325**:836-842, 1991.
 72. MALERBI, D.A. & FRANCO, L.J. — The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence: Multi-center study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. *Diabetes Care*, **15**:1509-1516, 1992.
 73. MANGILI, R.; BENDING, J.J.; SCOTT, G.; LI, L.K.; GUPTA, A. & VIBERTI, G.C. — Increased sodium-lithium countertransport activity in red cells of patients with insulin-dependent diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, **318**:146-150, 1988.
 74. MARRE, M.; CHATELLIER, G.; LEBLANC, H.; GUYENE, T.T.; MENARD, J. & PASSA, P. — Prevention of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive diabetics with microalbuminuria. *Br. Med. J.*, **297**:1092-1095, 1988.
 75. MASCHIO, G.; OLDRIZZI, L.; TESSITORE, N.; D'ANGELO, A.; VALVO, E.; LUPO, A.; LOSCHIAVO, C.; FABRIS, A.; GAMMARO, L.; RUGIU, C. & PANZETTA, G. — Effects of protein and phosphorus restriction on the progression of early renal failure. *Kidney Int.*, **22**:371-376, 1982.
 76. MATHIESEN, E.R.; BORCH-JOHNSEN, K.; JENSEN, D.V. & DECKERT, T. — Increased survival in patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia*, **32**:884-886, 1989.
 77. MATHIESEN, E.R.; OXENBOLL, B.; JOHANSEN, K.; SVENDSEN, P. Aa. & DECKERT, T. — Incipient nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*, **26**:406-410, 1984.
 78. MATSUBARA, M.; TAGUMA, Y.; KUROSAWA, K.M.; HOTA, O.; SUZUKI, K. & ISHIZAKI, M. — Effect of camostat mesilate for the treatment of advanced diabetic nephropathy. *J. Lab. Clin. Med.*, **116**:206-210, 1990.
 79. MATTOCK, M.B.; MORRISH, N.J.; VIBERTI, G.C.; KEEN, H.; FITZGERALD, A. & JACKSON, G. — Microalbuminuria as a predictor of mortality in NIDDM: a prospective study. *Diabetes*, **41**:736-741, 1991.
 80. MAUER, S.M.; STEFFES, M.W.; AZAR, S. & BROWN, D.M. — Effects of sorbinil on glomerular structure and function in long-term diabetic rats. *Diabetes*, **38**:839-846, 1989.
 81. Melbourne Diabetic Nephropathy Study Group — Comparison between perindopril and nifedipine in hypertensive and normotensive diabetic patients with microalbuminuria. *Br. Med. J.*, **302**:210-216, 1991.
 82. Melbourne Diabetic Nephropathy Study Group — *Effects of Different Antihypertensive Agents in Normotensive Microalbuminuric Type 1 and Type 2 Diabetic Patients*. XIIIth International Congress of Nephrology, Jerusalem, 1993, p. 424 (Abstract).
 83. MESSENT, J.; JONES, S.L.; WISEMAN, M. & VIBERTI, G.C. — Glomerular hyperfiltration and albuminuria: a 8 year prospective study. *Diabetologia*, **34**(Suppl. 2):A3, 1991.
 84. MESSENT, J.W.C.; ELLIOT, T.G.; HILL, R.D.; JARRET, R.J.; KEEN, H. & VIBERTI, G.C. — The prognostic significance of microalbuminuria in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: a 23-year follow-up study. *Kidney Int.*, **41**:836-839, 1992.
 85. Microalbuminuria Collaborative Study Group, UK — Microalbuminuria in type 1 diabetic patients: prevalence and clinical characteristics. *Diabetes Care*, **15**:495-501, 1992.
 86. MIMRAN, A.; INSUA, A.; RIBSTEIN, J.; BRINGER, J. & NONNIER, L. — Comparative effect of captopril and nifedipine in normotensive patients with incipient nephropathy. *Diabetes Care*, **11**:850-853, 1988.
 87. Modification of Diet in Renal Disease Study Group — *The Modification of Diet in Renal Disease Study: Results from the Full-Scale Trial*. XIIIth International Congress of Nephrology, Jerusalem, 1993, p. 593 (Abstract).
 88. MOGENSEN, C.E.; CHRSTENSEN, C.K. & VITTINGHUS, E. — The stages in diabetic renal disease with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes*, **32** (Suppl. 2):64-78, 1983.
 89. MOGENSEN, C.E. — Early glomerular hyperfiltration in insulin-dependent diabetics and late nephropathy. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **46**:201-206, 1986.
 90. MOGENSEN, C.E. & CHRISTENSEN C.K. — Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N. Engl. J. Med.*, **311**:89-93, 1984.
 91. MOGENSEN, C.E. — Glomerular filtration rate and renal plasma flow in short-term and long-term juvenile diabetes mellitus. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **28**:91-100, 1971.
 92. MOGENSEN, C.E. — Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br. Med. J.*, **285**:685-688, 1982.
 93. MOGENSEN, C.E. — Progression of nephropathy in long-term diabetics with proteinuria and effect of initial anti-hypertensive treatment. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **36**:383-388, 1976.
 94. NELSON, R.G.; KUNZELMAN, C.L.; PETTTTT, D.J.; SAAD, M.F.; BENNETT, P.H. & KNOWLER, W.C. — Albuminuria in type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Pima Indians. *Diabetologia*, **32**:870-876, 1989.
 95. PARVING, H.-H.; ANDERSEN, A.R.; SMIDT, U.M. & SVENDSEN, P. Aa. — Early aggressive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet*, **1**:1175-1179, 1983.
 96. PARVING, H.-H.; ANDERSEN, A.R.; SMIDT, U.M.; HOMMEL, E.; MATHIESEN, E.R. & SVENDSEN, P.Aa. — Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *Br. Med. J.*, **294**:1443-1447, 1987.
 97. PARVING, H.-H. & HOMMEL, E. — Prognosis in diabetic nephropathy. *Br. Med. J.*, **29**:230-233, 1989.
 98. PARVING, H.-H.; HOMMEL, E. & SMIDT, U.M. — Protection of kidney function and decrease in albuminuria by captopril in insulin-dependent diabetics with nephropathy. *Br. Med. J.*, **297**:1086-1091, 1988.
 99. PARVING, H.-H.; HOMMEL, E.; MATHIESEN, E.; SKØTT, P.; EDBERG, B.; BAHNSEN, M.; LAURITZEN, M.; HOUGAARD, P. & LAURITZEN, E. — Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin-dependent diabetes. *Br. Med. J.*, **296**:156-160, 1988.
 100. PARVING, H.-H.; HOMMEL, E.; NIELSEN, M.D. & GIESE, J. — Effect of captopril on blood pressure and kidney function in normotensive insulin dependent diabetics with nephropathy. *Br. Med. J.*, **299**:533-536, 1989.
 101. PARVING, H.-H.; OXENBOLL, B.; SVENDSEN, P.Aa.; CHRISTIANSEN, J.S. & ANDERSEN, A.R. — Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy: a

- longitudinal study of urinary albumin excretion. *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, **100**:550-555, 1982.
102. PEDERSEN, M.M.; CHRISTIANSEN, J.S. & MOGENSEN, C.E. — Renal effects of an aldose reductase inhibitor (Statil) during 6 months treatment in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*, **32**:516A, 1989.
 103. PINTO, J.R.; BENDING, J.J.; DODDS, R. & VIBERTI, G.C. — Failure of low-protein diet to restore physiological response to protein ingestion in proteinuric type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*, **31**:531A, 1988.
 104. PINTO, J.R. & VIBERTI, G.C. — The patients with diabetes mellitus. In: Stewart, J.S.; Davison, A.L.; Grünfeld, J.P.; Kerr, D. & Ritz, E. (eds.). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford, Oxford University Press, 1992, vol. 1, p. 505.
 105. POMERLEAU, J.; VERDY, M.; GARREL, D.R. & NADEAU, M.H. — Effect of protein intake on glycaemic control and renal function in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, **36**:829-834, 1993.
 106. REICHARD, P.; NILSSON, B.-Y. & ROSENQVIST, U. — The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, **329**:304-309, 1993.
 107. ROSEMBERG, M.E.; SWANSON, J.E.; THOMAS, B.L. & HOSTETTER, T.H. — Glomerular and hormonal response to dietary protein intake in human renal disease. *Am. J. Physiol.*, **253**:F1083-F1090, 1987.
 108. ROSMAN, J.B.; ter WEE, P.M.; MEIJER, S.; PIERS-BECHT, T.P.; SLUITER, W.J. & DONKER, A.J. — Prospective randomised trial of early dietary protein restriction in chronic renal failure. *Lancet*, **2**:1291-1296, 1984.
 109. RUDBERG, S.; PERSSON, B. & DAHLQUIST, G. — Increased glomerular filtration rate as a predictor of diabetic nephropathy—an 8-year prospective study. *Kidney Int.*, **41**:822-828, 1992.
 110. RUTHERFORD, P.A.; THOMAS, H.; CARR, S.J.; TAYLOR, R. & WILKINSON, R. — Changes in erythrocyte sodium-lithium countertransport kinetics in diabetic nephropathy. *Clin. Sci.*, **82**:301-307, 1992.
 111. SCHIMITZ, A.; CHRISTENSEN, C.K.; CHRISTENSEN, T. & SØLLING, K. — No microalbuminuria or other adverse effects of long-standing hyperfiltration in humans with one kidney. *Am. J. Kidney Dis.*, **13**:131-136, 1989.
 112. SCHIMITZ, A. & VAETH, M. — Microalbuminuria: a major risk factor in insulin-dependent diabetes. A 10-year follow-up study of 503 patients. *Diabet. Med.*, **5**:126-134, 1988.
 113. SEAQUIST, E.R.; GOETZ, F.C.; RICH, S. & BARBOSA, J. — Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, **320**:1161-1165, 1989.
 114. SERRI, O.; BEAUREGARD, H.; BRAZEAU, P.; ABRIBAT, T.; LAMBERT, J.; HARRIS, A. & VACHON, L. — Somatostatin analogue, octreotide, reduces increased glomerular filtration rate and kidney size in insulin-dependent diabetes. *JAMA*, **265**:888-892, 1991.
 115. SHEMAH, O.; GOLBETZ, H.; KRISS, J.P. & MYERS, B.D. — Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.*, **28**:830-838, 1985.
 116. SOULIS-LIPAROTA, T.; COOPER, M.; PAPAZOGLU, D.; CLARK, B. & JERUMUS, G. — Retardation by aminoguanidine of development of albuminuria, mesangial expansion, and tissue fluorescent in streptozotocin-induced diabetic rat. *Diabetes*, **40**:1328-1334, 1991.
 117. STEFFES, M. — The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N. Engl. J. Med.*, **329**:977-986, 1993.
 118. TAGUMA, Y.; KITAMOTO, Y.; FUTAKI, G.; UEDA, H.; MONMA, H.; ISHIZAKI, M.; TAKAHASHI, H.; SEKINO, H. & SASSAKI, Y. — Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetics. *N. Engl. J. Med.*, **313**:1617-1620, 1985.
 119. United States Renal Data Service — Annual data report 1990. *Am. J. Kidney Dis.*, **16**(Suppl. 2):16-21, 1990.
 120. United States Renal Data Service — Annual data report 1990. *Am. J. Kidney Dis.*, **16**(Suppl. 2):22-27, 1990.
 121. VASQUEZ, B.; FLOCK, E.V.; SAVAGE, P.J.; NAGULESPARAN, M.; BENNION, L.J.; BAIRD, H.R. & BENNETT, P.H. — Sustained reduction of proteinuria in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes following diet-induced reduction of hyperglycaemia. *Diabetologia*, **26**:127-133, 1984.
 122. VIBERTI, G.C.; BILOUS, R.W.; MACKINTOSH, D.; BENDING, J.J. & KEEN, H. — Long term correction of hyperglycaemia and progression of renal failure in insulin dependent diabetes. *Br. Med. J.*, **286**:598-602, 1983.
 123. VIBERTI, G.C.; BILOUS, R.W.; MACKINTOSH, D. & KEEN, H. — Monitoring glomerular function in diabetic nephropathy. *Am. J. Med.*, **74**:256-264, 1983.
 124. VIBERTI, G.C.; HILL, R.D.; JARRET, R.J.; ARGYROPOULOS, A.; MAHMUD, U. & KEEN, H. — Microalbuminuria as predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*, **1**:1430-1432, 1982.
 125. VIBERTI, G.C.; KEEN, H. & WISEMAN, M.J. — Raised arterial pressure in parents of proteinuric insulin-dependent diabetics. *Br. Med. J.*, **295**:515-517, 1987.
 126. VIBERTI, G.C. — Mechanisms of diabetic renal and cardiovascular disease. *Acta Diabetol. Lat.*, **27**:267-276, 1990.
 127. VIBERTI, G.C. — On Behalf of the European Microalbuminuria Captopril Study Group. *The Effect of Captopril on the Progression of Microalbuminuria in Insulin Dependent Diabetes*. XIIth International Congress of Nephrology, Jerusalem, 1993, p. 424 (Abstract).
 128. WALKER, J.D.; DODDS, R.A.; MURRELLS, T.J.; BENDING, J.J.; MATTOCK, M.B.; KEEN, H. & VIBERTI, G.C. — Restriction of dietary protein and progression of renal failure in diabetic nephropathy. *Lancet*, **2**:1411-1415, 1989.
 129. WALSER, M.; DREW, H.H. & LaFRANCE, N.D. — Creatinine measurements often yield false estimates of progression in chronic renal failure. *Kidney Int.*, **34**:412-418, 1988.
 130. WILLIAMSON, J.R. & KILO C. — Current status of capillary basement-membrane disease in diabetes mellitus. *Diabetes*, **26**:65-73, 1977.
 131. WISEMAN, M.J.; BOGNETTI, E.; DODDS, R.; KEEN, H. & VIBERTI, G. C. — Changes in renal function response to protein restricted diet in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*, **30**:154-159, 1987.
 132. WISEMAN, M.J. & VIBERTI, G.C. — Kidney size and GFR in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus revisited. *Diabetologia*, **25**:230, 1983.
 133. WISEMAN, M.J.; SAUNDERS, A. J.; KEEN, H. & VIBERTI, G.C. — Effect of blood glucose on increased glomerular filtration rate and kidney size in insulin-dependent diabetics. *N. Engl. J. Med.*, **312**:617-621, 1985.
 134. WISEMAN, M.J.; VIBERTI, G.C.; MACKINTOSH, D.; JARRETT, R.J. & KEEN, H. — Glycaemia, arterial pressure and micro-albuminuria in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, **2**:401-405, 1984.
 135. WOODS, J.W.; FALK, R.J.; PITTMAN, A.W.; KLEMMER, P.J.; WATSON, B.S. & NAMBOODIRI, K. — Increased red cell sodium-lithium countertransport in normotensive sons of hypertensive patients. *N. Engl. J. Med.*, **306**:593-595, 1982.
 136. World Health Organization Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes — Prevalence of small vessel disease in diabetic patients from 14 centres. *Diabetologia*, **28**:615-640, 1985.
 137. ZATZ, R.; DUNN, R.B.; 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.
 138. ZATZ, R.; MEYER, T.W.; RENNKE, H.G. & BRENNER, B.M. — Predominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **82**:5963-5967, 1985.
 139. ZELLER, K.; WHITTAKER, E.; SULLIVAN, L.; RASKIN, P. & JACOBSON, H. — Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, **324**:78-84, 1991.

DOENÇA RENAL E GRAVIDEZ

Istênio José Fernandes Pascoal
 Rui Toledo Barros
 Myrthes Anna Maragna Toledo Barros



INTRODUÇÃO

As inter-relações entre doença renal e gravidez ainda comportam ampla discussão na literatura. Permanece controverso se a gravidez afeta o curso natural de uma nefropatia preexistente e se a evolução fetal é influenciada pela presença da nefropatia. Entretanto, as atitudes de orientação e de manuseio dessas pacientes são muito mais otimistas agora do que o eram há 20 anos. As opiniões mais recentes, baseadas em um crescente número de estudos, sugerem que na maioria das mulheres com nefropatia as chances de uma gravidez bem-sucedida estão acima de 90% e que, aparentemente, não há efeito adverso sobre a evolução de sua doença renal se a função for normal ou apenas discretamente comprometida antes de gestação. Em contraste, se já houver insuficiência renal à concepção, a incidência de complicações maternas e fetais aumenta substancialmente. Por sua vez, a presença de hipertensão arterial sistêmica piora o prognóstico, tanto materno quanto fetal, mesmo se a função renal estiver bem preservada. O controle de pressão arterial, entretanto, reduz os riscos e minimiza as influências negativas desta associação.

O RIM EA GRAVIDEZ NORMAL

A gestação normal está associada a profundas alterações no meio interno da mulher. Modificações fisiológicas e anatômicas do trato urinário são partes destacadas dessa adaptação, sendo o seu reconhecimento indispensável à apropriada interpretação de exames e ao adequado acompanhamento de mulheres grávidas com doença renal.

Modificações anatômicas

O comprimento do rim aumenta cerca de 1cm durante a gestação^{1, 5, 16}. Mais notáveis ainda são as alterações dos cálices, pelves e ureteres, os quais se dilatam, dando a errônea impressão de uropatia obstrutiva. Estas alterações que podem estar presentes já no primeiro trimestre são encontradas em mais de 90% das mulheres no final da gravidez, persistem por até 3-4 meses após o parto⁵ e têm sido atribuídas tanto a influências hormonais (progesterona, estrógeno, prostaglandina etc.), quanto à obstrução mecânica exercida pelo útero gravídico⁹. A dilatação das vias urinárias pode induzir a erros nas provas de avaliação da função renal, que requerem a coleção controlada de urina, devido à sua retenção no sistema coletor dilatado. Por outro lado, a estase urinária, associada a uma maior incidência de refluxo vesicoureteral¹⁵, parece contribuir para a maior propensão de mulheres grávidas com bacteriúria assintomática a desenvolverem pielonefrite aguda.

Modificações funcionais

Durante a gestação ocorre uma gradual e cumulativa retenção de 500 a 900mEq de sódio e 6 a 8 litros de água, que são regularmente distribuídos entre o líquido extracelular materno e a unidade fetoplacentária. Esta elevação do volume extracelular se acompanha de alterações significativas na função renal. O fluxo plasmático renal efetivo (FPRE) e o ritmo de filtração glomerular (RFG) começam a se elevar logo após a concepção e alcançam níveis aproximadamente 50% acima do controle pré-gravídico no segundo trimestre. Próximo ao termo, observa-se discreta diminuição (10%-25%), que finalmente se conclui nas primei-

ras semanas após o parto⁶. Os mecanismos responsáveis por essas alterações não estão claramente definidos.

O aumento do volume plasmático que se observa na gravidez é tardio, não guardando relação temporal com as alterações da hemodinâmica renal. O nível de albumina plasmática diminui precocemente na gravidez, e, se há uma redução concomitante da pressão oncótica dentro do capilar glomerular, isto poderia contribuir para a elevação do RFG. Os níveis circulantes de aldosterona, deoxicorticosterona, progesterona e prolactina, bem como o aparecimento de lactogênio placentário e gonadotrofina coriônica se elevam na gravidez e poderiam influenciar a hemodinâmica renal, embora não pareçam capazes de provocar, de *per se*, as modificações na magnitude vistas durante a gravidez. Angiotensina II e peptídeo natriurético atrial, cujas concentrações ou ações se modificam na gravidez, podem influenciar a regulação tônica das arteríolas aferente e eferente e, assim, desempenhar algum papel funcional.

Ultimamente, têm surgido evidências crescentes de que o fator relaxante derivado do endotélio relacionado ao óxido nítrico (EDRF-NO) pode estar envolvido na gênese dessas alterações. Elevações na excreção urinária de nitrato – um metabólico estável do óxido nítrico e do GMP-cíclico – que funcionam como segundo mensageiro têm sido relatadas em ratas grávidas⁶. O uso crônico de nitroarginina – um inibidor da biossíntese do óxido nítrico – previne as alterações mencionadas acima⁶ e induz hipertensão arterial de forma mais grave em ratas grávidas do que em ratas virgens². Numa série de experimentos que realizamos recentemente, estudando os mecanismos do relaxamento vascular dependente de endotélio, na microcirculação mesentérica de ratos¹⁹, verificamos diferentes contribuições do EDRF-NO entre ratas grávidas e virgens.

Utilizando um miógrafo de Mulvany-Halpern, vasos com diâmetro interno < 150µm (vasos de resistência), foram isometricamente contraídos com fenilefrina e, então, submetidos a relaxamento com acetilcolina. O relaxamento vascular induzido pela acetilcolina, enquanto estritamente dependente da presença de endotélio nos dois grupos, foi claramente potencializado pela gravidez. Nitroarginina (NNLA, 0,1mM) não impediu o completo relaxamento de vasos de ratas virgens, semelhante aos achados em ratos machos. Em contraste, em ratas grávidas, aproximadamente 65% do relaxamento vascular foi inibido na presença de NNLA. Estes dados sugerem que o EDRF-NO assume preponderância funcional no estado gravídico e pode contribuir para as alterações hemodinâmicas e vasculares impostas pela gestação.

Importância clínica

Devido à elevação na filtração glomerular, durante a gravidez normal os níveis séricos de creatinina e uréia diminuem para valores tão baixos quanto 0,5 e 20mg/dL, respectivamente. Dessa forma, valores superiores a 0,9 e 30mg/dL podem indicar a presença de nefropatia subjacente e requerem avaliação complementar. Outras significativas modificações da função renal ocorrem em consequência das alterações hemodinâmicas. A excreção urinária de proteína aumenta na gravidez, provavelmente em decorrência da elevação do fluxo plasmático glomerular. Considera-se 300mg/24h o limite superior da normalidade da proteinúria durante a gestação (mulheres não grávidas = 150mg/24h). Da mesma forma, o aumento da proteinúria no curso da gestação em pacientes com doença renal preexistente não constitui, obrigatoriamente, indício de progressão da mesma. Aumento na carga filtrada pode também explicar o incremento na excreção urinária de aminoácidos, glicose e vitaminas hidrossolúveis. Por seu turno, uma diminuição dos níveis plasmáticos de ácido úrico é observada durante a gravidez e reflete tanto diminuição na reabsorção fracional de urato quanto aumento do RFG²⁰. Em consequência, níveis de ácido úrico superiores a 5,0mg/dL são considerados anormais e podem constituir um sinal precoce de pré-eclampsia.

A pressão arterial (PA) diminui fisiologicamente durante a gestação, observando-se queda significativa já na segunda metade do primeiro trimestre. Os menores valores são alcançados na metade da gravidez, a partir do que ocorre uma recuperação à medida que se aproxima o termo. Este comportamento é visto tanto em gestantes normotensas quanto naquelas com hipertensão arterial crônica. Na prática, valores da PA diastólica superiores a 75mmHg no segundo trimestre e 85mmHg no terceiro trimestre devem ser considerados anormais, fato que freqüentemente é ignorado quando se avalia o curso de uma nefropatia.

DOENÇA RENAL CRÔNICA

Muitos estudos clínicos, e alguns trabalhos experimentais, têm contribuído para uma melhor compreensão da real influência que a gestação exerce sobre a história natural de uma nefropatia preexistente. Até 20 anos atrás, pacientes com doença renal parenquimatosa eram freqüentemente desencorajadas de se tornar grávidas e aquelas que concebiam tinham suas gestações interrompidas independentemente do grau de comprometimento funcional renal. Embora ainda pautada por informações discordantes, e algu-

mas vezes conflitantes, a versão predominante hoje é que se a função renal à concepção está normal ou apenas discretamente comprometida, a proteinúria não apresenta níveis nefróticos e não há hipertensão arterial, pode-se antecipar uma boa evolução obstétrica e mínimo risco de progressão da doença renal.

Avaliação clínica

Em princípio, a rotina clínica e laboratorial de mulheres gestantes com doença renal é semelhante àquela empregada fora da gestação. Exceção-se os exames que utilizam radiação ionizante ou radioquímicos, os quais deveriam ser realizados após o parto, a menos que absolutamente inadiáveis. Muitos autores preconizam que o acompanhamento pré-natal deve requerer visitas quinzenais até 32 semanas de gestação, e semanais a partir de então. Em complemento aos exames laboratoriais normalmente realizados no pré-natal, a depuração de creatinina, a proteinúria de 24 horas, o nível sérico de ácido úrico e a contagem de plaquetas (visando à detecção precoce de pré-eclampsia) devem ser aferidos mensalmente. Na interpretação da urinálise, deve-se considerar o aumento "fisiológico" da proteinúria, embora Kuo e cols.¹³ tenham recentemente sugerido que a excreção urinária de proteína muda pouco, se alguma coisa, no curso da gestação. À sedimentoscopia, o número de hemácias parece aumentar (1-2 hemácias-campo pode ser considerado normal), mas persistem dúvidas quanto a aumento na leucocitúria. A filtração glomerular, medida através do "clearance" de creatinina, deve aumentar pelo menos 30% acima dos valores obtidos antes da gravidez. A excreção de ácidos, bem como a capacidade de concentração e diluição da urina não se modificam durante a gravidez.

Prognóstico

A insuficiência renal limita a capacidade reprodutiva. Em pacientes com doença renal, cujo grau de comprometimento funcional seja suficiente para elevar o nível de creatinina sérica acima de 2-3mg/dL, a gravidez é excepcional. Como a doença renal progride e a função declina, as chances de uma gravidez viável diminuem com o tempo. Portanto, tanto a evolução obstétrica quanto o prognóstico renal diferem em mulheres com diferentes graus de insuficiência renal⁷ (Tabela 27.1).

Quando os níveis de creatinina antes da gravidez são inferiores a 1,4mg/dL, tanto a evolução obstétrica quanto o curso da nefropatia praticamente não são afetados. O prognóstico piora se a função renal é moderadamente comprometida (creatinina sérica entre 1,5 e 2,8mg/dL). Nesta si-

Tabela 27.1 – Prognóstico de pacientes grávidas com doença renal crônica.

Creatinina sérica (mg/dL)	Complicações* (%)	Sobrevida fetal (%)	Evolução** (%)
< 1,4	27	95	< 5
> 1,4	49	90	25
> 2,8	84	48	53

*Complicações maternas durante a gravidez.

**Complicações maternas a longo prazo.

tuação pode ocorrer rápida deterioração da função renal. A situação se agrava se a insuficiência renal já está avançada (creatinina acima de 2,8mg/dL). Essas mulheres freqüentemente são inférteis. Isto é particularmente verdadeiro em pacientes com insuficiência renal terminal, embora mulheres recebendo eritropoetina e aquelas manuseadas com diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC) pareçam mais aptas a recuperar sua função reprodutiva.

Pressão arterial e influência da gestação sobre a nefropatia

Cerca de 10% de todas as gestações são complicadas por hipertensão arterial. A hipertensão pode preceder (hipertensão arterial crônica) ou se desenvolver (pré-eclampsia) no curso da gestação. Por seu turno, hipertensão arterial é uma complicação freqüente das glomerulopatias crônicas¹². Além disso, a presença de doença renal aumenta a suscetibilidade à pré-eclampsia, e esta complicação pode ocorrer mais precocemente, constituindo um dos principais riscos da hipertensão na gravidez¹⁰. Em parte, isto se deve ao fato de o diagnóstico não poder ser feito sob bases clínicas apenas, uma vez que hipertensão e proteinúria são manifestações comuns à pré-eclampsia e à doença renal.

Há poucas informações disponíveis a respeito das conseqüências renais e sistêmicas da gestação em pacientes com hipertensão preexistente. De antemão, é preciso ressaltar que quando a hipertensão não é grave a gestação exibe um efeito anti-hipertensivo, constituindo uma defesa que, *per se*, atenua as repercussões da própria hipertensão. A maioria dos autores não prescreve tratamento medicamentoso para pacientes com PA diastólica < 95mmHg no segundo trimestre ou < 100mmHg no terceiro trimestre de uma gravidez normal, mas muitos tratariam mais agressivamente (> 80mmHg) gestantes com PA diastólica e doença renal, acreditando que isto preservaria a função renal. Alguns estudos em modelos animais têm aumentado nossa compreensão sobre estas implicações. Avaliação da hemodinâmica glomerular em ratas grávidas, através da técnica

de micropunção³, demonstra que a hiperfiltração glomerular gestacional é um fenômeno decorrente, exclusivamente, da elevação do fluxo plasmático glomerular. A pressão capilar glomerular, cuja elevação é potencialmente lesiva ao glomérulo, não se modifica na gestação, refletindo uma redução paralela e proporcional nas resistências das artérias aferente e eferente. Entretanto, na vigência de uma condição hipertensiva sistêmica, o estímulo vasodilatador da gestação poderia expor o rim materno a um estado de hipertensão glomerular, com subsequente dano glomerular e eventual declínio da função renal. Ademais, o rim previamente lesado é ainda mais suscetível ao dano glomerular quando a pressão intraglomerular aumenta²³. Em um estudo experimental, avaliamos as repercussões da hipertensão arterial sobre o curso da nefropatia induzida pela adriamicina em ratas virgens e grávidas²¹. A gravidez não alterou a evolução da nefropatia em ratas normotensas. Em ratas virgens, a hipertensão arterial acentuou, apenas moderadamente, as alterações morfológicas renais, sem nenhuma repercussão funcional. Entretanto, a hipertensão arterial agravou e acelerou o curso da nefropatia em ratas grávidas. Em suma, as alterações renais foram substancialmente mais pronunciadas nas ratas grávidas hipertensas, quando comparadas com grávidas normotensas ou virgens hipertensas, o que estabelece uma inequívoca associação entre o nível da pressão arterial sistêmica (provavelmente transmitida ao interior do glomérulo) e a influência potencial da prenhez sobre a história natural desta forma de nefropatia experimental.

Talvez mais importante do ponto de vista clínico seja o achado de glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) associada a endoteliose capilar glomerular (lesão característica da pré-eclampsia) na biopsia renal pós-parto de algumas pacientes que desenvolvem pré-eclampsia sem nenhuma anormalidade renal ou hipertensiva anterior à gestação^{11, 17, 26}. Há controvérsias se GESF em mulheres pré-eclâmplicas representa uma doença glomerular preexistente ou se é uma variante da lesão renal da pré-eclampsia e, ainda, se sua presença altera o prognóstico benigno da pré-eclampsia. Em um esforço para resolver esse dilema, revisamos 30 biopsias renais, praticadas na primeira semana após o parto, de pacientes com pré-eclampsia¹⁹. Oito biopsias mostraram GESF (27%). Endoteliose glomerular foi observada em todos os casos com GESF. Todas as pacientes com GESF apresentaram proteinúria em nível nefrótico durante a gravidez. No acompanhamento ambulatorial pós-parto (3-15 meses), a pressão arterial e a proteinúria se normalizaram em seis pacientes (todas primíparas). Duas pacientes permaneceram hipertensas e com proteinúria residual (1g/24 horas), ambas eram multí-

paras e apresentavam lesões vasculares secundárias à hipertensão arterial na biopsia renal. Essas observações sugerem que a vasodilatação renal imposta pela gestação poderia permitir a transmissão da condição hipertensiva sistêmica (recém-desenvolvida) ao interior do glomérulo, a qual, associada a outros fatores envolvidos na gênese e progressão de algumas glomerulopatias (hipercolesterolemia, hipercoagulabilidade etc.), causaria a GESF.

Aparentemente, a evolução dessa forma de lesão renal é benigna, desaparecendo suas manifestações clínicas e laboratoriais com a interrupção do estímulo gerador (a própria gravidez); entretanto apenas o estudo histológico comparativo, com o recurso de uma segunda biopsia renal, poderia assegurar seu real prognóstico.

Nefropatia lúpica e gravidez

As inter-relações existentes entre o lúpus eritematoso sistêmico (LES) e gravidez têm sido extensamente estudadas, embora ainda permaneçam como tema controverso, especialmente na presença de envolvimento renal. No passado, vários relatos referiam-se ao risco aumentado de exacerbação do LES durante a gestação com consequente deterioração da função renal²⁴. Embora essa constatação ainda permaneça válida, existem numerosos estudos evidenciando que a piora da nefropatia lúpica preexistente está nitidamente relacionada à atividade de doença antes ou nos primeiros meses após a concepção^{4, 15}.

Na última década, o prognóstico evolutivo da nefropatia lúpica na paciente gestante certamente melhorou muito, uma vez que o LES está sendo diagnosticado mais precocemente, além de tratado e monitorizado de modo mais eficaz. Dessa forma, se a doença estiver inativa e a função renal for estável nos seis meses anteriores à concepção, é provável que a gravidez não piore a nefropatia, a menos que a paciente seja hipertensa ou apresente insuficiência renal. Nessas circunstâncias, tornam-se válidas as considerações feitas nos itens anteriores e que reconhecidamente dificultam as interações entre gravidez e nefropatias crônicas, desencadeando-se todas as más consequências que podem advir dessa associação: toxemia gravídica, hipertensão severa e piora rápida da função renal^{4, 24}.

Por outro lado, pacientes com nefropatia lúpica inativa e estável aparentemente apresentam maior predisposição para o desenvolvimento de pré-eclampsia, havendo relatos recentes que referem índices de 5% e 30% de toxemia em mulheres lúpicas grávidas^{9, 24}. O diagnóstico diferencial entre pré-eclampsia e atividade renal do LES torna-se muitas vezes difícil de ser estabelecido, uma vez que proteinúria, hipertensão e plaque-

topenia podem ocorrer em ambas as condições. A presença de atividade clínica extra-renal, hematuria, cilindros hemáticos, anti-DNA positivo e hipocomplementemia auxilia no diagnóstico de nefropatia lúpica ativa. Mais raramente, pacientes lúpicas podem desenvolver insuficiência renal aguda e hipertensão severa, com quadro histológico de microangiopatia trombótica. Esta situação ocorre no contexto de toxemia, sendo descrita nesses casos a presença dos anticorpos anticoagulante lúpico e anticardiolipina.

No período pós-parto é bem conhecida a possibilidade de exacerbação do LES, assim como da nefropatia; conforme já referido anteriormente, este tipo de complicação tem sido reduzido de modo apreciável nos últimos anos, devido ao melhor controle clínico e terapêutico das pacientes lúpicas.

Ocasionalmente tem sido descrita apresentação inicial do LES durante a gravidez ou nos primeiros meses após o parto. As pacientes acometidas nesta situação costumam apresentar manifestações clínicas mais graves do que aquelas em que o início da doença não esteve relacionado à gestação.

Em resumo, pode-se dizer que, de um modo geral, a gestação parece não exacerbar a nefropatia lúpica preexistente se o LES estiver inativo nos últimos seis meses e se a paciente for normotensa e tiver função renal preservada. Por outro lado, como a prevalência da toxemia gravídica parece estar aumentada em lúpicas com nefropatia, as complicações renais tornam-se imprevisíveis, apontando para a necessidade de um rigoroso acompanhamento deste grupo especial de pacientes.

O prognóstico fetal, quando a gravidez ocorre após o início do LES, depende não-somente do estado de atividade da doença, como também de outros fatores, tais como presença de hipertensão, síndrome nefrótica ou comprometimento da função renal. Estes fatores têm grande valor prognóstico quando o LES está inativo, e seus efeitos adversos na sobrevida fetal são semelhantes aos observados nas pacientes com nefropatias primárias⁷.

Finalmente, tendo em vista o risco potencial da gravidez em pacientes com LES e nefropatia, têm sido preconizadas algumas recomendações como pré-requisitos de uma evolução materna e fetal favoráveis: 1. LES inativo e função renal estável nos últimos 6 a 12 meses; 2. creatinina sérica menor que 1,5mg/dL; 3. depuração de creatinina maior que 50mL/min; 4. proteinúria menor que 3g nas 24 horas; 5. pressão arterial normal; 6. avaliação clínica e laboratorial mensal durante a gestação, em estreita colaboração com o obstetra; 7. evitar o uso de doses elevadas de corticosteróides e de imunossupressores.

Biopsia renal e gestação

A realização de biopsia renal durante a gestação é um procedimento pouco usual, principalmente porque as circunstâncias clínicas raramente justificam os riscos. Na maioria das vezes, a biopsia é postergada e realizada após o parto (em geral, na primeira semana). Embora alguns relatos atestem que a morbidade da biopsia renal percutânea é comparável entre pacientes grávidas e não-grávidas¹⁸ – particularmente quando realizada sob estrito controle da pressão arterial e da crase sanguínea –, isto não deveria encorajar mãos inexperientes a realizá-la. Para a maioria dos autores, a biopsia renal percutânea poderia ser considerada em mulheres grávidas: 1. quando ocorre súbita e inexplicável deterioração renal, devido à possibilidade de algumas formas de glomerulonefrite rapidamente progressiva responderem a tratamento agressivo, tais como pulsoterapia com corticosteróides ou plasmáfereze; 2. em casos de síndrome nefrótica sintomática “de novo”, não relacionada à pré-eclampsia. Ambas as situações ocorrendo antes de 20-32 semanas de gestação, uma vez que após este período a interrupção da gestação é uma alternativa válida, em face da grande chance de sobrevida fetal¹⁴. No Grupo Multidisciplinar de Estudos de Hipertensão e Nefropatia na Gravidez, do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, foram realizadas cerca de 100 biopsias renais pós-parto nos últimos 6 anos. Pacientes com síndrome nefrótica “de novo” durante a gestação (pré-eclampsia, na maioria das vezes), com indícios de nefropatia subjacente (qualquer forma) ou com hipertensão arterial de difícil diagnóstico clínico diferencial, eram sistematicamente submetidas a biopsia renal. Todas as biopsias foram feitas na primeira semana após o parto. A partir dessa experiência, defendemos a idéia de que, se o tratamento de qualquer doença renal durante a gestação requer o imperativo de uma biopsia renal, se supõe que a condição clínica seja suficientemente grave para a continuidade da gestação, devendo ser considerada a sua interrupção, a despeito da idade gestacional.

Gravidez e doença renal terminal

A gravidez é rara em mulheres sob tratamento dialítico crônico. Estima-se que apenas 10% dessas pacientes ovulam regularmente; 40% têm ciclos irregulares; e 50% são amenorréicas. Além disso, como visto acima, na hipótese de concepção, menos de 50% evoluem até a viabilidade fetal. O esclarecimento sobre as chances de concepção e os riscos de continuidade de uma gestação já iniciada devem ser uma atitude rotineira do nefrologista responsável por tratamento dialítico de mulheres em idade reprodutiva. Muitos

autores desaconselham a gravidez se a creatinina sérica excede 1,4mg/dL e/ou se a pressão arterial diastólica for superior a 90mmHg. Entretanto, a decisão sobre o início ou a continuidade de uma gravidez em tais pacientes pertence ao casal, devendo o médico estar preparado para a eventualidade de acompanhar a gestação e suas complicações. Tanto hemodiálise quando DPAC são utilizadas em mulheres grávidas requerendo tratamento dialítico. Uma possível vantagem da DPAC, relatada por alguns, se basearia na manutenção de um ambiente intra-uterino constante sem freqüente mudança de fluidos, bem como no melhor controle da pressão arterial, da acidemia e da anemia. Entretanto, o problema da hipertensão, da prematuridade e a incidência de sofrimento fetal não foram eliminados pelo uso da DPAC, além de aparentemente ter aumentado a incidência de diabetes gestacional²⁰. A opção ideal não está ainda claramente definida e deveria ser subordinada à experiência do centro de diálise envolvido. Em qualquer alternativa, esforços para manter o nível de uréia pré-diálise inferior a 100mg/dL, níveis de hemoglobina acima de 7mg/dL, evitar hipo e hipertensão, manter pH e eletrólitos estáveis e restringir o uso de heparina são indispensáveis.

Transplante renal

O transplante renal geralmente é acompanhado por uma melhora na função reprodutiva. A probabilidade de concepção em mulheres em idade fértil enfatiza a necessidade de aconselhamento médico, e casais que desejam um filho devem ser encorajados a discutir todas as implicações. Se uma receptora de transplante renal e torna grávida, ela deve ser manuseada como uma paciente de alto risco. O acompanhamento requer particular atenção para o controle da pressão arterial, da função renal, de todas as infecções, bem como da monitorização fetal. Cerca de 40% das gestações não vão além do primeiro trimestre, mas daquelas que o fazem 90% terminam satisfatoriamente. Na maioria das pacientes, a hemodinâmica renal aumenta durante a gestação, embora ocorra comprometimento permanente da função renal em cerca de 15% das vezes.

Aproximadamente 30% dessas pacientes desenvolvem pré-eclampsia. A despeito da localização pélvica, o rim transplantado raramente causa distocia ou sofre qualquer trauma durante o parto vaginal. Assim, a operação cesariana deve ser feita apenas por razões obstétricas.

SUMÁRIO

A gestação parece não causar nenhuma deterioração, ou mesmo afetar a progressão de uma

doença renal além do que seria esperado na população geral se a função renal é normal ou discretamente alterada antes da concepção e se a hipertensão arterial for ausente ou controlada durante a gravidez. A maioria dessas pacientes apresenta elevação do RFG e do FPRE durante a gestação, à semelhança do que ocorre na gravidez normal. Essas modificações também têm sido observadas durante a gravidez de pacientes com rim único (devido à uninefrectomia ou submetidas a transplante renal). A adaptação renal nesses últimos dois grupos é de interesse porque o RFG e o FPRE já estão ordinariamente elevados antes da concepção, devido à hipertrofia morfológica e funcional compensatória. As assertivas, verdadeiras para a maioria das pacientes com glomerulopatias crônicas, podem sofrer exceções em alguns tipos de nefropatia, particularmente na nefropatia lúpica (abordada em destaque neste capítulo) e, talvez, na glomerulonefrite membranoproliferativa, as quais parecem mais suscetíveis a complicações durante uma gestação intercorrente. Igualmente não se aplicam a pacientes com esclerodermia e poliarterite nodosa, nas quais a gravidez deve ser desencorajada. Finalmente, ainda persistem algumas dúvidas quanto à influência da gravidez sobre a evolução da nefropatia por IgA, glomeruloesclerose segmentar e focal e nefropatia de refluxo, tendo alguns autores relatado piora substancial, eventualmente irreversível, da morfologia e da função renal nestas entidades clínico-patológicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BAILEY, R.R. & ROLLESTON, G.L. – Kidney length and ureteric dilatation in the puerperium. *J. Obstet. Gynecol. Br. Commonw.*, **78**:55-61, 1971.
2. BAYLIS, C. & ENGELS, K. – Adverse interactions between pregnancy and a new model of systemic hypertension produced by chronic blockade of endothelial derived relaxing factor (EDRF) in the rat. *Clin. Exp. Hypertens. Pregnant (B11)*, **2&3**: 117-129, 1992.
3. BAYLIS, C. & RECKELHOFF, J.F. – Renal hemodynamics in normal and hypertensive pregnancy: lessons from micropuncture. *Am. J. Kidney Dis.*, **17**:98-104, 1991.
4. BOBRIE, G.; LIOTE, F.; HOUILLIER, P.; GRÜNFELD, J.P. & JUNGERS, P. – Pregnancy in lupus nephritis and related disorders. *Am. J. Kidney Dis.*, **9**:339-343, 1987.
5. CIETAK, K.A. & NEWTON, J.R. – Serial quantitative maternal nephrosonography in pregnancy. *Br. J. Radiol.*, **58**:405-413, 1985.
6. CONRAD, K.P. & VERNIER, K.A. – Plasma level, urinary excretion, and metabolic production of cGMP during gestation in rats. *Am. J. Physiol.*, **257**:R847-R853, 1989.
7. DAVISON, J.M. & LINDHEIMER, M.D. – Renal disease in pregnancy. In: Lee R.V.; Barron, W.M.; Cotton, D.B. & Coustan, D. (eds.). *Current Obstetric Medicine*. Saint Louis, Mosby-Year Book, 1991, vol. 1, p. 197-228.
8. FRIED, A.M.; WOODRING, J.H. & THOMPSON, D.J. – Hydronephrosis of pregnancy: a prospective sequential study of the course of dilatation. *J. Ultrasound Med.*, **2**:255-259, 1983.

9. JULKENEN, H.; KAAJA, R.; PALOSUO, T.; GRÖNHAGEN-RISKA, C. & TERAMO, K. – Pregnancy in lupus nephropathy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, **72**:258-263, 1993.
10. KATZ, A.I.; DAVISON, J.M.; HAYSLETT, J.P.; SINGSON, E. & LINDHEIMER, M.D. – Pregnancy in women with kidney disease. *Kidney Int.*, **18**:192-206, 1980.
11. KIDA, H.; TAKEDA, S.; YOKOYAMA, H.; TOMOSUGI, N. & ABE, T. – Focal glomerular sclerosis in pre-eclampsia. *Clin. Nephrol.*, **24**:221-227, 1985.
12. KINCKAID-SMITH, P. – Parenchymatous disease of the kidney and hypertension. In: Genest, J.; Koiv, E. & Kuchel, O. (eds.). *Hypertension*. New York, McGraw-Hill, 1977, p.794-815.
13. KUO, V.S.; KOUMANTAKIS, G. & GALLERY, E.D.M. – Proteinuria and its assessment in normal and hypertensive pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **167**:723-728, 1992.
14. LINDHEIMER, M.D. & DAVISON, J. M. – Renal biopsy during pregnancy: "to be... or not to be...?" *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, **94**:932-934, 1987.
15. LINDHEIMER, M.D. & KATZ, A.I. – Kidney and pregnancy. In: Seldin, D.W. & Giebish, G. (eds.). *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. 2nd ed., New York, Raven Press, 1992, vol. 3, p.3371-3431.
16. NIELSEN, E.R. & RASMUSSEN, P.E. – Hydronephrosis during pregnancy: four cases of hydronephrosis causing symptoms during pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, **27**:245-248, 1988.
17. NOCHY, D.; HINGLAIS, N.; JACQUOT, C.; GAUDRY, C.; REMY, P. & BARIETY, J. – De novo focal glomerular sclerosis in preeclampsia. *Clin. Nephrol.*, **25**:116-121, 1986.
18. PACKHAM, D. & FAIRLEY, K.F. – Renal biopsy: indications and complications in pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, **94**:935-939, 1987.
19. PASCOAL, I.F.; LINDHEIMER, M.D.; NALBANTIAN-BRANDT, C. & UMANS, J.G. – *Altered Mechanism of Endothelium-Dependent Relaxation in Mesenteric Microvessels from Pregnant Rats*. Submitted to the IX World Congress of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy, Sydney, Australia, Março de 1994.
20. PASCOAL, I.F.; ROMÃO Jr., J.E.; SABBAGA, E.; KAHHALE, S.; TAKIUTI, N.H. & ZUGAIB, M. – Dialytic Option in Pregnancy: Hemodialysis or CAPD. *Hypertens. Pregnancy*, **12**:395, 1993 (Abstract).
21. PASCOAL, I.F.; SALDANHA, L.B.; LEO, P.; PRADO, M.J.B.A.; MARCONDES, M. & PRADO, E.B.A. – Pregnancy aggravates adriamycin-induced nephropathy in hypertensive rats. *Hypertens. Pregnancy*, **12**:248, 1993 (Abstract).
22. PASCOAL, I.F.; SALDANHA, L.B.; SABBAGA, E.; KAHHALE, S.; ALVES, E.A. & ZUGAIB, M. – Focal segmental glomerulosclerosis in preeclamptic women. *Hypertens. Pregnancy*, **12**:276, 1993 (Abstract).
23. RAIJ, L.; AZAR, S. & KEANE, W. – Mesangial immune injury, hypertension, and progressive glomerular damage in Dahl rats. *Kidney Int.*, **26**:137-143, 1984.
24. RAMSEY-GOLDMAN, R. – Pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, **14**:169-185, 1988.
25. SEMPLE, P.F.; CARSWELL, W. & BOYLE, J.A. – Serial studies of the renal clearance of urate and inulin during pregnancy and after the puerperium in normal women. *Clin. Sci. Mol. Med.*, **47**:559-565, 1974.
26. SHIHKI, H.; DOHI, K.; HANATANI, M.; FUJII, Y.; SANAI, H.; ICHIJO, M.; SHIMAMOTO, I.; ISHIKAWA, H. & WATANABE, T. – Focal and segmental glomerulosclerosis in preeclamptic patients with nephrotic syndrome. *Am. J. Nephrol.*, **10**:205-212, 1990.

MONITORIZAÇÃO DO TRANSPLANTE RENAL

Roberto Ceratti Manfro
Luiz Felipe S. Gonçalves



INTRODUÇÃO

O transplante renal bem-sucedido é atualmente a melhor opção terapêutica para os pacientes com insuficiência renal crônica terminal^{9,37}. Seus principais problemas continuam sendo os decorrentes da interação entre o receptor e o órgão transplantado, como as rejeições, a imunossupressão inespecífica com aumento da suscetibilidade a infecções e neoplasias, a nefrotoxicidade de algumas drogas e, em menor escala, os problemas cirúrgicos. No período pós-operatório imediato, a presença de necrose tubular aguda pode dificultar sobremaneira o manejo do paciente.

A monitorização adequada do paciente transplantado renal é de fundamental importância na detecção e no manejo adequado desses problemas. Alguns pacientes, como os que se submetem a retransplantes, os hipersensibilizados, os diabéticos ou, ainda, os que recebem rins com prolongados tempos de isquemia, apresentam uma maior probabilidade do surgimento de complicações. Nestes a monitorização do estado e das funções do enxerto assume importância ainda maior.

Neste capítulo vão ser discutidos os principais métodos de monitorização dos enxertos renais. A abordagem escolhida foi a de descrever os métodos relevantes dentro de cada situação clínica. Deve-se, no entanto, salientar que muitas vezes os problemas ocorrem em conjunto, o que pode tornar mais trabalhoso o diagnóstico exato. O exemplo mais clássico dessa situação é o da

necrose tubular aguda com rejeição aguda superimposta.

MONITORIZAÇÃO DO ENXERTO RENAL

Monitorização das complicações cirúrgicas do enxerto

As principais complicações cirúrgicas e os métodos para o seu diagnóstico e monitorização estão sumarizados no quadro 28.1.

A principal e mais catastrófica das complicações cirúrgicas é a **trombose arterial**. Felizmente, ela ocorre com baixa frequência, mas seu dia-

Quadro 28.1 – Principais complicações cirúrgicas do transplante renal e métodos para o seu diagnóstico e monitorização.

Complicação	Método
Trombose e estenose da artéria renal	Cintilografia, "ecodoppler", arteriografia
Trombose da veia renal	Cintilografia, "ecodoppler", venografia
Coleções líquidas	Ecografia, cintilografia, punção da coleção
Obstrução	Ecografia, cintilografia, pielografia percutânea
Fístula arteriovenosa pós-punção-biopsia	"Ecodoppler", arteriografia

gnóstico e tratamento precoces são fundamentais no sucesso do manejo. Suspeita-se de trombose de artéria renal em pacientes que se tornam anúricos subitamente. O diagnóstico é em geral feito mediante a detecção da ausência de fluxo sanguíneo renal na cintilografia ou no exame ultrassonográfico com "doppler" da artéria renal, confirmado ou não por angiografia. A trombose de vasos polares é o problema mais comum. Ocasionalmente, ela é diagnosticada por uma de suas complicações que é o surgimento de fístula urinária decorrente de necrose de parte do parênquima renal ou do sistema coletor. Defeitos de perfusão na cintilografia, urografia ou ausência localizada do sinal do "doppler" levam ao diagnóstico. **Trombose da veia renal** é uma complicação descrita em menos de 1% dos pacientes transplantados renais¹⁰. A trombose geralmente é secundária a problema técnico. O quadro clínico agudo com dor no local do enxerto, importante aumento de seu volume e oligonúria é típico, e um elevado grau de suspeição clínica é necessário para um diagnóstico rápido^{7, 11, 16}. Esta complicação, assim como a trombose arterial, pode levar a perda do enxerto em horas, portanto um diagnóstico preciso e rápido é necessário para tornar ágil a intervenção terapêutica. Na cintilografia com ^{99m}Tc-DTPA, uma captação do radionuclídeo semelhante à de fundo ("background"), pode representar trombose venosa¹⁴. A ecografia com "doppler" mostra um padrão de pico sistólico agudo com perda do padrão sigmoidal da diástole com fluxo diastólico reverso, o que indica elevada resistência intra-renal. Este padrão ao exame com "doppler" não é específico para trombose de veia renal, mas o seu valor preditivo negativo parece ser absoluto⁹. Sugere-se que a associação dos achados de captação semelhante à de fundo na cintilografia e o padrão acima descrito no "ecodoppler" apresente elevada acuidade diagnóstica para trombose de veia renal.

O surgimento de **coleções líquidas perirenais** é em geral devido a hematoma, urinoma, abscesso ou linfocele. O diagnóstico da coleção propriamente dita é em geral feito pela ecografia. A cintilografia renal, na sua fase perfusional, pode ser útil no diagnóstico de sangramento e na fase excretória pode auxiliar no de fístula urinária. No entanto, a punção da coleção e o exame do material são em geral necessários para o estabelecimento do diagnóstico definitivo.

A **obstrução urinária** pode ou não ser acompanhada de oligúria ou de disfunção do enxerto. Muitas vezes, ocorre aumento lento e gradual da creatinina sérica, outras vezes, ela apresenta flutuações e em ambas as situações isto pode ser erroneamente atribuído a outro problema. O diagnóstico é facilmente estabelecido pela ultrassonografia, embora um leve grau de dilatação

do sistema coletor do rim transplantado possa ser considerado como normal. Em pacientes com dilatações questionáveis ou limítrofes, a cintilografia (renograma isotópico) pode ser de utilidade. Para o estabelecimento definitivo da obstrução e de seu sítio exato, a pielografia percutânea, feita sob orientação ecográfica, é o método em geral escolhido¹⁰.

Monitorização das complicações clínicas

Diversas complicações clínicas relacionadas ao enxerto podem seguir o transplante renal (Quadro 28.2). Neste capítulo serão discutidas aquelas que em geral surgem precocemente ou nos primeiros meses pós-transplante renal. Não serão abordadas as que com maior freqüência surgem, ou se manifestam, mais tardiamente. A monitorização da rejeição aguda do transplante renal será discutida com mais ênfase por ser essa uma complicação freqüente, cujo tratamento específico é fundamental, e para a qual se direciona a maior parte dos métodos de monitorização.

Rejeição aguda

O diagnóstico de rejeição aguda, em geral, não apresenta maiores dificuldades quando o enxerto tem boa função inicial e em pacientes imunossuprimidos com drogas "convencionais" (prednisona e azatioprina). Nessas circunstâncias, o aumento da creatinina sérica acompanhado dos sinais clínicos clássicos de rejeição aguda (febre, aumento de volume e dolorimento do enxerto, oligúria, edema e hipertensão) tornam o diagnóstico relativamente fácil. No entanto, em significativa porcentagem dos casos, especialmente em transplante renal de cadáver, ocorre disfunção inicial do rim devido, na maior parte dos casos, à necrose tubular aguda (NTA). Neste caso, a creatinina sérica não é um parâmetro valorizável, uma vez que ela já se encontra elevada. Adicionalmente, a ciclosporina mascara os sinais físicos de rejeição aguda e pode *per si* ser causa de disfunção do enxerto^{11, 15}. O aumento da creatinina sérica é a principal pista para esse diagnóstico (Quadro 28.3). No entanto, isso pode ocorrer em diversas outras circunstâncias, como nefrotoxicidade

Quadro 28.2 – Principais complicações clínicas relacionadas ao enxerto.

Precoces	Rejeição hiperaguda/acelerada Necrose tubular aguda Rejeição aguda Nefrotoxicidade aguda da ciclosporina Infecção urinária
Tardias	Recidiva e glomerulopatias "de novo" Rejeição crônica Nefrotoxicidade crônica da ciclosporina

Quadro 28.3 – Diagnóstico e monitorização da rejeição aguda.

Quadro clínico Febre, dolorimento, aumento do volume do rim, oligúria, edema e hipertensão
Laboratório Convencional: aumento na uréia, creatinina e DLH séricas e eosinofilia
Imagem: ecografia, cintilografia, "ecodoppler"
Invasivo: medida da pressão intra-renal, biópsia aspirativa de agulha fina, biópsia renal

dade por ciclosporina, pielonefrite aguda, obstrução ou fistula urinária, uso de drogas nefrotóxicas ou, ainda, diminuição da perfusão renal por problemas vasculares.

Métodos convencionais

Laboratório convencional – além do quadro clínico já descrito, o principal método diagnóstico é o da deterioração da função renal, evidenciado pela realização de dosagens diárias da creatinina sérica que revelam aumento significativo ($\geq 0,3\text{mg\%}$) ou a interrupção do decaimento esperado. Essa disfunção renal pode ser também detectada por elevações dos níveis de uréia sérica. Adicionalmente, o hemograma pode auxiliar pelo aparecimento de eosinofilia, especialmente em pacientes que não usam ciclosporina. O exame do sedimento urinário pode mostrar leucocitúria, células tubulares renais e cilindúria e é especialmente útil, juntamente com a urocultura, no diagnóstico diferencial com infecção urinária.

Ecografia – usada principalmente para descartar coleções líquidas e obstrução, a ecografia mostrou-se um método útil para o diagnóstico de rejeição aguda. Os achados ecográficos são a conseqüência do edema parenquimatoso produzido pelo infiltrado inflamatório através da liberação de seus mediadores. Esses achados são: aumento no volume do rim, com perda da forma ovalada ao corte transversal; proeminência das pirâmides renais que se tornam hipocóicas; aumento na ecogenicidade do córtex; perda da distinção da junção corticomedular e diminuição da amplitude dos ecos do hilo renal^{20, 29, 66}. A acuidade da ecografia convencional para o diagnóstico de rejeição aguda, utilizando-se os parâmetros acima mencionados, é de apenas 50% em nosso serviço e de até 85% na experiência de outros^{20, 37}.

Cintilografia renal – o objetivo primário da cintilografia renal é a constatação da existência de fluxo arterial. É habitualmente feita com ^{99m}Tc-DTPA ou ortoiódo-hipurato e os achados dependem da entrada do radionuclídeo pela artéria renal, da distribuição pelo parênquima, e da eliminação por filtração glomerular ou secreção

tubular¹². A interpretação do exame pode ser visual ou através da análise de curvas geradas por computador, onde impregnação parenquimato-sa, pico de impregnação, excreção pela via urinária e "washout" são avaliados. Nós utilizamos índices derivados de curvas geradas por computador que são a diferença, em segundos, do pico de concentração do radionuclídeo no rim e na artéria ilíaca (delta p, normal: 2 a 4s) e o tempo, em segundos, em que a concentração deste radionuclídeo no rim cai a 50% do valor atingido no pico ($t^{1/2}$, normal: até 20s). A acuidade desses parâmetros é de aproximadamente 70%^{6, 37}.

"Ecodoppler" – a avaliação do fluxo sanguíneo no enxerto com "doppler" é feita concomitante à ecografia convencional, o que permite juntar-se as informações dos dois exames para a elaboração diagnóstica. O exame com "doppler" avalia o fluxo sanguíneo pela artéria renal e suas divisões até as arqueadas. Durante os episódios de rejeição aguda mais intensamente, e em menor grau na necrose tubular aguda, ocorre diminuição do fluxo diastólico. Equações e índices têm sido sugeridos com o intuito de diminuir o grau de subjetividade e aumentar a acurácia diagnóstica desse método (Quadro 18.4).

Esses índices apresentam grande variação na acuidade de diagnosticar rejeição aguda, especialmente em pacientes com NTA. A utilização do "doppler" de forma seqüencial, a partir de um exame precoce inicial, pode melhorar seu desempenho e possivelmente auxiliar no diagnóstico diferencial entre rejeição aguda e nefrotoxicidade por ciclosporina^{1, 23, 35, 49}.

Manometria intra-renal – as medidas de pressão hidrostática intra-renal foram sugeridas como um método útil no diagnóstico precoce e na monitorização da rejeição aguda. No entanto, a pressão só se encontra significativamente aumentada nas rejeições celulares ($50 \pm 4\text{mmHg}$), enquanto nas com componente vascular significativo os aumentos são limítrofes ($36 \pm 4\text{mmHg}$). Sugere-se que a maior utilidade deste teste seja na diferenciação entre rejeição aguda e nefrotoxicidade aguda da ciclosporina^{22, 23}. É possível que a utilização em combinação com a biópsia aspirativa de agulha fina (BAAF) aumente sua acuidade diagnóstica⁶⁴.

Quadro 28.4 – Critérios diagnósticos de rejeição aguda pelo "ecodoppler".

Índice	Rejeição
Pulsatilidade	> 1,8
Resistividade	> 0,8
VDF/VPS	< 0,23

VDF = Velocidade diastólica final
VPS = Velocidade de pico sistólico

Biopsia aspirativa de agulha fina – esta técnica é especialmente útil no diagnóstico da rejeição aguda e de outras complicações clínicas que serão abordadas mais adiante. Sua utilidade decorre da simplicidade, rapidez, segurança e quase ausência de complicações, permitindo uma avaliação sequencial de eventos intra-renais. Desenvolvida em 1968⁶⁶, foi posteriormente padronizada, tornando reproduzível e clinicamente aplicável²⁵. Temos empregado a BAAF rotineiramente desde dezembro de 1988 com uma frequência de 2 a 3 vezes por semana durante a hospitalização inicial pós-transplante e sempre que necessário quando há disfunção renal aguda. Desde então já realizamos mais de 1.000 procedimentos sem nenhuma complicação além de hematúria transitória eventual. Outro aspecto importante a salientar é a sua utilidade na monitorização de pacientes com NTA, onde a ausência de função renal dificulta muito o diagnóstico de rejeição. O diagnóstico de rejeição aguda é sugerido quando ocorre aumento do infiltrado inflamatório intra-enxerto com sinais de imunoativação. A magnitude do infiltrado é quantificada pelo cálculo do incremento corrigido total (ICT). Utilizamos como critério diagnóstico de rejeição aguda um ICT $\geq 3,7$ associado a sinais de imunoativação (mínimo de 1% de blastos, plasmócitos ou linfócitos ativados). Vários autores têm relatado excelentes resultados da BAAF no diagnóstico de rejeição aguda quando cotejado com a biopsia renal convencional^{5, 17, 26, 69}. Nossa experiência é semelhante, pois, quando comparamos 48 pares de BAAF e biopsia renal realizadas para avaliação de disfunção renal aguda, obtivemos 80% de sensibilidade e 84,6% de especificidade no diagnóstico de rejeição aguda²⁴. A adição de técnicas imunocitoquímicas, visando à identificação de episódios de imunoativação através da análise da expressão de antígenos HLA classe II ou ICAM-1 nas células tubulares renais ou da expressão de receptor de interleucina-2 (IL-2) nos linfócitos, parece melhorar a acuidade diagnóstica da BAAF^{27, 38}.

Citologia urinária – exame de urina tem sido utilizado desde o início da transplantação renal como um método simples de avaliação das complicações clínicas que ocorrem pós-transplante. Diversas técnicas têm sido empregadas: exame direto do sedimento urinário com microscopia de contraste de fase⁴⁷, exame citológico com lâminas preparadas por centrifugação, citocentrifugação ou por filtração em filtros porosos e coloração com Papanicolaou ou corantes hematológicos^{18, 33, 56, 65}. Os critérios de diagnóstico de rejeição aguda são variáveis, mas geralmente incluem: linfocitúria, células tubulares renais, cilindúria e “debris” celular. A acuidade diagnóstica depende muito de material bem preparado e da avaliação por citologista ou nefrolo-

gista treinado em exame de urina. É fundamental o acompanhamento periódico freqüente para detectar os episódios de rejeição aguda e os resultados relatados mostram boa sensibilidade, mas um número relativo de falso-positivos. Um fator limitante é a ausência de urina em alguns casos de NTA.

Biopsia renal – a biopsia renal permanece como o melhor método para a avaliação das disfunções de rins transplantados e para o diagnóstico da rejeição aguda^{39, 41, 54}. Os critérios histológicos de rejeição aguda em geral utilizados são: a) presença de nefrite tubulointersticial com edema e infiltrado inflamatório cortical; b) edema do endotélio dos capilares peritubulares, glomerulares e das arteríolas; c) necrose fibrinóide de arteríolas e de pequenas artérias (em geral sinal de mau prognóstico); d) agregados plaquetários e trombos de fibrina nos capilares glomerulares e peritubulares; e) focos de necrose tubular com infiltração da parede do túbulo por componente celular misto (“tubulite”). De maneira geral, a biopsia renal esta indicada em rins com disfunção primária após 10 a 14 dias, nos episódios de disfunção renal aguda em que os outros métodos não foram suficientes para estabelecer o diagnóstico e na avaliação da resposta à terapia anti-rejeição quando desacompanhada de melhora significativa da função do enxerto.

No entanto, a biopsia renal apresenta algumas limitações como: os riscos, os problemas de amostragem, a informação é estática, e os efeitos da terapia na morfologia são, na maior parte das vezes, presumidos, uma vez que o procedimento não pode ser repetido com muita freqüência.

Métodos imunológicos

As dificuldades de diagnóstico e de monitorização da resposta da rejeição aguda à terapia, com a necessidade de métodos muitas vezes invasivos, levaram à procura de métodos de monitorização da resposta imune⁶⁰.

A análise no sangue periférico dos componentes celular e humoral, que possam ser úteis para prever, diagnosticar ou monitorizar rejeição

Quadro 28.5 – Métodos imunológicos para o diagnóstico e monitorização da rejeição aguda em transplante renal.

Imunoglobulinas circulantes
Citotoxicidade mediada por complemento
Citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC)
Citotoxicidade mediada por linfócitos (LMC)
Blastogênese espontânea
Cultura mista de linfócitos (MLC)
Linfólise mediada por células (CML)
Análises fenotípicas (CD4/CDB, IL-2R)
Níveis séricos ou urinários de β_2 -MCG, tromboxano, sIL-2R, sICAM-1
Amplificação do DNA por PCR

aguda, tem sido exaustivamente tentada na área de imunologia de transplantes. Infelizmente, os resultados obtidos com a maior parte das técnicas (Quadro 28.5) não apresentam a acuidade desejada. Adicionalmente, algumas dessas técnicas apresentam significativa complexidade na medida em que demandam tempo, aparelhagem sofisticada e material biológico do doador.

Entre os testes mais exequíveis e de melhor correlação clínica destacam-se as dosagens em sangue e urina da neopterinina^{40, 55}, da β_2 -microglobulina (β_2 -MCG)^{2, 19} e a mensuração dos receptores solubilizados de IL-2^{13, 36}. A medida desses receptores feita por citometria de fluxo pode representar um método de monitorização onde esta tecnologia é disponível¹². Mais recentemente a medida de ICAM-1 circulante⁶² tem sido avaliada para o diagnóstico de rejeição aguda. A fenotipagem de subpopulações linfocitárias em sangue periférico foi também sugerida como um método útil para o diagnóstico da rejeição⁶⁷. Pode-se afirmar, de maneira geral, que esses testes apresentam alguma utilidade na monitorização dos enxertos na medida em que o seu aumento no sangue periférico em geral precede ao da creatinina em relação à rejeição aguda, no entanto, em geral a sua acurácia é comprometida principalmente pelos episódios de infecção e de insuficiência renal.

Uma metodologia promissora é a da amplificação do DNA ou RNA pela reação em cadeia da polimerase (PCR). Em estudos clínicos preliminares, material intra-renal obtido por punção-biopsia renal (PBR) ou por BAAF foi amplificado por PCR utilizando-se "primers" para IL-2 e IL-2R. Esses estudos sugeriram que a análise seqüencial dos eventos transcricionais de citocinas, ou seus receptores, é possível e parece acrescentar em precocidade ao diagnóstico de rejeição aguda¹⁴. Refinamentos dessas técnicas, como a quantificação da PCR e o estabelecimento de um nível "aceitável" de mRNA intra-enxerto, poderão representar importante avanço na monitorização e no manejo dos pacientes transplantados renais⁶⁸.

Necrose tubular aguda

Causas pré e pós-renais devem ser devidamente afastadas antes que o diagnóstico de NTA seja feito em rins que não apresentam diurese e função precoces pós-transplante. Manobras simples como desafio hídrico e irrigação cuidadosa da sonda vesical podem ser úteis. Outras condições cirúrgicas, que podem confundir o diagnóstico, foram discutidas no início deste capítulo. O conhecimento de fatores de risco para NTA, como rins de doadores cadáveres, idosos, necessidade de vasopressores no doador, tempos prolongados de preservação ou das anastomoses vasculares, pode dar suporte ao diagnóstico.

A monitorização da NTA é importante na medida em que essa dificulta o diagnóstico de rejeição aguda. Alguns métodos apresentam na NTA valores intermediários entre os da rejeição aguda e os obtidos em rins com função normal. Este é o caso para a cintilografia renal³⁷, "ecodoppler",⁵⁰ manometria intra-renal²², e alguns dos métodos imunológicos como as dosagens de neopterinina⁵⁵ e dos receptores solubilizados de IL-2R¹³. Na nossa prática a BAAF tem sido bastante útil no acompanhamento desses pacientes. Embora a sua acuidade no diagnóstico de NTA não seja totalmente satisfatória (sensibilidade = 44% e especificidade = 86%), suas características de ser realizada repetidamente, independer de parâmetros funcionais e avaliar fenômenos intra-enxerto possibilitam a detecção de outras complicações clínicas superpostas, como rejeição aguda e nefrotoxicidade da ciclosporina. Por fim, a biopsia renal pode estabelecer o diagnóstico definitivo de NTA pela presença de vários graus de ectasia tubular, simplificação epitelial, necrose de coagulação e evidências de regeneração⁵⁹, mas principalmente por afastar a existência de outras condições como rejeição aguda, nefrotoxicidade por ciclosporina e pielonefrite aguda (Quadro 28.6). Rotineiramente, realizamos a punção-biopsia renal em casos de NTA quando não há recuperação da função renal duas semanas após o transplante.

Nefrotoxicidade por ciclosporina

Apesar de menos significativa do que no passado, quando altas doses desse fármaco eram empregadas, a nefrotoxicidade por ciclosporina permanece como uma causa de disfunção dos enxertos renais¹⁵. Além dessa, as principais manifestações de nefrotoxicidade por ciclosporina são: hiperpotassemia, hiperuricemia, hiperclorêmia, retenção de sódio, acidose tubular renal (tipo IV) e hipertensão arterial sistêmica.

Quatro síndromes clínicas são associadas ao uso de ciclosporina³⁴: a) retardo do início da função do enxerto. Nessa situação, a ciclosporina parece provocar aumento no tempo necessá-

Quadro 28.6 – Métodos diagnósticos e de monitorização das principais causas de disfunção renal aguda.

Causa	Método
Necrose tubular aguda (NTA)	Quadro clínico, cintilografia, ecografia, BAAF, biopsia renal
Nefrotoxicidade por ciclosporina A	Quadro clínico, níveis séricos, BAAF, biopsia renal
Infecção	Quadro clínico, culturas, sedimento urinário, BAAF, biopsia renal, pesquisas de anticorpos e antígenos

rio para que inicie a função em enxertos primariamente não funcionantes. Nenhum achado histológico é patognomônico desta condição, mas a presença de mitocôndrias gigantes de necrose focal em secções tubulares completas e o desprendimento, para dentro do túbulo, de células tubulares com núcleo não picnótico são sugestivos⁶¹; b) disfunção renal aguda reversível manifesta por aumento da creatinina sérica, usualmente no primeiro mês pós-transplante e em geral desacompanhada de oligúria. Aqui o diagnóstico diferencial com rejeição aguda pode ser difícil, uma vez que as lesões histológicas podem não ser discriminativas. No entanto, a presença de mitocôndrias gigantes, vacuolização isométrica das células tubulares retas proximais, calcificações tubulares e presença de linfócitos nos capilares intertubulares favorecem fortemente o diagnóstico de nefrotoxicidade por ciclosporina^{43, 58}. O uso concomitante de drogas que interagem com o metabolismo da ciclosporina ou lhe aumentam a nefrotoxicidade deve ser avaliado³; c) vasculopatia aguda é uma complicação rara e devastadora, onde mecanismos imunológicos podem estar envolvidos, e que com frequência leva à perda do enxerto; d) nefrotoxicidade crônica com fibrose intersticial. Apresenta um quadro de atrofia tubular com fibrose intersticial de moderada a severa e espessamento progressivo com esclerose da média e estreitamento luminal dos vasos. A presença de fibrose em banda tem sido sugerida como sugestiva de nefrotoxicidade crônica por ciclosporina⁴³.

A monitorização da nefrotoxicidade por ciclosporina é feita pelo quadro clínico-laboratorial, onde se inclui a dosagem de ciclosporina sérica que na internação do transplante é feita 1 a 2 vezes por semana. Essa dosagem pode ser feita por radioimunoensaio ou enzimaensaio com anticorpos policlonais ou monoclonais. A cromatografia líquida de alta precisão (HPLC) é o método de maior acurácia, no entanto apresenta problemas técnicos, é trabalhosa, além de necessitar de aparato técnico nem sempre disponível⁸. Os radioimunoensaios que empregam anticorpos monoclonais apresentam uma boa correlação com a HPLC^{28, 32}.

A BAAF pode auxiliar neste diagnóstico mediante a observação de alterações morfológicas características nas células tubulares renais. Vacúolos citoplasmáticos de pequeno tamanho, grande uniformidade (microvacuolização isométrica), frequentemente com distribuição perinuclear preferencial são achados bastante específicos, apresentando boa correlação com episódios clinicamente detectados de nefrotoxicidade por ciclosporina.

Infecção

A infecção urinária é a forma mais comum de infecção no paciente transplantado renal. A associação da infecção urinária com rejeição pode ocorrer de duas maneiras, quais sejam: a) invasão tecidual por bactérias pode ser facilitada pela agressão imunológica ao tecido transplantado; b) rins infectados, especialmente por enterobactérias podem ser mais suscetíveis a rejeição aguda, uma vez que essas bactérias, assim como suas toxinas, são estimulantes não-específicos do sistema imune⁵¹. A monitorização do surgimento de infecção urinária possibilitando intervenção terapêutica precoce é importante em função da morbidade e mortalidade dela decorrentes, especialmente nos primeiros meses pós-transplante. Para tanto, culturas seqüenciais, iniciadas após a retirada da sonda vesical, são importantes. A cultura da ponta de sonda de Foley, após a sua retirada, pode dar uma pista precoce do desenvolvimento de infecção aguda¹⁰. Disfunção renal aguda que mimetiza o quadro clínico de rejeição aguda pode ocorrer. Havendo certeza do diagnóstico de infecção urinária, em geral por culturas e resposta à terapia antimicrobiana apropriada, não há necessidade de investigação adicional. No entanto, a concomitância de rejeição aguda deve ser considerada quando este não for o caso. A BAAF é empregada nessa situação para descartar a presença de outras complicações, como rejeição aguda ou nefrotoxicidade por ciclosporina. Eventualmente, é possível observar a presença de bactérias no interior de neutrófilos ou macrófagos, permitindo o diagnóstico de pielonefrite aguda²⁶. A biopsia renal está contraindicada se o diagnóstico está estabelecido, no entanto, muitas vezes, em rins sem função inicial, a pielonefrite aguda, manifesta por microabscessos e neutrófilos na luz tubular, pode ser um achado fortuito da biopsia⁵⁹.

A infecção por citomegalovírus (CMV) produz importante morbimortalidade em pacientes transplantados. Os fatores comumente associados ao desenvolvimento de infecção são o "status" viral do receptor e do doador, seja produzindo infecção primária, reativação ou superinfecção, e o tipo e quantidade da imunossupressão. Além de quadro de infecção bem descrito⁵², o CMV tem sido associado ao desenvolvimento de disfunção dos enxertos provavelmente em função da homologia de seqüência e reatividade imunológica cruzada entre o antígeno precoce do CMV humano e a cadeia beta do HLA-DR. Adicionalmente, células infectadas por CMV produzem uma glicoproteína semelhante aos antígenos HLA classe I. Portanto, é provável que a agressão imune iniciada pelo vírus possa ser dirigida a células do enxerto que possuam os antígenos HLA

classe I apropriados^{4, 21}. A monitorização do surgimento de infecção ou doença citomegálica é feita tanto pela vigilância clínica, onde a concomitância de febre, disfunção hepática, leucopenia e/ou plaquetopenia, no período de 1 a 6 meses pós-transplante é virtualmente diagnóstica de infecção por CMV, quanto por diversos métodos laboratoriais que incluem desde a pesquisa e quantificação de anticorpos anti-CMV a detecção do antígeno precoce, culturas, testes de antigenemia e PCR^{52, 65}.

Em resumo, a monitorização das principais complicações que ocorrem após o transplante renal depende do conhecimento das mesmas e de cuidadoso acompanhamento clínico com especial atenção para algumas situações de maior risco, da utilização de exames laboratoriais de rotina e do uso judicioso de alguns procedimentos mais específicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLEN, K.S.; JORKASKY, D. K.; ARGER, P.H. & cols. – Renal allografts: Prospective analysis of doppler ultrasound. *Radiology*, **169**:371-376, 1988.
- BARNES, R.M.; HART, C.A.; ALEXANDER, L.C. & STEEN, S. – Immunological evaluation of renal transplant patients: changes in levels of beta-2-microglobulin, immunoglobulins and complement components during graft rejection. *J. Clin. Lab. Immunol.*, **12**:17-22, 1983.
- BARROS, E.G.; MANFRO R.C.; SAICK, A. & cols. – Ciclosporina A: interações medicamentosas. *AMB Rev. Ass. Med. Bras.*, **37**:205-210, 1991.
- BECK, S. & BARRELL, B.G. – Human cytomegalovirus encodes a glycoprotein homologous to MHC class I antigens. *Nature*, **331**:269-272, 1988.
- BELTSKY, P.; GUPTA, R., & CAMPBELL, J. – Diagnosis of acute cellular rejection in kidney allografts by fine needle aspiration cytology. *Transplant. Proc.*, **16**:1076-9, 1984.
- BELLOMO, R.; BERLANGIERI, S., WONG, C.; THOMSON, N. & ATKINS, R. – Renal allograft scintigraphy with Tc-99m-DTPA – its role during cyclosporine therapy. *Transplantation*, **53**:143-145, 1992.
- BELZER, F.O.; GLASS, N. & SOLLINGER, H. – Technical complications after renal transplantation. In: Morris, P.J. (ed.). *Kidney Transplantation. Principles and Practice*. 3rd ed., Philadelphia, Saunders Company, 1988, p. 511-532.
- BOWERS, L.D. – Cyclosporine analysis by HPLC: precision, accuracy, and minimum detectable quantity. *Transplant. Proc.*, **22**:1150-1154, 1990.
- BRUNNER, F.P. & SELWOOD, N.H. – Results of renal replacement therapy in Europe 1980 to 1987. Registration committee of the EDTA-ERA. *Am. J. Kidney Dis.*, **15**:384-396, 1990.
- BURLESON, R.L.; BRENNAN, A.M. & SCRUGGS, B.F. – Foley catheter tip cultures: a valuable diagnostic aid in the immunosuppressed patient. *Am. J. Surg.*, **133**:723-725, 1977.
- CHIU, A.S. & LANDSBERG, D.N. – Successful treatment of acute transplant vein thrombosis with selective streptokinase infusion. *Transplant. Proc.*, **23**:2297-2300, 1991.
- COHEN, N.; GUMBERT, M.; BIRNBAUM, J. & cols. – An improved method for the detection of soluble interleukin-2 receptors in liver transplant recipients by flow cytometry. *Transplantation*, **51**:417-412, 1991.
- COLVIN, R.B.; FULLER, T.C.; MACKKEEN, L. & cols. – Plasma interleukin 2 receptor levels in renal allograft recipients. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, **43**:273-276, 1987.
- DALLMAN, M.J.; ROAKE, J.; HUGHES, D. & cols. – Sequential analysis of IL-2 gene transcription in renal transplants. *Transplantation*, **53**:683-685, 1992.
- DELMONICO, F.L.; CONTI, D.; AUCHINCLOSS Jr., H. & cols. – Long-term, low-dose cyclosporine treatment of renal allograft recipients. *Transplantation*, **49**:899-904, 1990.
- DUCKETT, T.; BRETAN, P.N.; COPCHRAN, S.T. & cols. – Noninvasive radiological diagnosis of renal vein thrombosis in renal transplantation. *J. Urol.*, **146**:403-406, 1991.
- EGIDI, F.; BANFI, G.; BOGETIC, J. & cols. – Correlation between fine-needle aspiration biopsy in renal transplantation. *Transplant. Proc.*, **20**:589-591, 1988.
- FIDLER, J.P.; DAJANI, F.; FIRST, M.R. & ALEXANDER, J.W. – Value of urine cytology in renal transplantation. *Transplantation*, **26**:133-135, 1978.
- FIELDS, B.L.; SOLLINGER, H.W.; GLASS, N.R. & cols. – Beta-2-microglobulin versus creatinine as the sole indicator of rejection in renal transplants. *Transplant. Proc.*, **16**:1591-1593, 1984.
- FRICK, M.P.; FEINBERG, S.B.; SIBLEY, R. & IDSTROM, M.E. – Ultrasound in acute renal transplant rejection. *Radiology*, **138**:657-660, 1981.
- FUJINAMI, R.S.; NELSON, J.A.; WLAKER, L. & OLDSTONE, M.B. – Sequence homology and immunologic cross-reactivity of human cytomegalovirus with HLA-DR beta chain: a means for graft rejection and immunosuppression. *J. Virol.*, **62**:100-105, 1988.
- GIBBONS, C.P.; SUMMERTON, C.B.; McNALLY, P.G. & cols. – An assessment of intrarenal hydrostatic pressure measurements in the diagnosis of acute allograft rejection. *Transplantation*, **41**:464-467, 1986.
- GILBERT, R.; CAMPISTOL, J.M.; BRU, C. & cols. – Utility of pulsed doppler in the diagnosis and follow-up of acute vascular graft rejection treated with OKT3 monoclonal antibody or antilymphocyte serum. *Transplantation*, **51**:614-618, 1991.
- GONÇALVES, L.F.; MANFRO, R.C.; RAUBER, L. & cols. – Evaluation of fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of acute renal transplant dysfunction. *Transplant. Proc.*, **24**:3083-3084, 1992.
- HAYRY, P. & VON WILLEBRAND, E. – Practical guidelines for fine needle aspiration biopsy of human renal allografts. *Ann. Clin. Res.*, **13**:288-306, 1981.
- HELDERMAN, J.H.; HERNANDEZ, J.; SAGALOWSKI, A. & cols. – Confirmation of the utility of fine needle aspiration biopsy of the renal allograft. *Kidney Int.*, **34**:376-381, 1988.
- HELDERMAN, J.H.; HERNANDEZ, J.; GLENNIE, J. & cols. – Analysis of the IL-2 receptor by monoclonal antibody of fine needle aspiration specimens. *Transplant. Proc.*, **21**:3574-3575, 1989.
- HOLT, D.W.; MARSDEN, J.T. & JONHSTON, A. – Quality assessment of cyclosporine measurements. Comparison of current methods. *Transplant. Proc.*, **22**:1234-1239, 1990.
- HRICAK, H.; CRUZ, C.; EYLER, W.R. & cols. – Acute post-transplant renal failure: Differential diagnosis by ultrasound. *Radiology*, **139**:441-449, 1981.
- JONES, J.W.; HUNTER, D.W. & MATAS, A.J. – Percutaneous treatment of ureteral strictures after renal transplantation. *Transplantation*, **55**:1193-1195, 1993.
- KAHAN, B.D. – Cyclosporine. *N. Engl. J. Med.*, **321**:1725-1738, 1989.
- KAHAN, B.D. & GREVEL, J. – Optimization of cyclosporine therapy in renal transplantation by a pharmacokinetic strategy. *Transplantation*, **46**:631-644, 1988.
- KAUFFMAN, J.; CLARK, R.F.; MAGEE, J.H. & cols. – Lymphocytes in urine as an aid in the early detection of renal homograft rejection. *Surg. Gynecol. Obstet.*, **119**:25-36, 1964.
- KEOWN, P.A.; STILLER, C.A. & WALLACE, A.C. – Nephrotoxicity of cyclosporine A. In: Burdick, J.F.; Racusen, L.C.; Solez, K. & Williams, G.M. (eds.). *Kidney Transplant Rejection*. New York, Marcel Dekker, 1992, p. 637-671.
- LEIMENSTOLL, G.; ENGEMANN, R.; GRIGAT, K.P. & cols. – Duplex ultrasound: Monitoring of rejection episodes of renal allografts. *Transplant. Proc.*, **22**:1392-1394, 1990.

36. MANFRO, R.C.; POHANKA, E.; TOMLANOVICH, S.J. & cols. - Determination of soluble IL-2 receptors in kidney graft recipients - A 6 month follow-up. *Transplant. Proc.*, **22**:1361-1362, 1990.
37. MANFRO, R.C.; GONÇALVES, L.F.; PROMPT, C.A. & KOPSTEIN, J. - Acute Renal Dysfunction Following Renal Transplantation. *The Value of Aspiration Cytology, Renal Scan and Renal Ultrasound*. XIth International Congress of Nephrology, Tokyo, 1990, p. 509A (Abstract).
38. MANFRO, R.C.; GONÇALVES, L.F.S.; RAUBER, M. & PROMPT, C.A. - Tubular Expression of ICAM-1 and HLA Antigens in Renal Transplantation. XIIth International Congress of Nephrology, Jerusalem, 1993, p. 148A (Abstract).
39. MANFRO, R.C.; LEE, J.Y.; LEWGOY, J. & cols. - O papel da biópsia renal percutânea no transplante renal. *AMB Rev. Ass. Med. Bras.* (submitted).
40. MARGREITER, R.; FUCHS, D.; HAUSEN, A. & cols. - Neopterin as a new marker for diagnosis of acute rejection. *Transplantation*, **36**:650-653, 1983.
41. MATAS, A.J.; TELLIS, V.A.; SABLAY, L. & cols. - The value of needle renal allograft biopsy. III. A prospective study. *Surgery*, **98**:922-925, 1985.
42. MENA, I. & DARCOURT, J. - Assessment of renal anatomy and function with radionuclides. In: Massry, S.G. & Glasscock, R.J. (eds.). *Textbook of Nephrology*, 2nd ed., Baltimore, Williams & Wilkins, 1989, p. 1655-1662.
43. MIHASTSCH, M.J.; THIEL, G. & RYFFEL, B. - Histopathology of cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant. Proc.*, **20**:759-771, 1988.
44. MYERLY, K.F. & KIRCHNER, P.T. - Renal scintigraphic findings in a case of transplant renal vein thrombosis. *Clin. Nucl. Med.*, **13**:426-429, 1988.
45. MYERS, B.D.; NEWTON, L.; BOSHKOS, C. & cols. - Chronic injury of human renal microvessels with low-dose cyclosporine therapy. *Transplantation*, **46**:694-703, 1988.
46. PASTERNAK, A.; VIROLAINEN, M. & HAYRY, P. - Fine needle aspiration biopsy of human renal homografts. *Lancet*, **2**:82-84, 1968.
47. PELLET, H.; MINAIRE, E. & THONNERIEUX, M. - Cytologie urinaire après transplantation rénale. Le diagnostic précoce de rejet. *Arch. Anat. Cytol. Pathol.*, **29**:39-43, 1981.
48. PERRELLA, R.R.; DUERINCKX, A.J.; TESSLER, F.N. & cols. - Evaluation of renal transplant dysfunction by duplex doppler sonography: A prospective study and review of the literature. *Am. J. Kidney Dis.*, **15**:544-550, 1990.
49. REUTHER, G.; WANJURA, D. & BAUER, H. - Acute renal vein thrombosis in renal allografts: detection with duplex doppler US. *Radiology*, **170**:557-558, 1989.
50. RIFKIN, D.M.; NEEDLEMAN, L.; PASTO, M.E. & cols. - Evaluation of renal transplant rejection by duplex doppler examination: Value of the resistive index. *AJR*, **148**:759-762, 1987.
51. RUBIN, R.H. - Infection in the renal and liver transplant patient. In: Rubin, R.H. & Lowell, S.Y. (eds.). *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host*, 2nd ed., New York, Plenum Medical Book Company, 1987, p. 557-621.
52. RUBIN, R.H. & COLVIN, R.B. - Cytomegalovirus infection in renal transplantation. Clinical importance and control. In: Burdick, J.F.; Racusen, L.C.; Solez, K. & Williams, G.M. (eds.). *Kidney Transplant Rejection*, 2nd ed., New York, Marcel Dekker, Inc., 1992, p. 675-696.
53. SALAMAN, J.R. & GRIFFIN, P.J.A. - Fine-needle intrarenal manometry: a new test for rejection in cyclosporin-treated recipients of kidney transplants. *Lancet*, **2**:709-711, 1983.
54. SAITOVITCH, D.; PESTANA, J.O.M.; SILVA FILHO, A.P. & cols. - Biópsia percutânea do rim transplantado: indicações, complicações, e análise prospectiva de sua influência sobre a evolução do enxerto e do paciente. *J. Bras. Nefrol.*, **13**:12-18, 1991.
55. SCHÄFER, A.J.; DANIEL, V.; DREIKORN, K. & OPELZ, G. - Assessment of plasma neopterin in clinical kidney transplantation. *Transplantation*, **41**:454-459, 1989.
56. SCHUMANN, G.B.; BURLESON, R.L.; HENRY, J.B. & JONES, D.R. - Urinary cytodagnosis of acute renal allograft rejection using the cytocentrifuge. *Am. J. Clin. Pathol.*, **67**:134-140, 1977.
57. SESSO, R.; EISENBERG, J.M.; STABILE, C. & cols. - Cost-effectiveness analysis of the treatment of end-stage renal disease in Brazil. *Int. J. Technol. Assess. Health Care*, **6**:107-114, 1990.
58. SIBLEY, R.K.; RYNASIEWICZ, J.; FERGUSON, R.M. & cols. - Morphology of cyclosporine nephrotoxicity and acute rejection in patients immunosuppressed with cyclosporine and prednisone. *Surgery*, **94**:225-234, 1983.
59. SIBLEY, R.K. & PAYNE, W. - Morphologic findings in the renal allograft biopsy. *Semin. Nephrol.*, **5**:294-306, 1985.
60. SMITH, W.J. - Monitoring the components of the immune system. In: Burdick, J.F.; Racusen, L.C.; Solez, K. & Williams, G.M. (eds.). *Kidney Transplant Rejection*, 2nd ed., New York, Marcel Dekker, 1992, p.437-457.
61. SOLEZ, K.; RACUSEN, L.C.; MARCUSSEN, N. & cols. - Morphology of ischemic acute renal failure, normal function, and cyclosporine toxicity in cyclosporine-treated renal allograft recipients. *Kidney Int.*, **43**:1058-1067, 1993.
62. STOCKENHUBER, F.; KRAMER, G.; SCHEN, G. & cols. - Circulating ICAM-1: novel parameter of renal graft rejection. *Transplant. Proc.*, **25**:919-920, 1993.
63. THE, T.H.; VAN DER PLOEG, A.P.; VAN DER BERG, A.M. & cols. - Direct detection of cytomegalovirus in peripheral blood leucocytes - a review of antigenemia assay and polymerase chain reaction. *Transplantation*, **54**:193-198, 1992.
64. UBHI, C.S.; GUILLOU, P.J.; DAVISON, A.M. & GILES, G.R. - Combination fine-needle aspiration cytology and intrarenal manometry at onset of renal dysfunction. *Br. J. Surg.*, **74**:297-300, 1987.
65. VERMA, K.; ARORA, R. & DHAWAN, I.K. - Urine cytology in patients of renal transplant. *Indian J. Med. Res.*, **75**:94-100, 1982.
66. WEILL, F.S.; BIHR, E.; ROHMER, P. & ZELTNER, F. - The transplanted kidney. In: Weill, F.S.; Bihr, E.; Rehmar, P. & Zeltner, F. (eds.). *Renal Sonography*. Berlin, Springer-Verlag, 1981, p. 94-96.
67. WILLIAMS, J.M.; LOERTSCHER, T.; COTNER, M. & cols. - Dual parameter flow cytometric analysis of DNA content, activation antigen expression, and T cell subset proliferation in the human mixed lymphocyte reaction. *J. Immunol.*, **132**:2330-2337, 1984.
68. WILLIAMSON, P.; ALLEN, R.D.M.; CHAPMAN, J.R. & STEWART, G.J. - Analysis of mRNA in renal allografts using polymerase chain reaction amplification. *Transplant. Proc.*, **24**:205-207, 1992.
69. ZANNIER, A.; MUTIN, M. & TRAEGER, J. - Fine-needle aspiration biopsy in the follow-up of renal allografts during the first month posttransplantation. *Transplant. Proc.*, **18**:1036-1037, 1986.

BASES MOLECULARES DOS MECANISMOS DE REJEIÇÃO DOS TRANSPLANTES

Mário Abbud Filho



INTRODUÇÃO

O completo entendimento dos fatores que determinam o sucesso ou a rejeição de um órgão transplantado (enxerto) requer o conhecimento de suas estruturas antigênicas, dos mecanismos de reconhecimento do antígeno, das diferentes populações celulares e da produção das citocinas pelo sistema imunológico do receptor, bem como dos eventos bioquímicos e moleculares que ocorrem no processo de rejeição dos transplantes.

Neste capítulo será dado ênfase para os recentes progressos obtidos na compreensão das bases moleculares dos mecanismos de rejeição dos transplantes, pois esse conhecimento pode ser de fundamental importância para a elaboração de novos protocolos de imunossupressão e para o entendimento do mecanismo de ação de novas drogas imunossupressivas.

MOLÉCULAS ANTIGÊNICAS E ESTRUTURAS DE RECONHECIMENTO ANTIGÊNICO

Antígeno leucocitário humano (HLA)

Um dos principais obstáculos para o sucesso dos transplantes entre indivíduos geneticamente diferentes (alôgenos) é o complexo maior de histocompatibilidade (MHC) ou complexo HLA.

O MHC é composto por aproximadamente $3,5 \times 10^6$ pares de bases de DNA localizadas no braço curto do cromossomo 6 e formam o material genético de dois principais tipos de glicoproteínas polimórficas envolvidas no reconhecimento e apresentação do antígeno: moléculas de classe I (HLA - A, B e C) e classe II (HLA - DP, DQ e DR)^{4,31}.

As moléculas *classe I* são formadas por uma cadeia pesada e polimórfica composta por 341

aminoácidos (44kd) e codificadas geneticamente por genes localizados na região HLA. Associada à essa estrutura liga-se uma beta-2-microglobulina não polimórfica, codificada no cromossomo 15. Assim, a estrutura completa da molécula HLA, *classe I*, é composta por uma região intracitoplasmática, outra transmembranosa e uma porção extracelular subdividida com 4 domínios: alfa-1 e alfa-2, responsáveis pela maior parte do polimorfismo da molécula, alfa-3 e beta-2-microglobulina, que identificam a estrutura, como membro da superfamília de imunoglobulinas^{4,31}.

As moléculas *classe II* são compostas por duas cadeias de glicoproteínas: uma cadeia alfa de 34kd e outra beta de 29kd, que possuem a mesma subdivisão que as moléculas de cadeia pesada classe I (intracelular, transmembranosa e extracelular). As regiões extracelulares de cada cadeia possuem 2 domínios denominados alfa-1, alfa-2 e beta-1, beta-2. O domínio beta-1 é responsável pela maior parte do polimorfismo dessas moléculas, e o alfa-2 e beta-2 indicam que elas também pertencem à superfamília das imunoglobulinas^{4,36}.

O mecanismo que leva o MHC a deflagrar o processo de rejeição é uma variação de sua função normal, o fenômeno de restrição³¹. Nesse processo, o receptor de antígenos da célula T (TCR) liga-se a um fragmento de peptídeo da proteína "estranha", que por sua vez se encontra aderido a um nicho da molécula MHC. Assim, a função fisiológica do MHC é apresentar antígenos para os receptores da célula T (Fig. 29.1).

Moléculas classe I apresentam peptídeos derivados de proteínas endógenas, enquanto as de classe II apresentam peptídeos derivados de fontes exógenas⁷. Quando o TCR encontra o MHC de um doador geneticamente diferente, o reconhecimento da estrutura não pertencente ao receptor ("non self") faz com que ocorra a estimulação do linfó-

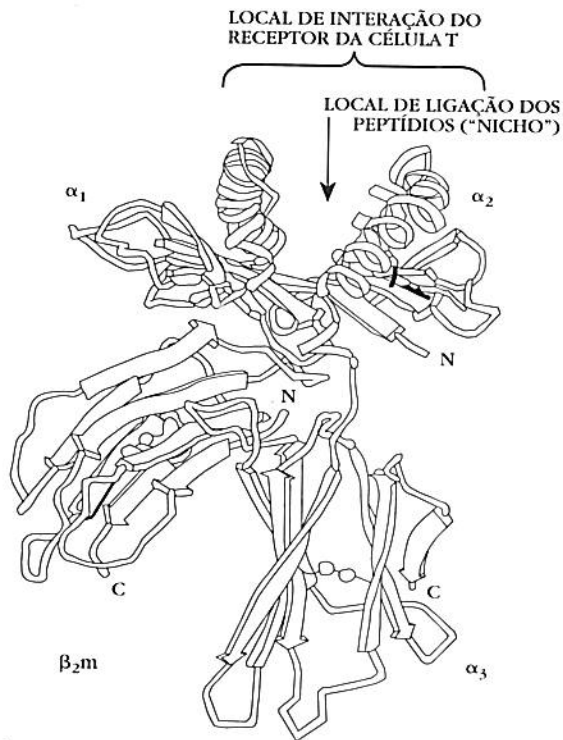


Figura 29.1 – Estrutura representativa de uma molécula do MHC classe I (HLA-A2). Observar o nicho onde se encaixam os peptídeos e o local de ligação ao receptor da célula T formado pelos domínios alfa-1 e alfa-2¹.

cito T. O reconhecimento do MHC “estranho” pode ser feito diretamente nas células alogênicas ou, indiretamente, com os peptídeos do doador sendo apresentados por células do receptor^{7, 26}.

O reconhecimento direto do MHC do doador pode ser consequência de diferenças estruturais existentes nos domínios alfa ou diferenças na conformação ou na seqüência de aminoácidos do peptídeo estranho^{16, 37}. A apresentação indireta de peptídeos do MHC alogênico, por células apresentadoras de antígeno do receptor em nichos localizados nas moléculas classe II do doador (“self”), provavelmente envolve o reconhecimento de diferenças apenas na seqüência de aminoácidos da molécula MHC¹⁵. Trabalhos experimentais demonstraram que mutações produzidas em apenas um único aminoácido em locais especiais da molécula de classe I podem deflagrar a proliferação de células T⁴. Por outro lado, várias regiões do MHC são relativamente inativas e permitiriam alterações na seqüência dos aminoácidos que não causariam estimulação celular¹.

Receptor do linfócito T (TCR) e co-receptores

O TCR é uma estrutura formada por cadeias alfa/beta, existente na maioria dos linfócitos T periféricos, ou gama/delta que aparecem em uma pequena população de células T e cuja função não é completamente conhecida (Fig. 29.2)^{10, 30}. As ca-

deias alfa/beta contêm as regiões constantes e variáveis que estão envolvidas no processo específico de reconhecimento do antígeno e possuem uma grande semelhança estrutural com as moléculas da superfamília das imunoglobulinas¹⁰. Os genes dessas cadeias sofrem extensas modificações genéticas, com a finalidade de produzir uma diversidade de locais de combinação necessários para o reconhecimento de inúmeros tipos de antígeno. Esse processo de modificação genética pode atingir 10^{15} combinações de cadeias alfa e beta que explicaria o enorme potencial de reconhecimento antigênico dos linfócitos T¹⁰.

A diversidade do TCR é conseguida basicamente através de três mecanismos: 1. variações ocorrendo na linhagem celular primitiva; 2. mutações somáticas; 3. um processo de recombinação que associa diversidade e ligação de segmentos de genes feitos por uma enzima peculiar encontrada apenas em linfócitos T e B imaturos^{5, 11, 32}.

Associado e ligado não covalentemente às cadeias alfa e beta do TCR existe o complexo CD3, composto por cinco cadeias de polipeptídeos, não-polimórficas, denominadas gama, delta, epsilon, zeta e eta (Fig. 29.2). As cadeias gama, delta e epsilon existem apenas nas células T, enquanto CD3-eta pode aparecer também nas células “natural killer” (NK)^{10, 11}. Uma função do complexo CD3 é permitir a expressão do TCR na membrana celular, e existem evidências que a interação TCR-CD3 é funda-

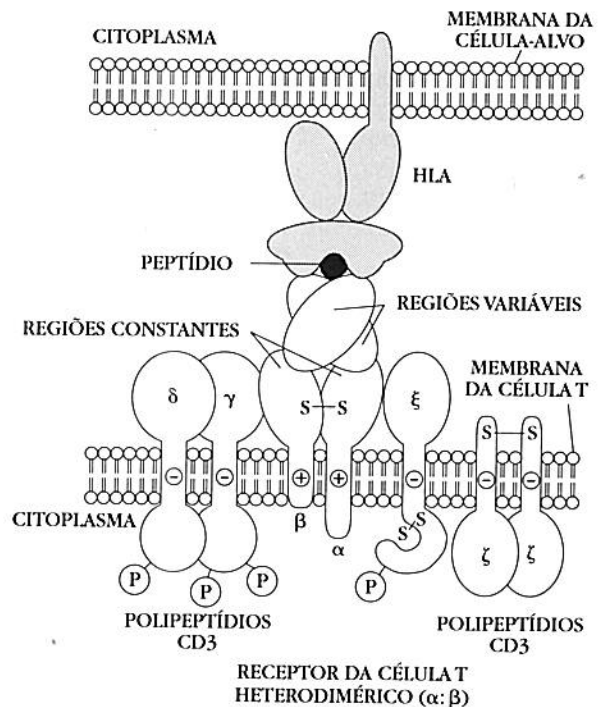


Figura 29.2 – Estrutura do complexo receptor da célula T e antígeno CD3 (TCR/CD3) com seus polipeptídeos (gama, delta, epsilon e zeta) P: locais de fosforilação (adaptado de Krensky, A.M. & cols. – T-lymphocyte-antigen interaction in transplant rejection. *N. Engl. J. Med.*, 322:510-517, 1990).

mental para que os eventos bioquímicos que ocorrem após o reconhecimento antigênico alcancem o núcleo da célula¹⁰.

Outras moléculas acessórias ou co-receptores são fundamentais na ligação entre molécula HLA e complexo TCR-CD3.

A expressão de *co-receptores CD4 e CD8* em linfócitos T maduros divide essas células em duas subpopulações: grupo CD4, que se liga às moléculas de classe II (geralmente linfócitos T auxiliares ou "helper"), e grupo CD8, que se liga às moléculas classe I (geralmente linfócitos T citotóxicos)²⁹. Quando ocorre a ligação entre os pares, receptor (CD4/CD8) e molécula (classe I/II), parece

ocorrer um aumento no poder de interação global entre célula T e célula do doador (célula-alvo) e, conseqüentemente, essas estruturas desempenham um importante papel na emissão do sinal de transdução e ativação celular³⁰.

Moléculas de adesão celular (CAM)

As moléculas de adesão envolvidas no mecanismo de rejeição de transplantes são fundamentais nos eventos em que ocorrem as interações celulares de contato (célula-célula). Essas moléculas podem ser divididas em 3 grupos: selectinas, integrinas e superfamília das imunoglobulinas (Tabela 29.1)¹⁵.

Tabela 29.1 – Tipos de moléculas de adesão celular.

Molécula de adesão	Distribuição tissular	Molécula de ligação	Regulação
Selectinas			
L-selectina (MEL-14, LAM-1, LECAM-1)	Leucócitos	E-selectina	Ativação celular
E-selectina (ELAM-1)	EC	L-selectina	IL-1, TNF
P-selectina (GMP-140), PADGEM	Plaquetas, EC	L-selectina	Histamina LTB ₄ Trombina
Integrinas			
Grupo beta-1-VLA-1	Difusa	Laminina, colágeno	Indeterminado
VLA-2	Difusa	Laminina, colágeno	Indeterminado
VLA-3	Difusa	Laminina, colágeno	Indeterminado
VLA-4	Células T e B, monócitos	VCAM-1, fibronectina	Indeterminado
VLA-5	Difusa	Fibronectina	Ativação celular?
VLA-6	Difusa	Laminina	
Grupo beta-2-LFA-1	Leucócitos	ICAM-1, -2, -3	Ativação celular?
MAC-1	Leucócitos	C3bi, ICAM-1, fator X, fibrinogênio	Indeterminado
Grupo beta-3-gpIIb, IIIb	Plaquetas	Fibronectina, fibrinogênio	Indeterminado
VNR	Plaquetas	Vitronectina, fibrinogênio	Indeterminado
Superfamília de imunoglobulinas			
ICAM-1	EC, macrófagos, ativação células B "dendritic cells"	LFA-1, LFA-2, MAC-1	INF, IL-1 TNF
ICAM-2	EC	LFA-1, LFA-2	Indeterminado
ICAM-3	EC, monócitos, PMNs, linfócitos	LFA-1	Indeterminado
LFA-2	Linfócitos T	LFA-3, ICAM-1	Indeterminado
LFA-3	Células T, B, RBCs, EC, PMNs	LFA-2	Indeterminado
VCAM-1 B7(BB1)	EC, FDCs Linfócitos B, EC	VLA-4 CD28	IL-1, TNF Ativação celular
CD28	Linfócitos T	B7	Indeterminado

As *selectinas* são caracterizadas por uma única estrutura molecular que inclui um domínio lecitina na porção N-terminal e que intermedia suas interações celulares, seguido por um domínio semelhante ao fator de crescimento epidérmico (EGF) e um número variável de domínios homólogos, cada um contendo 70 aminoácidos. Três proteínas compõem essa família: L-selectina (LAM-1), que se distribui predominantemente em leucócitos; E-selectina (ELAM-1), cuja distribuição é restrita às células endoteliais ativadas; e P-selectina (CD62), que está presente em células endoteliais e plaquetas ativadas²¹.

A função das selectinas é principalmente reconhecer grupos específicos de carboidratos na superfície das células e atuar como receptoras de adesão envolvidas na ligação inicial de leucócitos ao endotélio vascular (Tabela 29.1)^{15, 21}.

As *integrinas* constituem uma família de proteínas de membrana celular compostas por 2 cadeias: uma alfa e outra beta. Três subfamílias diferentes podem ser identificadas, conforme os diferentes tipos de cadeias beta (Tabela 29.1)¹⁸. A subfamília beta-1 tem pelo menos seis membros que estão distribuídos em diferentes tecidos; a beta-2 consiste de 3 componentes que aparecem somente nos leucócitos; e o subgrupo beta-3 possui dois membros existentes nas células endoteliais e plaquetas. Os pares e suas respectivas moléculas de ligação são mostrados na tabela 29.2¹⁵.

As moléculas de adesão da *superfamília das imunoglobulinas* constituem um grande número de glicoproteínas de superfície com funções diversificadas. Nessa família estão incluídos as várias moléculas de adesão intracelular (ICAM), antíge-

nos associados à função leucocitária (LAF) e molécula de adesão à célula vascular (VCAM), além das moléculas CD2 e CD28 (Tabela 29.1)^{15, 40}.

A expressão celular desses receptores tende a aumentar na presença de citocinas pró-inflamatórias (interferon gama, interleucina-1, fator de necrose tumoral-TNF) e algumas interações, como entre VCAM-1/VLA-4 e ICAM-1/LAF-1, promovem uma adesão seletiva de células T ativadas (Tabela 29.2)¹⁵.

Citocinas e seus receptores

O nome citocina inclui as interleucinas (IL), interferons (IFN), hormônios tróficos (GF), fatores hematopoiéticos e de formação de colônias (CSF) e são proteínas que, como hormônios, emitem sinais para as células através de sua ligação com receptores específicos^{12, 15}.

Um gene típico de uma citocina é composto por cerca de 4kd de comprimento, uma seqüência de aminoácidos inicial, quatro "exons" e numerosas seqüências AT na sua porção terminal 3'. A sua estrutura protéica é tipicamente uma cadeia de polipeptídios de 17kd, freqüentemente glicosilada em forma de dímero.

As citocinas geralmente não se fixam na membrana celular como âncoras e não aparecem como proteínas de membrana. A maior parte dessas proteínas é sintetizada quando necessário, não é estocada e tem meia-vida curta^{12, 15}.

Os *receptores de citocinas* são proteínas transmembranas, com um domínio de ligação externo e um domínio intracitoplasmático responsável pela emissão de sinais de transdução.

Muitos receptores são heterodiméricos e suas cadeias podem se ligar às respectivas citocinas com baixa, moderada ou alta afinidade, como, por exemplo, o receptor de interleucina-2 (IL-2R) com suas cadeias p55 e p75.

Três tipos de receptores de citocinas foram identificados: tipo IL-2R, com um domínio externo de 200kd, composto por 4 resíduos de aminoácido cisteína e um triptofano na porção N terminal; tipo interferon (IFN-R), com apenas um par de cisteínas na porção terminal; tipo fator de necrose tumoral (TNF-R), com um domínio externo composto por várias repetições de seqüências ricas em cisteína^{3, 23, 24}.

A ligação de uma citocina ao seu receptor pode alterar o domínio citoplasmático do receptor, induzir a formação de outros "mensageiros", incluindo as proteínas tirosinacinasas (PTK), ras-GAP (proteína de ativação celular, ativa a GT-lipase), fosfolipase C (PLC-gama), cinases C (PKC), vários proto-oncogenes, bem como a liberação de cálcio extracelular^{8, 19, 39}.

As principais linfocinas e suas características são mostradas na tabela 29.3³¹.

Tabela 29.2 – Interações das moléculas de adesão celular em transplante.

1. Interações de células T com macrófagos e células dendríticas
 - LFA-ICAM-1, -2, -3
 - LFA-2(CD2)-LFA-3
 - ICAM-1MAC-1
 - CD5(gp67)-CD72(gp43/39)
2. Interações entre células T e B
 - CD28-B7
 - LFA-1-ICAM-1, -2, -3
 - LFA-2-LFA-3
 - CD5-CD72
 - CD45RO(LCA)-CD22(gp135)
3. Interações de células T com endotélio
 - L-selectina-E-selectina
 - LFA-1-ICAM-1, -2, -3
 - VLA-4-VCAM-1
4. Interações de células T com células-alvo
 - LFA-1-ICAM-1, -2, -3
 - VLA-4-VCAM-1
 - LFA-2-ICAM-1
 - VLA-5-fibronectina

Tabela 29.3 – Principais citocinas (linfocinas) e seus locais de síntese e ação.

Linfocina	Local de síntese	Ação sobre
IL-1 gama e beta	Monócitos/macrófagos	TH(TH1 + TH2)
IL-2 (TCGF)	TH1	Células T
IL-3 (MCGF)	Células T (TH1+ TH2)	Mastócitos e células da medula óssea
IL-4 (BCGF)	TH2	Células B
IL-5 (BCGF-ID)	TH2	Células B
IL-6 (BSF-2)	Células T, monócitos	Células T e B
IL-7	TH2	Células B
IL-8	Monócitos	Neutrófilos
IL-9	Células T	Células precursoras do linfócito T e células mielóides
IL-10	TH2	TH1
INF-gama (MAF)	TH1, células NK	Macrófagos
TNF-alfa	Macrófagos, células T	Macrófagos, células endoteliais
GM-CSF	Células T, macrófagos, células endoteliais	Macrófagos

TH = linfócitos T "helper"; TH1 e TH2 = subpopulações de linfócitos TH; INF - interferon; TNF = fator de necrose tumoral; GM-CSF = fator de formação de colônias de granulócitos/macrófagos; () = sinônimos.

MECANISMOS MOLECULARES DE ATIVAÇÃO DA CÉLULA T

O processo fisiológico de ativação celular é, portanto, o produto da interação de inúmeras moléculas existentes na superfície das células apresentadoras de antígenos (APC) do doador e nos linfócitos T do receptor (Fig. 29.3)^{2, 11}. Entretanto, o estímulo crítico para o início da resposta imune é fornecido pelo contato efetivo do TCR com o antígeno ("primeiro sinal"). Porém, somente esse contato não é suficiente para ativar a célula T e um "segundo sinal", ou sinais co-estimulatórios, é necessário e pode ser enviado através das moléculas acessórias, como, por exemplo, CD28 e sua molécula de ligação B7²⁵.

Após a interação das moléculas e seus receptores de membrana, várias reações e modificações bioquímicas ocorrem durante o processo de ativação da célula T (Fig. 29.4)⁹. Duas principais vias de ativação aparentemente são reguladas pelo TCR: via dos lípides fosfatidilinositol (PI) e via das tirosinacinasas (TK). As TK são enzimas que ativam muitas vias bioquímicas e componentes do mecanismo de ativação da célula T, entre eles as proteínas G, que representam um importante grupo de mediadores biológicos do "segundo sinal"^{16, 14, 22}.

A interação do TCR com sua molécula de ligação ativa as TK (p56^{lck} ou p59^{lyn}), induzindo fosforilação da tirosina e ativando a fosfolipase C-gama-1; em seguida, a PLC-gama-1 hidrolisa o PI da membrana celular, 4,5-bifosfato (PIP2) promovendo a formação de 1, 4,5-trifosfato (IP3) e diacilglicerol (DAG). A formação de DAG ativa a enzima proteinacina C (PKC), que através de uma

série de reações não completamente elucidadas induz a síntese de um complexo protéico chamado AP-1, composto pelas proteínas fos e jun^{14, 20}. Por outro lado, o IP3 liga-se aos receptores do retículo endoplasmático que libera íons cálcio no citoplasma e ativa outras enzimas, especialmente a calcineurina (Fig. 29.4). Essa enzima faz com que a molécula citoplasmática, conhecida como fator nuclear de células T ativadas (NF-ATc), sofra desfosforilação e migre para o núcleo da célula (NF-ATn). Essas duas moléculas formam o complexo NF-AT que se liga a uma seqüência de DNA localizada próxima ao domínio de regulação do gene da IL-2 (Fig. 29.4)¹³. O fator nuclear de imunoglobulinas de cadeias leves tipo K das células B (NF-

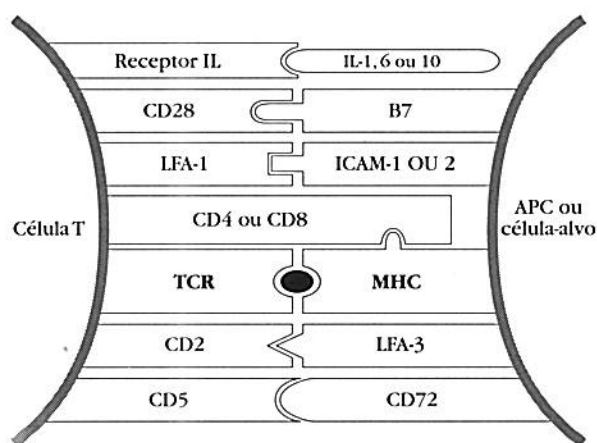
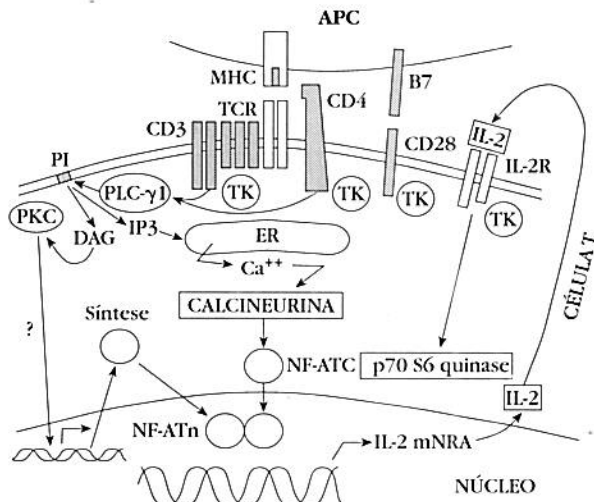


Figura 29.3 – Representação esquemática de algumas interações moleculares que ocorrem durante o processo de reconhecimento antigênico¹⁴.



Genes reguladores da produção de IL-2

Figura 29.4 – Representação esquemática das vias bioquímicas componentes do sinal de transdução da célula T e que levam à ativação da transcrição do gene da IL-2³⁵. Ver texto para abreviações.

KB) e a região octamérica (oct-1) são outro grupo de proteínas que se ligam ao DNA e são essenciais para a regulação do processo de transcrição do gene da IL-2³⁵. Presume-se que eventos semelhantes acontecem com os genes de outras citocinas, embora esses ainda não estejam completamente estudados³⁸. Esses mecanismos permitem a trans-

crição de um “segundo lote” de RNA mensageiros de linfocinas, pois o “primeiro lote” de proteínas sintetizadas durante o processo inicial da ativação celular é constituído pelos fatores nucleares que controlam os genes reguladores das outras citocinas. Conseqüentemente, esses genes têm um aparecimento “precoce” e não “imediatos” na cronologia da seqüência de eventos descrita (Tabela 29.4)³⁸.

Células T que ainda não tiveram contato com antígenos, quando do seu primeiro encontro, sintetizam inicialmente IL-2, enquanto células T com reconhecimento prévio (memória) sintetizam outras linfocinas. A IL-2 liga-se ao seu receptor e, em seguida, ocorre o mesmo com as outras citocinas e segue-se uma nova onda de sinais de transdução mediadas por proteínas como o NF-KB¹. As células iniciam, então, o processo de proliferação celular, mitose e expansão clonal³⁸.

PROLIFERAÇÃO E DIFERENCIAÇÃO CELULAR

O processo de ativação e diferenciação celular é um conjunto de eventos pré-programados que culmina com a proliferação clonal de células T ainda não sensibilizadas que se tornam ativadas após contato com antígeno⁹. Em indivíduos não sensibilizados (não expostos previamente ao antígeno) à rejeição do órgão transplantado é totalmente dependente da ativação de células T alorreativas e

Tabela 29.4 – Moléculas de ativação dos linfócitos T*.

Nome	Tempo de aparecimento	Localização
Imediatas		
c-fos	15min	N
NFAT	20min	N
c-myc	30min	N
NF-KB	30min	N/C
Precoces		
INF-gama	30min	S
IL-2	45min	S
Receptor insulina	1h	MC
p 56 lck	1h	MC
IL-2R	2h	MC
IL-3	1-2h	S
IL-4	6h	S
IL-5	6h	S
IL-6	6h	S
Transferrina	6-8h	S
Receptores esteróides	20h	N
Tardias		
VLA-4	4 dias	MC
VLA-1	7-14 dias	MC
VLA-2	7-14 dias	MC
VLA-3, VLA-5	10-14 dias	MC

N = núcleo; S = soro; MC = membrana celular; C = citoplasma; VLA = antígenos de diferenciação muito tardia; * = ver texto para abreviações.

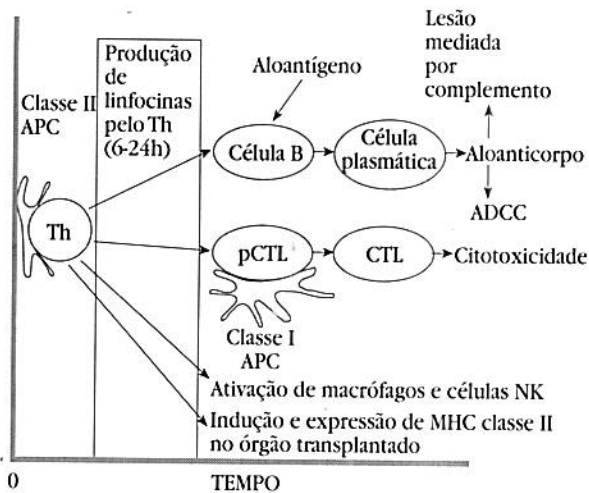


Figura 29.5 – Interações celulares na rejeição de transplantes (adaptados de Krensky, AM & cols. – T-lymphocyte-antigen interaction in transplant rejection. *N. Engl. J. Med.*, 322:510-517, 1990).

das células apresentadoras do antígeno (APCs). Esse processo envolve diferentes populações e subpopulações celulares, entre eles leucócitos, linfócitos T CD4⁺, linfócitos T citotóxicos CD8⁺, linfócitos B e anticorpos células NK e macrófagos (Fig. 29.5).

Para que o programa de ativação e diferenciação ocorra, aproximadamente 100 genes são ativados durante essa seqüência de eventos com duração de aproximadamente 2-3 semanas (Tabela 29.4)³⁸.

Os genes que controlam a produção de IL-2 e de seus receptores estão entre os primeiros a serem ativados (Fig. 29.6). Esse processo de ativação provavelmente envolve a transcrição de “genes imediatos”, como os proto-oncogenes c-myc e c-fos, que são induzidos a aparecer minutos após a geração de sinais pelo TCR. A expressão desses “genes imediatos” é independente da síntese de proteínas e contribui apenas para a formação de fatores que participam na transcrição de linfocinas⁹. Em seguida, a IL-3 é produzida e estimula a proliferação de células da médula óssea, que se diferenciarão em granulócitos e macrófagos. Interferon-gama também é produzido e promove a expressão das moléculas do MHC classe II e estimula a função dos macrófagos. A síntese de IL-4, IL-5 e IL-6 promove a expansão de clones de células B, estimulados pelo antígeno que forma anticorpos específicos (Fig. 29.6)^{9, 38}.

Três vias de diferenciação compõem o ramo efetor do sistema imune: a subpopulação de linfócitos T CD4⁺, responsável pela elaboração da resposta tipo hipersensibilidade tardia (DTH); a formação de anticorpos dependentes do auxílio (“help”), das células CD4; e a resposta de citotoxicidade mediada pelos linfócitos T CD8⁺ (Fig. 29.5).

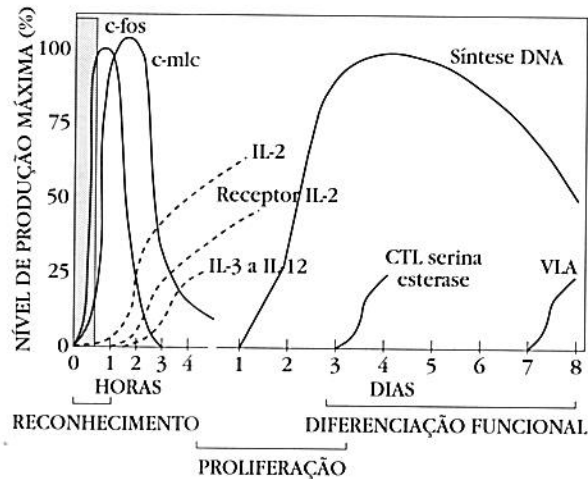


Figura 29.6 – Seqüência de eventos ocorrendo após ativação do linfócito T pelo antígeno. A área escura corresponde ao período onde após o estímulo inicial a retirada do antígeno não afeta a proliferação celular³⁸. Abreviações no texto.

A principal função das células CD4 é produzir linfocinas e alguns autores demonstraram que essas células produzem padrões diferentes dessas substâncias, conforme diferentes tipos de estimulação. Assim, o padrão TH1 inclui a produção de IL-2, INF-gama e linfoxina, enquanto o padrão TH2 consiste na produção de IL-4, IL-5 e IL-10²⁷. Várias observações indicam que *in vivo*, as citocinas tipos TH1 e TH2 atuam de maneira a manter um equilíbrio e um balanço mútuo entre suas atividades reguladoras. Conseqüentemente, citocinas TH1 e TH2 poderiam ter ações inibitórias entre si, com atividades “tolerogênicas”, sendo descritas para algumas linfocinas (IL-10) e “estimulatórias” para outras (IL-2, INF-gama)^{17, 28, 33}.

CONCLUSÃO

A reação de rejeição de órgãos transplantados é um fenômeno complexo que envolve a participação de diferentes populações celulares e inúmeras estruturas e reações bioquímicas. Nos últimos anos uma grande quantidade de publicações científicas contribuiu para elucidar o processo de ativação da célula T e o entendimento do sofisticado mecanismo de suas bases moleculares.

A identificação precisa das células envolvidas, seus receptores, citocinas e mecanismos de reconhecimento dos peptídios ou moléculas “estranhas” ao hospedeiro é crucial para tornar possível um diagnóstico mais refinado e proporcionar manipulações do sistema imunológico.

As recentes definições das bases moleculares do receptor da célula T (TCR) e de seus co-receptores (CD4, CD8, CD3) e de suas possíveis intera-

ções com as moléculas MHC (ou fragmentos) e mecanismos de processamento e apresentação do antígeno pelos macrófagos (APC) foram progressos notáveis obtidos para o entendimento do processo de reconhecimento antigênico e do grande potencial do sistema imune para identificar estruturas estranhas ("non self").

Ainda, o importante papel desempenhado pelas moléculas de adesão celular (CAM), atuando conjuntamente com TCR, e o reconhecimento de várias vias bioquímicas, proteínas citoplasmáticas e de outros "mensageiros" que compõem o sinal de transdução emitido para o núcleo da célula permitiram entender melhor os mecanismos envolvidos no processo de ativação celular e na transcrição genética de novos medidores gerados pela resposta imune.

Finalmente, o conhecimento molecular e ações biológicas das citocinas possibilitaram compreender o processo de seletividade na expansão dos diferentes clones celulares e na elaboração de novos conceitos de "rejeição" e "tolerância". A idéia da existência de um sistema de equilíbrio entre sinais tolerogênicos e estimulatórios, que determinariam a rejeição ou aceitação do órgão transplantado, tornou-se mais clara e, conseqüentemente, a tolerância de um órgão transplantado poderia ser conseguida sem mascarar ou ocultar o antígeno. A estratégia seria forçar o hospedeiro a reconhecê-lo e responder com uma resposta imune (não fisiológica?) montada com mecanismos supressivos ou através de componentes que terminariam por bloquear a resposta imunológica (fisiológica?).

Além disso, o conhecimento dos mecanismos de "sinalização" para o núcleo celular permite especular várias possibilidades de bloqueio desses sinais utilizando agentes imunossuppressores químicos, anticorpos monoclonais e imunotoxinas.

Sem dúvida, o grande desafio para o futuro dos transplantes será a comprovação clínica que essa perspectiva otimista proporcionou com o grande avanço adquirido no conhecimento das bases moleculares da imunologia dos transplantes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARIMA, N.; KUZIEL, W.A.; GRDINA, T.A. & cols. - IL-2 induced signal transduction involves the activation of nuclear NF-KB expression. *J. Immunol.*, **149**:83-91, 1992.
2. AVERSA, G.G. & HALL, B.M. - Cell surface markers of T cell activation. *Transplant. Rev.*, **5**:9-30, 1991.
3. BAZAN, J.F. - Shared architecture of hormone binding domains in type I and II interferon receptors (Letter). *Cell*, **61**:753-754, 1990.
4. BJORKMAN, P.J.; SAPER, M.A.; SAMRAOUI, B. & cols. - Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2. *Nature*, **329**:506-512, 1987.
5. BLACKWELL, T.K. & ALT, F.W. - Molecular characterization of the lymphoid V(D)J recombination activity. *J. Biol. Chem.*, **264**:10327-10330, 1989.
6. BOURNE, H.R. & STRYER, L. - The target sets the tempo. *Nature*, **358**:541-543, 1992.
7. BRODSKY, F.M. & GUAGLIARDI, L.E. - The cell biology of antigen processing and presentation. *Annu. Rev. Immunol.*, **9**:707-744, 1991.
8. CANTRELL, D.A.; DAVIS, A.A. & CRUMPTON, M.I. - Activation of protein kinase C down-regulate and phosphorylate the T3/T-cell antigen receptor complex of human T lymphocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **82**:8158-8162, 1985.
9. CRABTREE, G.R. - Contingent genetic regulatory events in T-cell activation. *Science*, **243**:355-363, 1989.
10. DAVIS, M.M. & BJORKMAN, P.I. - T-cell receptor genes and T-cell recognition. *Nature*, **334**:395-402, 1988.
11. DAVIS, M.M. - T-cell receptor gene diversity selection. *Annu. Rev. Biochem.*, **59**:475-496, 1990.
12. DINARELLO, C.A. & MIER, J.W. - Lymphokines. *N. Engl. J. Med.*, **317**:940-945, 1987.
13. FLANAGAN, W.M.; CORTHESEY, B.; BROWN, R.J. & cols. - Nuclear association of a T-cell transcription factor blocked by FK 506 and cyclosporine. *Nature*, **352**:802-807, 1991.
14. FRASER, J.D.; STRAUSS, D. & WEISS, A. - Signal transduction events leading to T-cell lymphokine gene expression. *Immunol. Today*, **14**:357-362, 1993.
15. HALLORAN, P.F.; BROSKI, A.P.; BATIVK, T.D. & cols. - The molecular immunology of acute rejection: an overview. *Transplant. Immunol.*, **1**:3-27, 1993.
16. HONG, S.C.; CHELOUCHE, A.; LIN, R.H. & cols. - An MHC interaction site maps to the amino-terminal half of the T-cell receptor gamma chain variable domain. *Cell*, **69**:999-1009, 1992.
17. HOWARD, M. & O'GARRA, A. - Biological properties of interleukin-10. *Immunol. Today*, **13**:198-200, 1992.
18. HYNES, R.O. - Integrins: versatility, modulation and signaling in cell adhesion. *Cell*, **69**:11-25, 1992.
19. IMBODEM, J.B.; SHOBACK, D.M.; PATTISON, G. & cols. - Cholera toxin inhibits the T-cell receptor-mediated increases in inositol triphosphate and cytoplasmic free calcium. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **83**:5673-5677, 1986.
20. JAIN, J.; Mc CAFFREY, P.G.; VALGE-ARCHER, V.E. & cols. - Nuclear factor of activated T cells contains fos and jun. *Nature*, **356**:801-804, 1992.
21. LASKY, L.A. - Selectins: interpreters of cell specific carbohydrate information during inflammation. *Science*, **258**:964-969, 1992.
22. LEFKOWITZ, R.J. - G proteins: the subunit story thickens (news; comment). *Nature*, **358**:372, 1992.
23. LOETSCHER, H.; BROCKHAUS, M.; DEMBIC, Z. & cols. - Two distinct tumor necrosis factor receptors-numbers of a new cytokine receptor gene family. *Oxf. Surv. Eukaryot Genes*, **7**:119-142, 1991.
24. LOETSCHER, H.; PAN, Y.C.; LAHM, H.W. & cols. - Molecular cloning and expression the human 55 KD tumor necrosis factor receptor. *Cell*, **61**:351-359, 1990.
25. LU, Y.; GRANELLI-PIPERNO, A.; BJORNDIAHL, J.M. & cols. - CD 28-induced T cell activation. Evidence for a protein tyrosine kinase signal transduction pathway. *J. Immunol.*, **149**:24-29, 1992.
26. MALNATI, M.S.; MARTI, M.; LAVAUTE, T. & cols. - Processing pathways for presentation of cytosolic antigen to MHC class II - restricted T cells. *Nature*, **357**:702-704, 1992.
27. MOSMANN, T.R. & COFFMAN, R.L. - Th 1 and Th 2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu. Rev. Immunol.*, **7**:145-173, 1989.
28. MOSMANN, T.R. & MOORE, K.W. - The role of IL-10 in cross-regulation of TH1 and TH2 responses. *Immunol. Today*, **12**:A49-A53, 1991.
29. PARNES, J.R. - Molecular biology and function of CD4 and CD8. *Adv. Immunol.*, **44**:265-311, 1989.
30. RANLET, D.H. - The structure, function and molecular genetics of the gamma/delta T cell receptor. *Annu. Rev. Immunol.*, **7**:175-207, 1989.
31. ROBINSON, M.A. & KINDT, T.J. - Major histocompatibility complex antigens. In: Paul, W.E. (ed.). *Fundamental Immunology*. 2nd ed., New York, Raven Press, 1989, p. 489-539.

32. SCHATZ, D.G.; OETTINGER, M.A. & BALTIMORE, D. – The V (D) J recombination activating gene, RAG-1. *Cell*, **59**:1035-1048, 1989.
33. SCHORLE, H.; HOLTSCHKE, T.; HUNING, T. & cols. – Development and function of T cells in mice rendered interleukin-2 deficient by gene targeting. *Nature*, **352**:621-624, 1991.
34. SCHREIBER, R.D. – Cytokines: structure function and role in immune response. In: Schwartz, B.D. (ed.). *Immunology*. Kalamazoo, Upjohn, 1991, p.81-97.
35. SUTHANTHIRAN, M. – A novel model for antigen-dependent activation of normal human T cells. Transmembrane signaling by crosslinkage of the CD3/T-Cell receptor-alpha/beta complex with the cluster determinant 2 antigen. *J. Exp. Med.*, **171**:1965-1979, 1990.
36. TROWSDALE, I.; RAGOSSIS, I. & CAMPBELL, R.D. – Map of the human MHC class II. *Immunol. Today*, **12**:443-446, 1991.
37. UDAKA, K.; TSOMIDES, T.J. & CEISEN, H.N. – A naturally occurring peptide recognized by alloreactive CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes in association with a class I MHC protein. *Cell*, **69**:989-998, 1992.
38. ULLMAN, D.S.; NORTHROP, J.P.; VERWEIJ, C.L. & cols. – Transmission of signals from the T lymphocyte antigen receptor to the genes responsible for cell proliferation and immune function: The missing link. *Annu. Rev. Immunol.*, **8**:421-452, 1990.
39. WEISS, A. & IMBODEN, J.B. – Cell surface molecules and early events involved in human T lymphocyte activation. *Adv. Immunol.*, **41**:1-38, 1987.
40. WILLIAMS, A.N. & BARCLAY, A.N. – The immunoglobulin superfamily – domains for cell surface recognition. *Annu. Rev. Immunol.*, **6**:381-405, 1988.
41. ZINKERNAGEL, R.M. & DOHERTY, P.C. – Restriction of in vitro T cell-mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis. *Nature*, **248**:701-702, 1974.

CAPTAÇÃO DE ÓRGÃOS PARA TRANSPLANTE

José Osmar Medina Pestana

Maria Lúcia dos Santos Vaz



INTRODUÇÃO

A progressiva melhora na sobrevivência dos transplantados de órgãos tem levado a um número cada vez maior de pacientes aguardando transplante como opção para o tratamento de uma doença terminal. Dessa forma, o número de pacientes inscritos nas listas de espera para realizar um transplante de órgãos cresceu desde o início dos anos 70, fazendo com que aproximadamente um terço dos pacientes morram enquanto aguardam um órgão. O inadequado número de órgãos não é atribuído somente à falta de doadores, mas também à dificuldade de transformar potenciais doadores cadáveres em doadores reais (Quadro 30.1).

Quadro 30.1 – Fatores que limitam a doação de órgãos.

1. Falta de identificação de um potencial doador
2. Cuidados clínicos adequados com o doador
3. Exame subsidiário confirmatório de morte encefálica
4. Adequada abordagem dos familiares
5. Aceitação dos familiares
6. Contato com as equipes de transplante
7. Retirada dos órgãos
8. Distribuição dos órgãos doados

A obtenção adequada dos órgãos de cadáver se inicia com o preciso diagnóstico de morte encefálica e seu reconhecimento legal. Mollaret & Goulon foram os primeiros autores que descreveram o quadro clínico de morte encefálica, na França, em 1959. O diagnóstico de morte encefálica é determinado pelo exame clínico neurológico, a partir da demonstração da ausência dos reflexos de tronco cerebral em um paciente em coma apnéico, desde que se exclua qualquer causa reversível de coma, como intoxicação exógena, uso terapêutico de barbitúricos, alterações metabólicas e hipotermia¹.

As leis que governam a doação de órgãos de um cadáver podem ser caracterizadas basicamente por dois conceitos. O primeiro é a lei do consentimento requerido que exige o consentimento quer do próprio doador antes da morte quer pelos familiares após a morte do indivíduo. O segundo é a lei do consentimento presumido que permite que os órgãos de um indivíduo sejam retirados após a sua morte, a menos que ele tenha manifestado objeção em vida ou que seus familiares manifestem essa objeção após a sua morte. A decisão sobre o sistema a ser adotado por cada país reflete suas características sociais, culturais e religiosas e variações na lei do consentimento requerido, como a obrigatoriedade do médico ou da instituição em que o paciente em morte encefálica se encontra internado de comunicar aos familiares a possibilidade de doação, ou contactar uma equipe de captação de órgãos. No Brasil, o Conselho Federal de Medicina (Resolução CFM nº 1346/91) estabelece que a parada total e irreversível das funções encefálicas equivale à morte do indivíduo. Esse diagnóstico requer a confirmação clínica e de um exame subsidiário². Os dois exames subsidiários mais utilizados neste diagnóstico são o eletroencefalograma ou a pan-carotidoangiografia. Devem constar no prontuário os critérios utilizados no diagnóstico de morte assinado por dois médicos não pertencentes à equipe de transplante, podendo ser o médico assistente do paciente, o intensivista, o neurocirurgião ou o neurologista. A Lei nº 8.489 de 18/11/92 estabelece que a doação pode se concretizar pela manifestação favorável do indivíduo enquanto em vida ou ainda dos seus familiares após a morte. O termo de doação é também assinado por duas testemunhas.

Existe um conceito de que o número de transplantes realizados com doador cadáver é peque-

no devido à falta de doadores ou à alta taxa de recusa de doações pelos familiares. Entretanto, um estudo em 1.039 necropsias realizadas no Instituto Médico Legal em maio de 1991 mostrou a presença diária de cinco cadáveres com idade entre 15 e 45 anos com morte decorrente única e exclusivamente de traumatismo craneioencefálico, que receberam atendimento médico-hospitalar, que não apresentaram processo infeccioso associado ao quadro clínico e, portanto, foram considerados potenciais doadores. Neste mesmo estudo foram analisados também 296 notificações de possíveis doadores de órgãos. Entre as 223 famílias abordadas com relação à doação, apenas 89 (40%) negaram o consentimento para que os órgãos do seu familiar fossem retirados para utilização em transplante. Este trabalho conclui que existe um número grande de potenciais doadores e uma adequada aceitação dos familiares em relação à doação, entretanto a identificação do potencial doador e sua comunicação às equipes de transplante ocorreu em apenas 1 em cada 16 potenciais doadores (Quadro 30.2)^{3,4,6}.

Inúmeros fatores dificultam a identificação de um potencial doador e o processo de captação de órgãos. Os mais citados na literatura são a falta de cooperação por parte dos médicos em referir potenciais doadores e a recusa por parte dos familiares quanto à doação dos órgãos. Muitos médicos não desejam atuar no processo de captação de órgãos de um potencial doador e em um levantamento feito em Ohio, EUA, revelou que para cada 5 potenciais doadores apenas 1 é abordado. O desconforto com o conceito de morte encefálica, a falta de conhecimento sobre os critérios e aspectos legais da doação de órgãos, a dificuldade em considerar o seu paciente como um doador de órgãos e a relutância em abordar a família num momento de sofrimento são os principais obstáculos médicos na notificação do potencial doador. A manutenção clínica do doador durante o processo de captação exige atenção e tempo do profissional que for responsável pelo paciente. Esse fator também tem sido relatado como um empecilho para as equipes que cuidam de potenciais doadores, uma vez que esses pacientes em geral se encontram em unidades de terapia intensiva nas quais existem outros pacientes com quadros clínicos graves que exigem a atenção das equipes.

O pequeno número de transplantes realizados no Brasil também resulta do pequeno número de equipes efetivamente disponíveis na captação de órgãos. Assim, a organização de uma equipe de captação treinada e disponível 24 horas por dia durante todos os dias da semana fez com que o número de doadores de órgãos obtidos no Hospital São Paulo superasse sua capacidade de utilização, permitindo que 33% dos rins,

Quadro 30.2 – Abordagem dos familiares.

1. A família deve ter conhecimento do diagnóstico de morte encefálica
2. Explicar que apesar da morte encefálica alguns órgãos permanecem funcionando por meio de aparelhos ou medicações por algumas horas, possibilitando sua utilização para transplante
3. Falar claro, compassadamente e repetir sempre as mesmas frases para não gerar dúvidas
4. Não utilizar termos como fio de esperança, milagre, morte real ou quando ele morrer, mas sempre os termos morte ou morte encefálica
5. A família tem o direito de negar a doação qualquer que seja o argumento utilizado

47% dos corações, 87% dos fígados e 36% dos pulmões obtidos fossem utilizados por outras equipes de transplante. A divulgação da presença dessa equipe e a orientação fornecida pela mesma em outros serviços de saúde determinaram que, das 296 notificações recebidas num período de dois anos, 210 fossem provenientes de outros hospitais, inclusive de outros estados⁶.

CUIDADOS COM O DOADOR

Após a morte encefálica ocorre uma série de alterações patológicas em vários órgãos e sistemas, fazendo com que seja necessário um cuidado intensivo com o potencial doador para que os órgãos obtidos apresentem boa viabilidade. A descontinuidade das funções neurológicas leva à quebra de todos os mecanismos regulatórios centrais. A parada da respiração espontânea, a perda da regulação circulatória com conseqüente hipotensão e bradicardia, a hipotermia, assim como o *Diabetes insipidus* com desregulação da homeostase da água e eletrólitos são inevitáveis.

A hipotensão ocorre como resultado da perda do tônus vascular simpático, tanto arterial quanto venoso, da depleção de volume secundário ao *Diabetes insipidus*, do uso prévio de diuréticos e da restrição de fluidos no manuseio primário da lesão cerebral. A deterioração da função cardíaca que acompanha a morte encefálica também contribui para a hipotensão. O tratamento primário desta hipotensão consiste na administração de fluidos para repor as perdas de volume, sem que a pressão venosa central exceda 8 a 10mmHg. Em decorrência da hipernatremia, o Ringer-lactato, pela sua baixa concentração de sódio, é o expansor de volume de eleição para a reposição hídrica nesses pacientes. O fluido utilizado para a manutenção deve conter glicose a fim de garantir a preservação das reservas intra-hepáticas deste açúcar. Catecolaminas são usadas como coadjuvantes no tratamento da instabilidade hemodinâmica, mas devem ser retiradas ou ter suas doses diminuídas assim que se restabelecer a pressão

arterial. A dopamina é a droga inotrópica preferida por não diminuir o fluxo sanguíneo renal e mesentérico e sua dose deve ser menor do que 10mcg/kg de peso por minuto. Se for necessário suporte inotrópico adicional, a dobutamina pode ser utilizada.

Freqüentemente é necessária a reposição de potássio e magnésio nesses pacientes. A presença de hipofosfatemia intensa leva à disfunção cardíaca, determinando necessidade de sua reposição endovenosa. Quando a concentração de cálcio está baixa, sua reposição é benéfica por melhorar a performance miocárdica, aumentar a pressão arterial e diminuir a utilização de catecolaminas. Hiperglicemias graves devem ser tratadas com insulino terapia para minimizar a perda de volume associada à diurese osmótica.

A maioria dos doadores requer tratamento para que se consiga manter a temperatura acima de 35°C. A hipotermia, se não tratada, pode acarretar arritmias, diminuição da contratilidade miocárdica, alterações eletrocardiográficas, diminuição da filtração glomerular, alterações hematológicas, alterações gasométricas e pancreatite. Seu tratamento pode ser desde o simples uso de cobertores térmicos até a administração de fluidos endovenosos e oxigenação aquecidos. Os resultados obtidos com a reposição hormonal ainda são controversos e alguns autores não confirmam os achados de que haja alteração de hormônios tireoidianos suficiente para provocar alterações hemodinâmicas.

Quadro 30.3 – Cuidados mínimos com o potencial doador de órgãos.

1. Confirmação do diagnóstico de morte encefálica (EEG, carotidoangiografia ou outro)
2. Suporte ventilatório
3. Hidratação vigorosa com solução salina hipotônica para reposição das perdas de volume
4. Se necessário utilizar catecolaminas (dopamina)
5. Aporte calórico com reposição através de glicose
6. Reposição de potássio
7. Controle da hipotermia

Associado ao processo de manutenção é necessário que se faça uma série de exames subsidiários para que se processa à seleção de um potencial doador. Poucas são as situações que determinam a contra-indicação absoluta da captação de todos os órgãos de um potencial doador. São eles a positividade para o vírus da hepatite, a presença de anticorpos contra o vírus da imunodeficiência adquirida, a presença de infecções virais de evolução lenta, história de uso de drogas endovenosas, presença de neoplasia, exceto quando primária do sistema nervoso central e de septicemia bacteriana. A idade, a presença de *Diabetes mellitus* e hipertensão arterial são contra-indicações relativas para a doação dos órgãos.

Quadro 30.4 – Protocolo de exames subsidiários utilizados para seleção de um doador dos diversos órgãos.

	Rins	Coração	Pulmão	Fígado	Pâncreas
Tipagem ABO	+	+	+	+	+
Hemograma	+	+	+	+	+
Creatina	+	+	+	+	+
Sódio/potássio	+	+	+	+	+
Urina tipo I	+	-	-	-	-
Transaminases	+	+	+	+	+
Bilirrubinas	-	-	-	+	-
Fosfatase alcalina	-	-	-	+	-
Gama-GT*	-	-	-	+	-
AP/TTPA ¹	-	-	-	+	-
Glicemia	+	+	+	+	+
Gasometria arterial	+	+	+	+	+
Raios X de tórax	+	+	+	+	+
Eletrocardiograma	+	+	+	+	+
Hepatite B e C ²	+	+	+	+	+
Anti-HIV ²	+	+	+	+	+
CMV/Chagas/Lues ²	+	+	+	+	+

*Gama-GT = gama-glutamyltranspeptidase; ¹AP = atividade de protrombina; TTPA = tempo de tromboplastina parcial ativado; ²sorologias para hepatite B e C, vírus da imunodeficiência adquirida, citomegalovírus, doença de Chagas e lues; também realizadas em doadores de córneas, osso e pele.

Assim, os doadores renais podem ter idade entre 1 e 70 anos e não devem ter história pregressa relevante de hipertensão arterial, *Diabetes mellitus* e doença renal. Preferencialmente, devem apresentar pressão arterial adequada e boa perfusão periférica, débito urinário acima de 0,5mL/kg/h e função renal normal. No caso da utilização do coração, a idade do doador deve ser inferior a 50 anos, o mesmo não deve ter apresentado assistolia ou uso de suporte inotrópico prolongados, nem apresentar doença cardíaca prévia ou alteração eletrocardiográfica. Além disso, é necessário que haja ao redor de 80% de compatibilidade de peso, altura e circunferência torácica entre o doador e o receptor. O uso do ecocardiograma é recomendado sempre que o doador apresentar, durante a evolução, algum episódio de parada cardíaca, hipotensão prolongada, trauma torácico, ruído cardíaco de significado duvidoso ou requerer a administração de mais de 10µg/kg/min de dopamina para manter estabilidade hemodinâmica. A coronarioangiografia está indicada para avaliar doadores acima da idade-limite ou com história clínica que possa sugerir a possibilidade de doença coronariana prévia.

Apenas 10 a 25% dos doadores cardíacos satisfazem os critérios para doação dos pulmões. Para sua utilização, o potencial doador deve ter idade inferior a 50 anos, não deve apresentar trauma ou infecção pulmonar, história de doença pulmonar obstrutiva crônica, história de tabagismo e apresentar avaliação gasométrica normal. É importante que haja compatibilidade entre o ta-

manho da caixa torácica do doador e do receptor. Preferencialmente esses pacientes devem estar em ventilação assistida a menos de 24 horas, com fração inspirada de oxigênio menor que 30%. A broncoscopia está indicada quando há dúvida sobre a presença de processo aspirativo ou para a obtenção de material para bacterioscopia e cultura.

A idade máxima do doador aceita para a utilização do fígado é de 55 anos. Fatores que contra-indicam o uso do órgão são história pregressa de alcoolismo, abuso de drogas, trauma hepático, alterações importantes nos testes de função hepática e incompatibilidade nas dimensões do órgão entre o doador e o receptor. Doadores com história de doença hepática crônica e hepatite viral são automaticamente excluídos. A maior contra-indicação à utilização do pâncreas é a presença de *Diabetes mellitus*. Os doadores devem ter idade inferior a 60 anos, apresentar amilase plasmática normal e não apresentar história familiar de *Diabetes mellitus*. Como conceito geral, todo indivíduo menor de 60 anos que possa ser doador renal também pode ter seu pâncreas utilizado para transplante.

Com relação à córnea, não há restrição de idade e a única observância é a inexistência de cirurgia intra-ocular ou patologia ocular prévia^{1, 5, 6}.

A lei que possibilita a doação dos órgãos de um cadáver no Brasil é adequada aos nossos conceitos éticos, morais e religiosos. O Conselho Federal de Medicina reconhece a morte encefálica como morte e ainda estabelece critérios definidos para este diagnóstico. O índice de aceitação à doação pelos familiares brasileiros é próximo da-

quele obtido em países com programas de transplante melhor estabelecidos. A Previdência Social regulamentou o pagamento dos transplantes de órgãos, embora os honorários referentes ao transplante renal ainda não satisfaçam totalmente as expectativas, este procedimento é o mais bem pago pela Previdência Social, sendo ainda superior à maioria dos convênios de saúde. Mesmo considerando que o processo do transplante renal com doador cadáver, que começa com a identificação do doador e vai até o seguimento ambulatorial, seja extremamente trabalhoso por transplante, pelas razões aqui enumeradas ele deve ser intensamente buscado pelo nefrologista.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BODENHAM, A. & PARK, G.R. – Care of the multiple organ donor. *Intensive Care Med.*, **15**:340-348, 1989.
2. CFM – CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA – Resolução CFM Nº 1346/91. Regulamentação do diagnóstico de morte encefálica. *J. CFM*, set/out: 8, 1991.
3. PESTANA, J.O.M.; VAZ, M.L.S.; DELMONTE, C.A.; CAVECHIA, S.R.; PACHECO, M.; PIVETA, V.M.; BATISTA, J.C.; RAMOS, O.L. & AJZEN, H. – Estimativa do número de potenciais doadores de órgãos na cidade de São Paulo. *AMB. Rev. Ass. Med. Bras.*, **38**:97-100, 1992.
4. PESTANA, J.O.M.; VAZ, M.L.S.; DELMONTE, C.A.; PIVETA, V.M.; RAMOS, O.L. & AJZEN, H. – Organ donation in Brazil. (Letter). *Lancet*, **341**:118, 1993.
5. SOIFER, B.E. & GELB, A.W. – The multiple organ donor: identification and management. *Ann. Intern. Med.*, **110**:814-823, 1989.
6. VAZ, M.L.S. – Estudo da necessidade de transplante de órgãos no Brasil e a disponibilidade de doadores. Tese apresentada à Escola Paulista de Medicina para obtenção do Título de Mestre em Medicina, São Paulo, 1993.

31

PERSPECTIVAS DO TRANSPLANTE RENAL NA DÉCADA DE 90

Valter Duro Garcia
João Carlos Goldani
Antonio Eduardo Bittar
Elizete Keitel



*O transplante de órgãos progrediu do impossível ao lugar comum. Este progresso iniciou com um objetivo claro e aparentemente simples: encontrar um meio de substituir um órgão destruído.
Joseph E. Murray (Prêmio Nobel de Medicina em 1990)*

INTRODUÇÃO

Em quatro décadas o transplante de rim e mais recentemente o de outros órgãos e tecidos tornou-se a melhor opção terapêutica para pacientes com doença terminal destes sistemas.

Em sua fase inicial, ao final do primeiro ano a sobrevida do enxerto renal era inferior a 50% e quase metade dos pacientes morriam de infecção.

Atualmente, a sobrevida do rim já ultrapassou 90% com doador vivo e 80% com doador cadáver, com uma mortalidade menor do que 5%. Porém persistem obstáculos importantes a serem superados, como o número insuficiente de doadores, a perda progressiva da função do enxerto com o tempo e as complicações com o uso prolongado de imunossuppressores.

Entre as perspectivas do transplante renal para esta década estão o aumento do número de doadores, a busca de alternativas de doadores, como o xenotransplante, a utilização de novas drogas imunossupressoras, a tentativa de controle da rejeição crônica e a indução de tolerância²¹.

AUMENTO NO NÚMERO DE DOADORES CADÁVERES

Nos países desenvolvidos, a falta de doadores permanece como o principal obstáculo à expansão do transplante renal. O número de transplantes necessários para atender a demanda é avaliado em 50 a 60 por milhão de população por ano (pmp), enquanto o número de doadores cadáveres em potencial não é conhecido. Estimativas iniciais em torno de 100 doadores pmp^{10, 72} não se confirmaram. Estudos recentes sugerem que este número estaria entre 35 e 55 pmp^{18, 44, 53}. A taxa de remoção varia de 10 a 20 doadores pmp¹³, ocorrendo recusa de doação em 18 a 46% dos casos e falta de condições clínicas do doador em potencial em 17 a 40% dos casos^{15, 18, 26, 42, 43}.

Nestes países o número de doadores de órgãos em potencial vem decrescendo nos últimos anos, devido a: redução do número de acidentes de trânsito e de mortes nestes acidentes; melhor cuidado neurocirúrgico de politraumatizados; detecção precoce de aneurismas cerebrais; e aumento na taxa de exclusão de doadores através de testes como anti-HIV e anti-HCV¹⁸.

Entre as medidas preconizadas para aumentar o número de doadores cadáveres estão:

- a) Utilização da lei do consentimento presumido, para sobrepor-se à recusa da família à doação. Esta lei, empregada com sucesso em alguns países como a Austrália e a Bélgica, tem como pré-requisitos básicos a ampla informação da população e a facilidade de negar a doação. A conferência de consenso do "National Kidney Foundation" concluiu que é prematuro recomendar a aprovação desta lei nos Estados Unidos; no momento seria inaceitável para médicos e população e poderia ter um impacto negativo na procura de órgãos⁶².
- b) Liberalização dos critérios de aceitação de doadores cadáveres utilizando doadores com idade inferior a 4 ou superior a 60 anos, diabéticos, hipertensos, com anormalidades anatômicas renais, utilizando altas doses de vasopressores ou com infecção do SNC^{65, 67}.
- c) Uso de doadores sem batimentos cardíacos, como já ocorre em 21% dos transplantes renais com doador cadáver em Maastricht⁶⁸.
- d) Incentivo financeiro para familiares dos doadores como pagamento direto, reduções nas taxas governamentais, pagamento das despesas do funeral têm sido sugeridos nos Estados Unidos. Este assunto permanece altamente controverso e há o receio de que o pagamento possa resultar na perda dos valores altruísticos da doação⁶⁸.
- e) Aprimoramento na educação profissional e pública sobre a importância da doação. Esta medida é considerada como uma das mais importantes e poderá possibilitar um maior número de comunicações de morte cerebral e de permissão para remoção de órgãos.

Nos países em desenvolvimento, como em praticamente toda a América Latina, a situação é muito diferente. Enquanto o número de doadores cadáveres em potencial, 36,5pmp em estudo realizado no RS²¹, parece ser semelhante aos dos países desenvolvidos, o número de doadores na América Latina em 1990 foi inferior a 2pmp. Foram realizados naquele ano 5,3 transplantes renais pmp, sendo 42% (2,2pmp) com doador cadáver²³. Portanto, não há falta de doadores cadáveres, mas barreiras econômicas, populacionais, médicas e principalmente organizacionais.

As perspectivas do transplante renal na América Latina, nesta década, são principalmente o aumento do número dos transplantes com doador cadáver, através da formação de equipes locais e regionais de procura de órgãos e de equipes para a remoção e implante, permanentemente disponíveis, acompanhada da motivação das equipes de saúde e da população e de uma política governamental nesta área. E também incen-

tivar o uso de doador vivo relacionado, desencorajar energeticamente a utilização de doadores vivos não relacionados e combater qualquer forma ou possibilidade de comércio de órgãos. Com estas medidas se poderia alcançar, no final da década, em torno de 20 transplantes pmp na maioria dos países latinos, sendo 70% com doador cadáver e 30% com doador vivo relacionado. No RS apenas com medidas organizacionais, o número de transplantes renais com doador cadáver cresceu de 4,7pmp em 1987 para 16pmp em 1993 (dados da Coordenadoria de Transplantes do RS).

NOVAS DROGAS IMUNOSSUPRESSORAS

Desde que corticosteróides mostraram ter atividade imunossupressora, apenas quatro drogas têm sido usadas rotineiramente em transplante renal: esteróides, azatioprina, ciclosporina e anticorpos anticélula T. Entretanto, novas drogas com potente efeito imunossupressor estão em desenvolvimento, apresentando perspectivas promissoras para a próxima década. Algumas como o FK506 e o micofenolato de mofetil estão em fase final de testes clínicos e outras como o brequinar e a rapamicina ainda não foram testadas em humanos. Evidentemente não há esperança de que algumas destas drogas seja a ideal, e certamente todas apresentam efeitos colaterais. Estratégias futuras apontam para o sinergismo entre as diversas drogas, permitindo a sua combinação em baixas doses, potencializando seus efeitos imunossupressores e evitando os tóxicos. É difícil prever o lugar de cada nova droga, pois as informações ainda são insuficientes. Para o final da década, pode-se imaginar que baixas doses de ciclosporina ou de FK506 serão a terapêutica de base à qual outras drogas serão associadas. O icofenolato de mofetil poderá substituir a azatioprina. O sinergismo da rapamicina com a ciclosporina permitirá diminuir a nefrotoxicidade crônica desta. A 15-deoxispergualina deverá ser usada como indutor no pós-transplante imediato. Os anticorpos monoclonais farão parte da terapêutica profilática e do tratamento da rejeição aguda. O uso destas novas drogas provavelmente viabilizará um esquema terapêutico sem azatioprina, com baixa dose ou nenhum corticóide, mínima nefrotoxicidade, mas proporcionando menor incidência de rejeição aguda e crônica e melhor sobrevida do enxerto com menos efeitos colaterais da imunossupressão.

FK506

É um antibiótico isolado do fungo *Streptomyces tsukubaensis* com estrutura química diferente da ciclosporina, mas com mecanismo de ação seme-

lhante. Suprime a produção de células T citotóxicas, a síntese de interleucina-2 e 3, de gama-interferon e a expressão de receptores IL-2 na cultura mista de linfócitos²⁷⁻³¹. Estudos com animais demonstraram ser efetivo para evitar rejeição em transplantes de diferentes tipos de órgãos, assim como tratar rejeição²¹. Em estudos clínicos o FK506 mostrou ser altamente eficaz na prevenção e tratamento da rejeição aguda e crônica do transplante hepático. No transplante renal, os resultados obtidos com FK506 foram semelhantes aos com ciclosporina, mesmo no retransplante²². A droga tem-se mostrado efetiva no tratamento da rejeição aguda do transplante renal, mas os resultados na rejeição crônica foram desapontadores. Seus principais efeitos colaterais são: nefrotoxicidade, alteração no metabolismo da glicose, neurotoxicidade e aumento da incidência de infecções e de tumores malignos. Parece haver menor incidência de hipertensão e de alteração no metabolismo dos lipídeos em relação à ciclosporina. Por permitir o uso de doses menores de esteróides, abre nova perspectiva nos transplantes pediátricos^{21, 31}.

Mizoribina

É um antibiótico isolado do *Eupenicillium brefeldianum*, que inibe uma enzima necessária ao metabolismo das purinas, bloqueando a síntese de RNA e DNA nos linfócitos, e desta forma afetando a resposta imunológica celular e humoral²³. Possui mecanismo imunossupressor e potência semelhante à azatioprina, mas com menor grau de hepato e mielotoxicidades²¹. Vem sendo estudado no Japão há 12 anos, mostrando ser efetivo na profilaxia da rejeição⁵². No transplante renal sua introdução no lugar da azatioprina, em associação com ciclosporina e esteróides, mostrou semelhante sobrevida do paciente e do enxerto, com menor incidência de infecções sistêmicas graves e mielotoxicidade¹⁵. Pode também prevenir rejeição crônica devido ao efeito inibidor sobre a resposta de células B³³. O principal parafefeito é a angioneurose das artérias da submucosa do intestino, levando a erosões múltiplas da mucosa intestinal²¹. Mizoribina parece aumentar o efeito imunossupressor de baixa dose de ciclosporina sem complicações graves³⁷, podendo ser usado como alternativa para evitar a toxicidade da azatioprina.

Micofenolato de mofetil (RS-61443)

O micofenolato de mofetil (MM) é uma pró-droga do ácido micofenólico desenvolvida para aumentar a bioviabilidade e a concentração plasmática desta droga cujo efeito inibidor da resposta dos linfócitos humanos à estimulação mitogênica e

em cultura mista de linfócitos foi descoberto em 1982². O ácido micofenólico inibe a síntese de guanosina monofosfato nas células T e B, evitando a proliferação de linfócitos T e B, bloqueando a formação de anticorpos e diminuindo a proliferação de células T citotóxicas⁶⁶. A droga tem provado ser efetiva na profilaxia de rejeição aguda de transplante renal bem como em reverter rejeição aguda córtico-resistente, mesmo em pacientes que não responderam ao OKT3. O MM é potencialmente capaz de prevenir rejeição crônica². Não há evidência de nefrotoxicidade ou supressão de medula óssea. Os principais parafefeitos são do trato gastrointestinal (náuseas, vômitos, gastrite)⁶⁶. A ausência de efeitos colaterais importantes, incluindo o baixo risco de desenvolvimento de linfomas², a perspectiva de evitar rejeição crônica e principalmente a capacidade de tratar episódios de rejeição aguda devem apressar o início do uso clínico do micofenolato de mofetil.

Brequinar sódico

O brequinar sódico (BQR) foi testado inicialmente como antineoplásico, que atua inibindo a atividade de uma enzima mitocondrial, determinando diminuição da síntese de pirimidina, e redução da quantidade de nucleotídeos disponíveis para a replicação celular¹⁴. Experimentos em ratos demonstraram grande eficácia na prevenção da rejeição¹⁴ e também no tratamento da rejeição aguda⁵². O BQR apresenta uma interação sinérgica com ciclosporina e rapamicina, isoladas e associadas, que é provavelmente mais do que um simples reflexo do efeito antiproliferativo³². Estudos em animais maiores estão desenvolvidos para avaliar a eficácia e a segurança da droga antes de seu uso em humanos⁵².

SK&F 105685

É uma azaspirana com atividade imunossupressora em modelos animais de doença auto-imune. O mecanismo de ação parece ser a indução de células supressoras naturais ou não específicas, o que acontece na ausência da mielotoxicidade⁷. As células supressoras têm características semelhantes às induzidas por irradiação linfóide total, tornando-o um seu equivalente farmacológico.⁷ Encontra-se em fase inicial de desenvolvimento.

Rapamicina

É um antibiótico produzido pelo *Streptomyces hygroscopicus*². Apesar de uma semelhança estrutural com o FK506, a droga não tem efeito na produção de IL-2 e pouca ação na produção de células T citotóxicas^{21, 31}. Rapamicina inibe tanto a resposta do linfócito às citocinas IL-1, IL-2, IL-4 e IL-6,

quanto a proliferação de células T¹². Tem sido demonstrado um efeito supressor na ativação de células B. Rapamicina possui ação imunossupressora sinérgica com a ciclosporina e antagonista com o FK506, provavelmente por ligarem-se à mesma imunofilina, a proteína de ligação FK²¹. Rapamicina não bloqueia a capacidade de geração de células T supressoras em pacientes tratados com ciclosporina¹⁹. Entre os novos imunossupressores atualmente em estudos experimentais, a rapamicina é o mais potente para prevenir a rejeição do enxerto, tendo prolongado significativamente a sobrevida de transplantes de coração, rins, pâncreas e outros órgãos em ani-mais¹². É capaz de reverter rejeição aguda e potencialmente prevenir rejeição crônica⁵². Rapamicina pode ser efetiva em inibir a vasculopatia proliferativa associada a agressões imunológicas e aterosclerose³¹. Os efeitos colaterais em humanos ainda são desconhecidos, pois os estudos clínicos somente agora estão começando. Em ratos observou-se fibrose cardíaca, e hiperglicemia, em cachorros, ulcerações gastrintestinais e vasculite²¹. O potencial para o uso clínico de rapamicina é grande devido ao sinergismo demonstrado entre ela e outros imunossupressores, como a ciclosporina, mas será necessário aumentar a absorção oral e a bioviabilidade da droga.

15-Deoxispergualina

A 15-deoxispergualina (DSG) é um composto obtido sinteticamente pela desidroxilação da espergualina, que é um produto natural sintetizado pelo *Bacillus lactosporus*⁵¹. O mecanismo de ação imunossupressora não está esclarecido. *In vitro* ela suprime a função de macrófagos e monócitos, bloqueia a produção de IL-1 e IL-2, diminui a proliferação de linfócitos T citotóxicos, induz a ausência de resposta imunológica e inibe a produção de anticorpos²¹. A droga tem-se mostrado efetiva tanto em suprimir quanto em tratar rejeição de órgãos e tecidos em animais⁵². A DSG tem sido usado clinicamente para tratar rejeição acelerada, aguda e crônica de transplante renal¹, com excelentes resultados na rejeição córtico-resistente, comparáveis com os encontrados com OKT3^{1, 54}. É eficaz quando usada na prevenção de rejeição em transplante renal em associação com outras drogas, principalmente com ciclosporina, com a qual possui um efeito sinérgico, propiciando menor incidência de paraefeitos³⁹. A droga tem sido usada com sucesso associada a plasmaferese e imunoabsorção em transplante renal com incompatibilidade ABO e em receptores hipersensibilizados²¹. Os efeitos colaterais da DSG estão relacionados ao pico do nível sérico, e incluem linfocitopenia, trombocitopenia, dormência facial, anorexia e hipotensão⁵². Como a DSG

não tem efeito quando administrada por via oral e a mielotoxicidade desenvolve-se proporcionalmente ao tempo de uso, seu uso clínico deverá ser limitado ao período pós-transplante imediato e em pacientes de alto risco (retransplante, hipersensibilizados etc.) ou no tratamento de crise de rejeição, especialmente as córtico-resistentes³⁹ e possivelmente em um subgrupo de rejeições resistentes ao OKT3 ou ALG/ATG⁵¹.

Novos anticorpos monoclonais

OKT3 foi o primeiro anticorpo monoclonal usado para tratamento em humanos. É um poderoso agente imunossupressor, mas com importantes efeitos colaterais⁵⁶, o que tem estimulado a pesquisa de novos monoclonais que não apresentem tais paraefeitos. Diversos anticorpos monoclonais estão sendo testados clinicamente¹⁰. Os anticorpos monoclonais anti-CD3/TCR que incluem o WT32, RIV9, T10B9.1A-31 A, CLB-T3/4.A, BMA 031, atualmente disponíveis, são todos potentes agentes imunossupressores com eficácia comparável aos anticorpos antilinfócitos policlonais. Um possível efeito imunorregulador do BMA 031 não está comprovado¹⁰. Estudos *in vitro* sugerem que imunização para BMA 031 não interfere na ligação de OKT3 com a molécula de CD3, o que permitiria uma terapia seqüencial⁵⁶. Anticorpo monoclonal anti-CD4 tem sido usado experimentalmente em pacientes de transplante renal, e não apresentou a reação à primeira dose que ocorre com o OKT3²¹. Uma nova perspectiva no uso dos monoclonais tem sido o desenvolvimento de agentes contra receptores de IL-2. O anti-Tac é um anticorpo monoclonal Ig2a que bloqueia a ligação de IL-2 aos seus receptores evitando a proliferação de células T⁵⁶. Outros anticorpos monoclonais como o 33B3.1 que reage com receptores de IL-2, e o Leu2a que reage com moléculas CDB estão ainda em fase inicial de investigação clínica⁵⁶. Técnicas de humanização destes anticorpos monoclonais têm sido desenvolvidas, o que os tornaria não-imunogênicos. Estudos clínicos até o momento não mostraram superioridade destes novos agentes em relação tanto ao OKT3 quando aos policlonais.

REJEIÇÃO CRÔNICA

Nos últimos anos tem se obtida maior sobrevida do paciente e do enxerto no primeiro ano pós-transplante graças à melhora na profilaxia e tratamento da rejeição aguda. No entanto, a sobrevida a longo prazo não tem se modificado, devido a vários fatores como: infecções, doença cardiovascular, hepatopatia, neoplasias e principalmente rejeição crônica.

A prevalência de rejeição crônica (RC) varia de 10 a 25% em diferentes séries^{34, 36}. É a causa mais comum de perda do enxerto no período tardio, sendo responsável por 30 a 47% das perdas^{17, 41, 78}. Manifesta-se clinicamente por hipertensão, proteinúria e perda progressiva da função renal. Histologicamente, caracteriza-se por oclusão arterial por fibrose da íntima, fibrose intersticial, atrofia tubular e glomeruloesclerose. A patogênese é multifatorial, podendo ser medida por mecanismos imunes e não-imunes. Imunologicamente, o evento inicial parece ser a lesão das células endoteliais e células musculares lisas mediais causada por plaquetas, linfócitos, macrófagos ou anticorpos. Reações inflamatórias secundárias a dano imune, associadas com hipercolesterolemia, hipertensão e outros fatores de risco, para doença vascular no enxerto, também são importantes na gênese da RC^{28, 57}. A etiologia imunológica é sugerida pela correlação entre os resultados a longo prazo e o grau de incompatibilidade HLA¹³. Os fatores preditivos para o desenvolvimento de RC mais relevantes são: perda de enxerto prévio por rejeição crônica, episódios graves de rejeição aguda, achado de hemorragia intersticial na biópsia²⁸, episódios de infecção³, especialmente por citomegalovírus em período precoce que parece aumentar a incidência de aterosclerose, contribuindo para o desenvolvimento de RC^{61, 74}. A RC parece ser mais comum em hipertensos e tabagistas⁵⁷.

Os protocolos imunossupressores atuais têm pouco impacto na incidência de RC. Alguns estudos sugerem que a ciclosporina pode ser benéfica nos pacientes que desenvolvem RC quando em uso de azatioprina e prednisona, embora a maioria dos pacientes que desenvolvem RC usem ciclosporina⁵⁷. Recentemente, Isoniemi^{29, 30} mostrou que a terapêutica tríplice (azatioprina, ciclosporina e prednisona) foi mais eficaz que qualquer regime duplo na prevenção de alterações histológicas crônicas no enxerto renal. Acredita-se que a prevenção e o tratamento dos episódios de rejeição aguda sejam importantes na prevenção da RC²⁸. Muitos tratamentos têm sido estudados: uso de dieta pobre em proteínas, plasmafereze, análogos da prostaciclina, antagonistas do tromboxano, ácidos graxos poliinsaturados-omega 3, inibidores da ciclooxigenase e antiplaquetários, agentes redutores de lipídeos, estrógenos, derivados da heparina, angiopeptina-análogo da somatostatina, anti-hipertensivos inibidores da enzima de conversão, e novos imunossupressores (ácido micofenólico, rapamicina e deoxispergualina). Embora estudos controlados sejam necessários, alguns dados sugerem que os agentes que restauram o equilíbrio do sistema tromboxano-prostaciclina possam ter um potencial terapêutico na RC^{71, 73}. A angiopeptina, ainda em estudos

experimentais, com sua capacidade de inibir a proliferação fibrointimal parece promissora. Agentes que diminuem a taxa de lipídeos⁵⁷ e os que atuam na hemodinâmica glomerular¹⁶ merecem maiores estudos. Dos novos imunossupressores, a mizoribina³⁷ e a rapamicina¹² parecem apresentar um provável benefício na prevenção da RC, assim como o micofenolato de mofetil, que poderia diminuir o risco da arteriopatia proliferativa associada com a RC².

O controle da rejeição crônica persistirá como desafio nos próximos anos, exigindo estudos para conhecer seus mecanismos e conseguir sua prevenção e tratamento.

XENOTRANSPLANTE

Há crescente interesse na possibilidade de utilização de órgãos ou tecidos provenientes de outras espécies para transplante, com o objetivo de aumentar a disponibilidade de doadores. Os órgãos que do ponto de vista biológico melhor se adaptam para o transplante em humanos são de espécies proximamente relacionadas, chamadas "concordantes". Transplantes renais realizados na década de 60 utilizando primatas superiores como doadores funcionaram por até seis meses⁶⁰. Porém, devido ao risco de transmissão de viroses letais, à disponibilidade limitada de primatas e, principalmente, às restrições éticas, o xenotransplante clínico utilizando primatas não-humanos como doadores tem sido abandonado pela maioria dos investigadores^{6, 59, 68}.

O transplante entre espécies filogeneticamente distantes, consideradas como "discordantes", como o transplante de porcos para humanos, parece ser a melhor opção sob os aspectos logístico e ético, devido ao tamanho aceitável, à disponibilidade ilimitada através da criação com esta finalidade e ao potencial para manipulação genética^{6, 59}. A grande barreira ao transplante entre espécies discordantes é a ocorrência de rejeição hiperaguda (RHA), a qual até recentemente tornava este tipo de transplante absolutamente contra-indicado. Entretanto, transplantes bem-sucedidos em receptores com anticorpos contra antígenos ABO ou contra antígenos do sistema HLA⁵⁵ e a aparente prevenção de RHA em alguns casos de transplante cardíaco de porco em primatas⁶⁰ têm encorajado esforços para vencer este obstáculo imunológico do xenotransplante. Se o problema de RHA for resolvido, a resposta imune celular que parece ser menos agressiva neste tipo de transplante que no alógeno poderia ser manejada mais facilmente.

A RHA é mediada pela sua ação de anticorpos naturais pré-formados, de classe IgM do receptor, que desencadeia a cascata do complemento atra-

vés da via clássica, tendo como resultado a ativação das células endoteliais do órgão do doador ocasionando sua trombose^{6, 59}. As estratégias a serem utilizadas para evitar a RHA baseiam-se na remoção ou inibição da síntese dos anticorpos naturais, na inibição do complemento ou ainda no bloqueio das seqüências da ativação das células endoteliais.

A remoção da circulação dos anticorpos naturais xenorreativos através da plasmáfereze, da imunoabsorção com anticorpos inespecíficos ou específicos, ou do bloqueio da ligação dos anticorpos por infusão de fragmentos F(ab)₂ de anticorpos naturais tem sido a abordagem mais utilizada. Investigações mais recentes têm sido direcionadas para a depleção de anticorpos naturais utilizando ligantes específicos, como as tentativas de identificar as seqüências de carboidratos que poderiam ser empregadas para a absorção destes anticorpos, visto que eles reagem predominantemente com uma tríade de glicoproteínas conhecidas como gp115/135, que são expressas nas superfícies das células endoteliais do doador^{59, 60}.

O bloqueio da síntese de anticorpos naturais através da depleção de células B utilizando drogas como a 15-deoxipergualina e o FK506 é outra abordagem promissora que poderá ser utilizada como medida adicional⁵.

A inibição da cascata do complemento poderá ser obtida através do emprego de inibidores que atuam em diversos locais como o fator veneno de cobra²⁵ ou o CRI³⁵ que inibe ao nível de C3 ou, então, desenvolvendo animais transgênicos através da inserção de proteínas inibidoras do complemento humano como o DAF ("decay accelerating factor") nas membranas das células endoteliais do órgão xenogênico, protegendo estas células dos efeitos citotóxicos do complemento humano¹⁶.

Há também algumas estratégias terapêuticas procurando bloquear as seqüências da ativação das células endoteliais através do uso de anticorpos anticitocinas ou de antagonistas dos receptores solúveis de citocinas, ou através de abordagens moleculares para inibir certas vias essenciais à geração de procoagulação.

O enfoque mais feliz nos xenotransplantes discordantes deverá resultar de uma combinação destas abordagens terapêuticas nos próximos anos.

INDUÇÃO DE TOLERÂNCIA

A tolerância é um estado de não responsividade específica do sistema imune do receptor aos antígenos do doador, com manutenção de resposta imune normal aos outros antígenos, pode ser completa quando se produz na ausência total de

drogas ou parcial quando obtida com um tratamento imunossupressor mínimo, ou mesmo utilizando o tratamento imunossupressor basal habitual.

Os mecanismos postulados para a obtenção de tolerância são a deleção clonal, a anergia clonal e a supressão ativa^{20, 76}.

Desde os experimentos originais de Billingham, Brent e Medawar¹¹ induzindo tolerância a enxerto de pele em camundongos, tratando-os no período neonatal com células linfóides do futuro doador, a obtenção de não responsividade específica permanece como um dos maiores objetivos a serem alcançados no transplante nesta década.

Todas as formas de imunossupressão transitória inespecífica têm sido utilizadas nos modelos experimentais de indução de tolerância¹⁷:

— irradiação, na forma de irradiação corporal total letal (ICT) com reconstituição da medula óssea, ou de irradiação linfóide total (ILT);

— imunossupressão biológica, através de soros antilinfocíticos policlonais e de anticorpos monoclonais. Os mais promissores são os anticorpos monoclonais anti-CD4 e anti-receptores de linfocinas;

— imunossupressão química, têm sido utilizados ciclosporina, FK-506, 15-deoxipergualina e rapamicina;

— administração de aloantígenos como sangue, esplenócitos e células da medula óssea.

O uso combinado destes agentes imunomoduladores são os caminhos possíveis que podem levar a progressos na indução de tolerância nesta década.

Embora existam inúmeros modelos experimentais de indução de tolerância, há apenas um número limitado de protocolos bem-sucedidos em animais grandes e com possibilidade de aplicação em humanos:

- a) O emprego de ICT letal seguido pelo transplante renal em cães e então pela infusão de medula óssea autóloga armazenada⁶³. Neste caso, a fonte de antígenos tolerantes é o enxerto por si só. Devido aos riscos de morbidade e mortalidade não é considerada como uma técnica útil para indução de tolerância em humanos.
- b) O uso de ILT seguido pelo transplante tem induzido tolerância em diversas espécies, inclusive em humanos^{63, 69}. Neste modelo, a administração de imunossupressão adicional por período de tempo variável após o transplante é sinérgico. E, como no modelo anterior, obtém-se a tolerância com o órgão transplantado como única fonte de aloantígeno. A utilização pré-transplante da ILT limita sua aplicação clínica em larga escala e no transplante de órgãos de cadáver em humanos. A demonstra-

ção de que o tratamento pós-transplante com ILT e o anticorpo anti-L3Y4 produzem um prolongamento sinérgico na sobrevivência do enxerto é importante e pode ampliar seu emprego clínico⁷⁵. Há também estudos para determinar o valor de ILT, globulina antilinfocítica policlonal (GAL) e administração de medula óssea pós-transplante⁹.

- c) A associação de ICT, em baixas doses, com irradiação tímica e administração de anticorpos monoclonais apropriados, como preparação imunossupressora antes da infusão de medula óssea alogênica⁷⁶, está sendo aprimorada para futura aplicação clínica.
- d) O uso de anticorpos monoclonais anti-CD4 que ao contrário da maioria dos anticorpos monoclonais xenogênicos não é imunogênico, em combinação com o aloantígeno do doador pode ser considerado como uma estratégia alternativa menos agressiva para indução de tolerância^{8,77}.
- e) O uso de GAL concomitante com o transplante, seguida pela infusão de medula óssea do doador, descrita pela primeira vez por Monaco Wood 1970¹⁹, parece ser o meio mais eficaz de induzir não responsividade específica. Este modelo, no qual a administração de ciclosporina é sinérgica, pode ser facilmente aplicado ao transplante de cadáver clínico, visto que a medula óssea do doador é infundida pós-transplante. Este fenômeno pode ser devido às células supressoras da medula óssea, chamadas células veto, que inativam os linfócitos T citotóxicos.

Em dois estudos clínicos iniciais foi realizado transplante renal utilizando GAT seguida por injeção de medula óssea do doador. Estes estudos em sete receptores com doador vivo relacionado haploidentico e altamente reativos na cultura mista de linfócitos⁵⁰ e em um receptor de transplante com doador cadáver¹⁸ foram promissores. E não houve, nestes pacientes, evidências de sensibilização ou de doença do enxerto contra o hospedeiro.

Recentemente, na Universidade do Alabama, foram realizados 57 transplantes renais com doador cadáver utilizando ciclosporina, prednisona, azatioprina e, por 14 dias, GAL. Em torno de sete dias após a suspensão da GAL, foi administrada medula óssea criopreservada do doador. Como grupo controle, foram analisados os 54 receptores do rim contralateral, transplantados no mesmo serviço e utilizando a mesma imunossupressão quádrupla. A sobrevivência do enxerto aos 12 meses foi significativamente melhor nos pacientes em que foi infundida a medula óssea (90% contra 71%), assim como um menor número de pacientes, neste grupo, apresentou rejeição crônica na biópsia renal, embora o número de epi-

sódios de rejeição aguda tenha sido semelhante nos dois grupos⁹.

Estes resultados são encorajadores e sugerem que a maneira mais factível de induzir tolerância seria através do uso de alguma forma de imunossupressão intensa inespecífica seguida pela administração de antígeno do doador. Portanto, os esforços devem ser dirigidos para o estudo de novos agentes imunossupressores e na definição do momento e da quantidade de antígeno a ser administrado.

CONCLUSÃO

Até o final desta década a área de transplantes poderá se alterar dramaticamente com o uso de novas drogas e abordagens imunomodulatórias que possibilitarão a indução de tolerância e a realização de xenotransplantes.

Pode-se antever para as próximas décadas que, com a disponibilidade de órgãos, a seleção de receptores não terá restrições, as agências de procura de órgãos serão substituídas por laboratórios de fornecimento de animais transgênicos, não haverá vôos noturnos para locais distantes e os transplantes serão realizados eletivamente com melhores resultados a curto prazo e menor incidência de complicações tardias decorrentes da imunossupressão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALEXANDRE, G.P.; SQUIFFLET, J.P.; BRUYÈRE, M.; LATINNE, D.; REDING, R.; GIANELLO, P.; CARLIER, M. & PIRSON, Y. — Present experiences in a series of 26 ABO — incompatible living donor renal allografts. *Transplant. Proc.*, **19**:4538-4542, 1987.
2. ALLISON, A.C. & EUGUI, E.M. — Mycophenolate Mofetil, a rationally designed immunosuppressive drug. *Clin. Transpl.*, **7**:96-112, 1993.
3. ALMOND, P.S.; MATAS, A.; GILLINGHAM, K.; DUNN, D.L.; PAYNE, W.D.; GORES, P.; GRUENNER, R. & NAJARIAN, J.S. — Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation*, **55**:752-757, 1993.
4. AMEMIYA, H.; SUSUKI, S.; OTA, K.; TAKAHASHI, K.; SONODA, T.; ISHIBASHI, M.; OMOTO, R.; KOYAMA, I.; DOHI, K.; FUKUDA, Y. & FUKAO, K. — A novel rescue d, 15-deoxyspergualin. *Transplantation*, **49**:337-343, 1990.
5. AUCHINCLOSS, H. — Xenografting: a review. *Transplant. Rev.*, **4**:14-27, 1990.
6. BACH, F.H.; DALMASSO, A.P. & PLATT, J.L. — Xenotransplantation: a current perspective. *Transplant. Rev.*, **6**:163-174, 1992.
7. BADGER, A.M.; ALBRIGHTSON-WINSLOW, C.R. & KUPIEC-WEGLINSKI, J.W. — SK&F 105685: a novel immunosuppressive compound with efficacy in animal models of autoimmunity and transplantation. *Transplant. Proc.*, **23**:194-195, 1991.
8. BARBER, W.H. — Induction of tolerance to human renal allografts with bone marrow and antilymphocyte globulin. *Transplant. Rev.*, **4**:68-78, 1990.
9. BARBER, W.H.; MANKIN, J.A.; LASKOW, D.A.; DEIERHOI, M.H.; JULIAN, B.A.; CURTIS, J.J. & DIETHELM, A.G. —

- Long-term results of a controlled prospective study with transfusion of donor-specific bone marrow in 57 cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation*, **51**:70-75, 1991.
10. BART, K.J.; MACON, E.J.; WHITTIR, F.C.; BALDWIN, R.J. & BLOUNT, J.H. — Cadaveric kidneys for transplantation. A paradox of shortage in the face of plenty. *Transplantation*, **31**:379-382, 1981.
 11. BILLINGHAM, R.E.; BRENT, L. & MEDAWAR, P.B. — Actively acquired tolerance of foreign cells. *Nature*, **172**:603-609, 1953.
 12. BOLLIGER, R.R. — Rapamycin. *Clin. Transpl.*, **5**:527-529, 1991.
 13. BURDICK, J.F. — Chronic rejection. *Clin. Transpl.*, **5**:489-492, 1991.
 14. CRAMER, D.V.; CHAPMAN, F.A.; JAFFEE, B.D.; JONES, E.A.; KNOOP, M.; HERHAEIRAS, G. & MAKOWKA, L. — The effect of a new immunosuppressive drug, brequinar sodium, on heart, liver, and kidney allograft rejection in the rat. *Transplantation*, **53**:303-308, 1992.
 15. CUTLER, J.A.; DAVID, S.D.; KRESS, C.J.; STOCKS, L.M.; LEWIND, D.M.; FELLOWS, G.L.; MESSER, S.S.; ZAVALA, E.Y. & HALASZ, N.A. — Increasing the availability of cadaveric organs for transplantation maximizing the consent rate. *Transplantation*, **56**:225-228, 1993.
 16. DALMASSO, A.P.; VERCELOTTI, G.M.; PLATT, J.K. & BACH, F.H. — Inhibition of complement-mediated endothelial cell cytotoxicity by decay accelerating factor: potential for prevention of xenograft hyperacute rejection. *Transplantation*, **52**:530-533, 1991.
 17. DUNN, J.; GOLDEN, O.; VAN BUREN, C.T.; LEWIS, R.M. & KAHAN, B.D. — Causes of renal allograft loss beyond two years in the cyclosporine era. *Transplantation*, **49**:349, 1989.
 18. FALTIN, D.L.; JEANNET, M. & SUTER, P.M. — The decrease in organ donations from 1985 to 1990 caused by increasing medical contraindications and refusals by relatives. *Transplantation*, **54**:85-88, 1992.
 19. FERRARESSO, M.; GHOBRIAL, R.; STEPKOWSKI, S.M. & KAHAN, B.D. — The mechanism of unresponsiveness to allografts induced by rapamycin and rapamycin/ cyclosporine treatment in rats. *Transplantation*, **55**:888-894, 1993.
 20. FIELD, E.H. & STEINMULLER, D. — Nondeletional mechanisms of tolerance in total-lymphoid irradiation-induced bone marrow chimeras. *Transplantation*, **56**:250-253, 1993.
 21. FIRST, M.R. — Transplantation in the nineties. *Transplantation*, **53**:1-11, 1992.
 22. FUNG, J.J.; ABU-ELMAGD, K.; TODO, S.; SHAPIRO, R.; TZAKIS, A.; JORDAN, M.; ARMITAGE, J.; JAIN, A.; MARTIN, M.; BRONSTER, O.; STIEBER, A.; KORMOS, R.; SELBY, R.; GORDON, R. & STARLZ, T.E. — FK506 in clinical organ transplantation. *Clin. Transpl.*, **5**:517-522, 1991.
 23. GARCIA, V.D. — Kidney donors in Latin America. *Nefrologia (em publicação)*.
 24. GARCIA, V.D.; HOELFMANN, N.; BITTAR, A.E. & GOLDANI, J. C. — Transplant Coordinators in Rio Grande do Sul, Brazil: initial analysis. *Transplant. Proc.*, **23**:2519-2520, 1991.
 25. GEWURZ, H.; CLARK, D.S. & COOPER, M.D. — Effect of cobra venom-induced inhibition of complement activation in allograft and xenograft rejection reactions. *Transplantation*, **5**:1296-1303, 1967.
 26. GORE, S.M.; HINDS, C.J. & RUTHERFORD, A.J. — Organ donation from intensive care units in England. *BMJ*, **299**:1193-1197, 1989.
 27. GOTO, T.; KINO, T.; HATAKANA, H.; OKUHARA, M.; KOSHAKA, M.; AOKI, H. & IMANAKA, H. — FK 506: historical perspectives. *Transplant. Proc.*, **23**:2713-2717, 1991.
 28. GRAY, R.J. & KASISKE, B.L. — Patient and renal allograft survival in the late posttransplant period. *Semin. Nephrol.*, **12**:343-352, 1992.
 29. ISONIEMI, H.M.; AHONEN, J.; TIKKANEN, M.J.; WILLEBRAND, E.O.; KROGERUS, L.; EKLUND, B.H.; HOCKERSTEDT, K.V.A.; SALMELA, K.E. & HAYRY, P. — Long-term consequences of different immunosuppressive regimens for renal allografts. *Transplantation*, **55**:494-499, 1993.
 30. ISONIEMI, H.M.; KROGERUS, L.; WILLEBRAND, E.; TASKINEN, E.; AHONEN, J. & HAYRY, P. — Histopathological findings in well-functioning, long-term renal allografts. *Kidney Int.*, **41**:155-160, 1992.
 31. KAHAN, B.D. — Immunosuppressive agents acting upon lymphokine synthesis and signal transduction. *Clin. Transpl.*, **7**:113-125, 1993.
 32. KAHAN, B.D.; TEJPAL, N.; GIBBONS-STUBBERS, S.; TU, Y.; WANG, M.; STEPKOWSKI, S. & CHOU, T.C. — The synergistic interactions in vitro and in vivo of brequinar sodium with cyclosporine or rapamycin alone and in triple combination. *Transplantation*, **55**:894-900, 1993.
 33. KAMATA, K.; OKUBO, M.; ISHIGAMORI, E.; MASAKI, Y.; UCHIDA, H.; WATANABE, K. & KASHIWAGI, N. — Immunosuppressive effect of bredinin on cell-mediated and humoral immune reactions in experimental animals. *Transplantation*, **35**:144-149, 1983.
 34. KASISKE, B.L.; DUTHOY, K.L.H.; TORTORICE, K.L. & RAO, K.V. — The variable nature of chronic declines in renal allograft function. *Transplantation*, **51**:330-334, 1991.
 35. KEMP, E.; STEINBRUCHEL, D.; STARKBLINT, H.; LARSEN, S.; KENRIKSEN, I. & DIEPERINK, H. — Renal xenograft rejection: prolonging effect of captopril, ACE-inhibitors, prostacyclin and cobra venom factor. *Transplant. Proc.*, **19**:4471-4474, 1987.
 36. KNIGHT, R.J.; KERMAN, R.H.; WELSH, M.; GOLDEN, D.; SCHOENBERG, L.; BUREN C.T.V.; LEWIS, R.M. & KAHAN, B.D. — Chronic rejection in primary renal allograft recipients under cyclosporine-prednisone immunosuppressive therapy. *Transplantation*, **51**:355-359, 1991.
 37. KOKADO, Y.; ISHIBAHU, M.; JIANG, H.; TAKAHARA, S. & SONODA, T. — Low-dose cyclosporin, mizoribine and prednisolone in renal transplantation: a new triple-drug therapy. *Clin. Transpl.*, **4**:191-197, 1990.
 38. KOOTSTRA, G.; WIJNEN, R.; VAN HOFF, J.P. & VAN DER LINDEN, C.J. — Twenty percent more kidneys through a non-heart beating donor. *Transplant. Proc.*, **23**:910-911, 1991.
 39. KOYAMA, I.; AMEMIYA, H.; TAGUCHI, Y.; WATANABE, T.; NAGASHIMA, N.; SUZUKI, S. & OMOTO, R. — Prophylactic use of deoxyspergualin in a quadruple immunosuppressive protocol in renal transplantation. *Transplant. Proc.*, **23**:1096-1098, 1991.
 40. LAND, W. — Monoclonal antibodies in 1991: new potential options in clinical immunosuppressive therapy. *Clin. Transpl.*, **5**:493-500, 1991.
 41. MACDONALD, A.S.; BELITSKY, P.; BITTER-SUERMAN, H.; COHEN, A.D.; CROCKER, J. & MACSWEEN, M. — Long-term follow-up of Cyclosporine treated renal allograft recipients. *Transplant. Proc.*, **20**:1239, 1988.
 42. MACKERSIE, R.C.; BRONSTHER, O.L. & SHACKFORD, S.R. — Organ procurement in patients with fatal head injury. *Ann. Surg.*, **213**:143-150, 1991.
 43. MATESSANZ, R.; HORS, J.; PERSIJN, E.; THAYER, C. & DUPUY, J.M. — *Transplant Council of Europe*. Lyon, foundation Merieux, vol. 4, 1992.
 44. MIJARES, J.; PÉRDIGO, L.; NEGRO, M.T.; MONTENEGRO, J. & ARAZABAL, J. — Donor detection and organ procurement in the Basque autonomous community: general data. *Transplant. Proc.*, **23**:2543, 1991.
 45. MITA, K.; AKIYAMA, N.; NAGAO, T.; SUGIMOTO, H.; INOUE, S.; OSAKABE, T.; NAKAYAMA, Y.; YOKOTA, K.; SATO, K. & UCHIDA, H. — Advantages of mizoribine over azathioprine in combination therapy with cyclosporine for renal transplantation. *Transplant. Proc.*, **22**:1679-1681, 1990.
 46. MODENA, F.M.; HOSTETTER, T.H.; SALAHUDEEN, A.K.; NAJARIAN, J.S.; MATAS, A.J. & ROSENBERG, M.E. — Progression of kidney disease in chronic renal transplant rejection. *Transplantation*, **52**:239-244, 1991.
 47. MONACO, A.P. — Future trends in transplantation in the 1990s: prospects for the induction of clinical tolerance. *Transplant. Proc.*, **23**:67-72, 1991.

48. MONACO, A.P.; CLARCK, A.W.; WOOD, M.L.; SAHYOUN, A.I.; CODISH, S.D. & BROWN, R.W. — Possible active enhancement of a human cadaver renal allograft with antilymphocyte serum (ALS) and donor bone marrow: case report of an initial attempt. *Surgery*, **79**:384-387, 1976.
49. MONACO, A.P. & WOOD, M.L. — Studies on heterologous antilymphocyte serum in mice: VII optimal cellular antigen for induction of immunological tolerance with ALS. *Transplant. Proc.*, **2**:489-492, 1970.
50. MONACO, A.P.; WOOD, M.L.; MAKI, P.N.; MADRAS, A.I.; SAHYOUN, A.I. & SIMPSON, M.A. — Attempt to induce unresponsiveness to human renal allografts with antilymphocyte globulin and donor-specific bone marrow. *Transplant. Proc.*, **17**:1312-1314, 1985.
51. MORRIS, R.E. — 15-deoxyspergualin: a mystery wrapped within an enigma. *Clin. Transpl.*, **5**:530-533, 1991.
52. MORRIS, R.E. — Commentary on new xenobiotic immunosuppressants for transplantation: Where are we, how did we get here, and where are we going? *Clin. Transpl.*, **7**:138-145, 1993.
53. NATHAN, H.M.; JARREL, B.E.; BROZNICK, B.; KOCHIC, R.; HAMILTON, B.; STUART, S.; ACKROYD, T. & NELL, M. — Estimation and characterization of the potential renal organ donor pool in Pennsylvania. *Transplantation*, **51**:142-149, 1991.
54. OKUBO, M.; TAMURA, K.; KAMATA, K.; TSUKAMOTO, Y.; NAKAYAMA, Y.; OSAKABE, T.; SATO, K.; GO, M.; KUMANO, K. & ENDO, T. — 15-deoxyspergualin "rescue therapy" for methylprednisolone-resistant rejection of renal transplants as compared with anti-T cell monoclonal antibody (OKT3). *Transplantation*, **55**:505-508, 1993.
55. PALMER, A.; WELSH, K.; GJORSTRUP, P.; TAUBE, D.; BEWICK, M. & THICK, M. — Removal of anti-HLA antibodies by extracorporeal immunoadsorption to enable renal transplantation. *Lancet*, **1**:10-12, 1989.
56. PARLEVLIET, K.J. & SCHELLEKENS, P.T.A. — Monoclonal antibodies in renal transplantation: a review. *Transplant. Int.*, **5**:234-246, 1992.
57. PAUL, L.C. & FELLSTROM, B. — Chronic vascular rejection of the heart and the kidney have rational treatment options emerged? *Transplantation*, **53**:1169-1179, 1992.
58. PELLEGRINO, E.D. — Life or death. The issue of payment in cadaveric organ donation. *JAMA*, **265**:1302-1306, 1991.
59. PLATT, J.L. & BACH, F.H. — The barrier of xenotransplantation. *Transplantation*, **52**:937-947, 1991.
60. PLATT, J.L.; FISCHER, R.J.; MATAS, A.J.; REIF, S.A.; BOLMAN, R.M. & BACH, F.H. — Immunopathology of hyperacute xenograft rejection in a swine-to-primate model. *Transplantation*, **52**:214-220, 1991.
61. POUTEIL-NOBLE, C.; ECOCHARD, R.; LANDRIVON, G.; DONIA-MAGED, A.; TARDY, J.C.; BOSSHARD, S.; COLON, S.; BETUEL, H.; AYMARD, M. & TOURAINE, J.L. — Cytomegalovirus infection — etiological factor for rejection? *Transplantation*, **55**:851-857, 1993.
62. Presumed consent. National Kidney Consensus Conference. Controversies in Organ Donation, New Orleans, Louisiana, 1991.
63. RAPPAPORT, F.T.; MEEK, A.G.; HAYASHI, R.; SONODA, K. & STROBER, S. — Immunosuppressive strategies for the induction of unresponsiveness to canine renal allografts. *Transplant. Proc.*, **21**:381-384, 1989.
64. REEMTSMA, K. — Xenotransplantation — A brief history of clinical experiences: 1900-1965. In: Cooper, D.K.C.; Kemp, E.; Reemtsma, K. & White, D.J.G. (eds.). *Xenotransplantation*. New York, Springer-Verlag, 1991, p. 9-22.
65. ROSENTHAL, J.T.; MISERANTINO, J.T.; MENDEZ, R.M. & KOYLE, M.A. — Extending the criteria for cadaver kidney donors. *Transplant. Proc.*, **22**:338-339, 1990.
66. SOLLINGER, H.W.; EUGUI, E.M. & ALLINSON, A.C. — RS-61443: Mechanism of action, experimental and early clinical results. *Clin. Transpl.*, **5**:523-526, 1991.
67. SPEES, E.K.; ORLOWSKI, J.P. & TEMPLE, D.M. — The successful use of marginal cadaveric donors kidneys. *Transplant. Proc.*, **22**:1382-1383, 1990.
68. STEVENS, R.B. & PLATT, J.L. — The pathogenesis of hyperacute xenograft rejection. *Am. J. Kidney Dis.*, **20**:414-421, 1992.
69. STROBER, S.; DHILLON, M.; SCHUBERT, M.; HOLM, B.; ENGLEMAN, E.; BENIKE, C.; HOPE, R.; SIBLEY, R.; ALBERTUS MYBURG, J.; COLLINS, G. & LEVIN, B. — Acquired immune tolerance to cadaveric renal allografts: a study of three patients treated with total lymphoid irradiation. *N. Engl. J. Med.*, **321**:28-33, 1989.
70. SUZUKI, T.; SUNDT, T.M.; MIXON, A. & SACHS, D.H. — In vivo treatment with antiporcine T cells antibodies. *Transplantation*, **50**:76-81, 1990.
71. TANABE, K.; TOMA, H.; SAGARA, R.; TAKAHASHI, K.; TERAOKA, S. & OTA, K. — Experimental model of chronic renal allograft rejection in rats and therapeutic efficacy of a new selective thromboxane A2 (TXA2) synthetase inhibitor (CV-4151). *Transplant. Proc.*, **21**:293, 1991.
72. Task force on Kidney Donation. Summary of Task Force Findings. *Transplant. Proc.*, **17**:9-12, 1985.
73. TERAOKA, S.; TAKAHASHI, K. & TOMA, H. — Application of prostacyclin analogue and thromboxane synthetase inhibitor to chronic vascular rejection after kidney transplantation. *Transplant. Proc.*, **19**:3664, 1987.
74. TILNEY, L.N.; WHITLEY, W.D.; DIAMOND, J.R.; WEGLIANSKI, J.W.K. & ADAMS, D. — Chronic rejection — an undefined conundrum. *Transplantation*, **52**:389-398, 1991.
75. TRAEGER, D.K.; BANKS, A.B.; ROSENBAUM, G.E.; HOLM, B.I.; SHIZURU, J.A.; STROBER, S. & FATHIMAN, G. — Cardiac allograft prolongation in mice treated with combined posttransplantation total-lymphoid irradiation and anti-L3T4 antibody therapy. *Transplantation*, **47**:587-591, 1989.
76. WAER, W. & STROBER, S. — The goal of specific immunological unresponsiveness in clinical kidney transplantation. *Semin. Nephrol.*, **12**:325-331, 1992.
77. WOOD, K.J.; PEARSON, T.C.; DARBY, C. & MORRIS, P.J. — CD4: a potential target molecule for immunosuppressive therapy and tolerance induction. *Transplant. Rev.*, **5**:150-164, 1991.
78. XIAO, X.; LI, Y.; AO, J. & CHEN, Y. — Analysis of prognostic factor affecting renal allograft survival. *Transpl. Int.*, **5**:226-230, 1992.

FATORES DIETÉTICOS NA LITÍASE RENAL

Ita Pfeferman Heilberg
Lígia Araújo Martini
Nestor Schor



INTRODUÇÃO

Uma maior prevalência de nefrolitíase tem sido observada em países economicamente desenvolvidos, nos quais o gasto *per capita* em alimentação é maior³². Durante o século XX, a incidência de calculopatia na Inglaterra, Alemanha, Itália e Noruega esteve claramente correlacionada com as circunstâncias políticas e econômicas de cada sociedade. Durante períodos de queda de consumo de proteína animal, como na Primeira e Segunda Guerras Mundiais, ocorreu um declínio na incidência de cálculos renais¹⁵.

Todas estas observações reforçam a idéia de que há forte ligação entre dieta e nefrolitíase, e de que uma terapêutica pelo menos parcialmente voltada à eliminação de componentes litogênicos da dieta de indivíduos de risco é crucial na prevenção da litíase recorrente.

Dentre os principais nutrientes envolvidos na litogênese, destacam-se cálcio, sódio, oxalato, proteínas e carboidratos. A ingestão excessiva de alguns destes nutrientes pode provocar ou interagir com algum distúrbio metabólico preexistente, modificando o ambiente urinário no sentido de romper o equilíbrio cristalização-solubilização e levando portanto à formação de cálculos urinários. A seguir, serão expostas as participações de cada um destes nutrientes na gênese da nefrolitíase.

CÁLCIO

Entre indivíduos sadios, uma elevação na ingestão de cálcio resulta em aumento na excreção urinária de cálcio de apenas 8% da quantidade ingerida a mais. Entretanto, quando se trata de pacientes com cálculos de cálcio e hipercaleiúria,

verifica-se que metade deles apresenta elevação no cálcio urinário de aproximadamente 20%¹⁵. Isto se deve provavelmente à presença de hiperabsorção intestinal de cálcio, cujo mecanismo é desconhecido, podendo ou não resultar de estímulo pela vitamina D^{8, 23}. Em outras palavras, os pacientes litiásicos hipercaleiúricos apresentam maior sensibilidade ao cálcio dietético do que indivíduos normais.

Inicialmente, a restrição de cálcio na dieta foi amplamente difundida na prevenção de litíase cálcica recorrente, apesar de nenhum estudo prospectivo ter comprovado sua eficácia. Mais recentemente, tem sido sugerido que esta orientação é inapropriada e potencialmente deletéria aos pacientes litiásicos, dada a possibilidade da ingestão reduzida em cálcio afetar a integridade óssea^{4, 28}. Primeiramente, sabe-se que restrições graves de cálcio produzem balanço negativo⁹. Em pacientes com hipercaleiúria idiopática, nos quais tenha sido evidenciada elevação da 1,25-vitamina D, ocorre estímulo da reabsorção óssea por este metabólito, e como a calciúria persiste mesmo em baixas ingestões de cálcio irá ocorrer balanço negativo²⁶. Adicionalmente, se pacientes submetidos à baixa ingestão de cálcio consumirem proteína animal em excesso, tal balanço será exacerbado²⁵. Este balanço negativo crônico pode eventualmente induzir osteopenia, conforme tem sido observado em algumas séries de pacientes hipercaleiúricos com nefrolitíase recorrente^{2, 4, 13, 17, 21}. Este achado é mais freqüente em pacientes com hipercaleiúria renal ou de jejum. A influência da ingestão protéica na produção de osteopenia será comentada mais adiante.

Em nosso meio, a avaliação dos hábitos alimentares de pacientes litiásicos que freqüentam o ambulatório de Litíase Renal da Escola Paulista

de Medicina revelou que tanto os litíasicos quanto os indivíduos normais, não orientados previamente, apresentavam ingestão de cálcio já reduzida, não ultrapassando 600mg/dia, de um modo geral²⁹. Independentemente de um diagnóstico metabólico prévio sugerindo hipercalcúria renal ou absorptiva, estes pacientes mostraram variabilidade muito grande dos valores de calcúria em resposta à ingestão de cálcio, o que leva a crer que existe sensibilidade individual aos efeitos deste nutriente¹⁶.

Curhan e cols.¹⁰, em estudo prospectivo de indivíduos normais com diferentes faixas de ingestão de cálcio, observaram menor incidência de formação de cálculos no grupo cuja faixa de ingestão diária de cálcio superava 1.000mg/dia. Portanto, ao contrário do esperado, ingestões elevadas de cálcio exerceram papel protetor contra a formação de cálculos¹⁰. Este efeito foi atribuído à redução da absorção intestinal do oxalato, induzida pelo maior aporte de cálcio. Entretanto, um estudo prospectivo envolvendo a dieta de pacientes com cálculo recorrente faz-se necessário, para que se possa confirmar este possível efeito benéfico do cálcio, observado em indivíduos normais.

De qualquer forma, todas estas considerações tomadas em conjunto levam a crer que a necessidade de restrição de cálcio da dieta deva ser reconsiderada como norma de orientação dietética para pacientes hipercalcúricos, com exceção dos pacientes com ingestão habitual e/ou sensibilidade ao cálcio dietético comprovadamente elevadas.

SÓDIO

Vários fatores que promovem natriurese tendem a estimular a excreção urinária de cálcio, mostrando que há relação entre o manuseio tubular de sódio e cálcio^{1, 11}. Sutton & Walker³⁴ demonstraram que pacientes hipercalcúricos apresentavam uma resposta hipercalcúrica exagerada à administração de furosemida, sugerindo provável redução na reabsorção de cálcio distal ao sítio de ação deste diurético. A própria subcategorização de pacientes hipercalcúricos entre os tipos renal e absorptivo pode se modificar, segundo alguns autores³⁵, na dependência do sódio dietético. A hipercalcúria de jejum pode ser atribuída ao excesso de sódio nas 24 horas que antecederam a coleta da urina¹⁴. Apesar de todas estas considerações, não foi demonstrado que pacientes com nefrolitíase recorrente ingerem mais sódio que os controles¹⁴. Em nosso meio, a ingestão de sódio é habitualmente elevada, 12 a 14g/dia, tanto entre indivíduos normais quanto pacientes litíasicos¹⁶.

Entretanto, à semelhança do que ocorre com outros nutrientes como cálcio e proteína animal, tem-se observado que pacientes com litíase recorrente e hipercalcúria são mais sensíveis à ação hipercalcúrica do sódio dietético quando comparados aos indivíduos normais^{14, 15}.

Embora certos autores afirmem que cada incremento de 100mEq no sódio urinário corresponde a um aumento de apenas 24mg na calcúria², a elevação da excreção urinária de sódio produzida pelo aumento da ingestão de cloreto de sódio é considerada como um dos fatores etiológicos para hipercalcúria^{30, 33}, razão pela qual se preconiza a restrição de sódio na dieta para em torno de 6g/dia para os pacientes hipercalcúricos^{15, 33, 39}. Entretanto, a aderência à restrição de sal por parte dos pacientes costuma ser menor que a de outros nutrientes.

PROTEÍNA

Na atualidade, entre todos os nutrientes implicados na formação de cálculos, tem-se atribuído à proteína, principalmente de origem animal, o maior efeito litogênico. Isto se deve à capacidade da proteína animal em afetar vários elementos urinários elevando as excreções de cálcio, ácido úrico e oxalato e reduzindo a de citrato^{7, 12, 18}.

Em outras palavras, o elevado consumo de proteína animal relaciona-se com a hipercalcúria, hiperuricosúria, hipocitratúria e eventualmente hiperoxalúria. Em populações de hábito vegetariano, o risco de nefrolitíase encontra-se marcadamente reduzido¹⁵, sobrepujando inclusive o efeito de aumentar o oxalato urinário que este tipo de dieta poderia induzir.

A hipercalcúria derivada de elevada ingestão proteica pode resultar de quatro mecanismos:

1. hiperfiltração glomerular induzindo aumento da carga filtrada de cálcio;
2. aumento da reabsorção óssea de cálcio;
3. redução na reabsorção tubular renal de cálcio;
4. maior aporte tubular de íons não reabsorvíveis que elevam o cálcio complexado.

A proteína de origem animal (carne, peixes, aves, ovos, leite e derivados) apresenta um efeito acidificante resultante da presença de aminoácidos sulfurados, como a metionina e a cistina, que são oxidados a sulfato^{7, 12}. Estes aminoácidos estão presentes em quantidades 2 a 5 vezes maiores em carnes e ovos do que no feijão e grãos em geral³⁶. Esta oxidação gera uma carga fixa de ácidos, produzindo acidose metabólica leve. Em resposta a esta acidose, haverá aumento da reabsorção óssea com liberação de cálcio do osso para tamponamento dos íons H⁺ e redução da reabsorção renal de cálcio por efeito direto em nível tubular, ambos os efeitos culminando em hi-

percalciúria. O aumento da reabsorção óssea, evidenciado pela elevação de hidroxiprolina urinária^{4, 31, 35} e pela redução da densidade mineral óssea, tem sido reconhecido com freqüência entre pacientes hipercalcêmicos^{2, 4, 13, 16, 17, 21}, conforme já comentado antes. A presença de correlação positiva entre hipercalcemia de jejum e hidroxiprolinúria com excreção de uréia nestes pacientes^{4, 31} reforça a idéia de que o consumo excessivo de proteína animal não derivada do leite, acima de 1,2g/kg/dia, contribui para a perda óssea.

Em estudo realizado no ambulatório de Litíase Renal da Escola Paulista de Medicina, os pacientes litíasicos apresentaram valores médios para ingestão protéica de 1g/kg/dia, apesar de que isoladamente vários pacientes ultrapassaram tais cifras²⁹. A incidência de osteopenia entre estes pacientes foi de 20%¹⁷.

Em adição à hipercalcemia, a proteína animal, devido ao alto teor de purinas, também contribui para a hiperexcreção de ácido úrico. Paralelamente, devido à acidificação da urina induzida por esta dieta, eleva-se a concentração do ácido úrico não dissociado. Este ambiente urinário favorece a precipitação de cristais de ácido úrico⁷.

Outro efeito importante derivado do consumo de proteína é a hipocitratúria, que também ocorre devido à sobrecarga ácida, que induz ao aumento da reabsorção tubular renal proximal de citrato⁷ resultando em menor excreção deste elemento.

Devido ao maior catabolismo de aminoácidos que ocorre durante elevado consumo protéico, e considerando-se a relação entre tal catabolismo com a síntese de oxalato, o aumento da ingestão protéica deveria teoricamente aumentar a excreção de oxalato³⁸. Entretanto, este efeito não foi observado por outros autores²⁷. Holmes e cols.¹⁸ observaram após elevação da ingestão protéica o aumento do glicolato (precursor do oxalato). O próprio oxalato urinário só se elevou entre as mulheres e não nos homens¹⁸.

CARBOIDRATOS

Está bem estabelecido que a ingestão de carboidratos não refinados estimula a excreção renal de cálcio no homem^{6, 37}. A relevância destas observações tornou-se evidente quando Lemann e cols.²¹ encontraram uma resposta calcêmica exagerada à sobrecarga oral de carboidratos em pacientes formadores de cálculos e seus familiares sem calculose. Este achado sugeria um distúrbio envolvendo o transporte tubular de cálcio²¹ que outros autores relataram estar presente somente nos casos de hipercalcemia renal e não nos de absorção⁴.

Há dois mecanismos propostos para explicar a ocorrência de hipercalcemia devido ao excesso

de carboidratos. O primeiro deles, decorrente da indução de fosfatúria, com conseqüente hipofosfatemia, estímulo de 1,25(OH)₂-D₃ acarretando em aumento da absorção intestinal de cálcio³⁷. O segundo, devido ao hiperinsulinismo que aumenta a reabsorção tubular de sódio e reduz a de cálcio^{3, 5}. O álcool pode induzir hipercalcemia por um mecanismo semelhante⁵.

OXALATO

Em princípio, o oxalato urinário deveria ser mais importante que o cálcio para a saturação urinária do oxalato de cálcio porque pequenas elevações na excreção de oxalato aumentam o produto de atividade destes íons na urina¹⁴. Entretanto, o oxalato proveniente da dieta contribui com apenas 10 a 20% da excreção do oxalato urinário¹⁸. Adicionalmente, apesar do oxalato ser um componente comum da dieta, seu conteúdo na maioria dos alimentos é tipicamente baixo²⁰.

Existe importante relação entre a absorção de oxalato e de cálcio em nível intestinal; a presença de cálcio não absorvido, não ligado, no lúmen intestinal pode complexar íons oxalato e prevenir a absorção do oxalato. Isto seria o racional de não se restringir cálcio da dieta.

Estudos epidemiológicos têm falhado em mostrar aumento consistente da oxalúria por alimentos ricos em oxalato e a utilidade de se reduzir a ingestão de oxalato em pacientes com cálculos de oxalato de cálcio tem sido igualmente questionada¹⁴.

INGESTÃO DE LÍQUIDOS

A nefrolitíase ocorre com maior freqüência em países de clima tropical devido à maior possibilidade de desidratação. O aumento da ingestão hídrica reduz a concentração de substâncias promotoras da cristalização. Entretanto, este aumento não deve ser por demais excessivo para também não acarretar em diluição também das substâncias inibidoras.

Talvez ainda o mais importante fator na orientação de pacientes com cálculos, desde a antigüidade, seja o estímulo à maior ingestão de líquidos. Tem sido relatado pelos serviços especializados de atendimento a litíasicos¹⁹ que, mesmo sem uso de drogas, ocorre redução da recorrência de litíase apenas através de medidas de orientação dietética, incluindo líquidos em quantidade. Este fato é conhecido como "stone clinic effect"¹⁹. Entretanto, a aderência dos pacientes à maior ingestão de água, por incrível que pareça, é também uma das mais difíceis.

RESUMO

Em resumo, pacientes litíasicos nos quais uma avaliação prévia dos hábitos alimentares revelou excessivo consumo de sódio, proteína animal, oxalato e cálcio (mais raramente) e reduzida ingestão de líquidos devem receber orientação dietética. Tal orientação deve ser adequada para cada paciente individualmente, mas de modo geral prevê que não se ultrapasse 100mEq/dia de sódio e 1g/kg/dia de proteína, que sejam consumidos pelo menos 1.000mg/dia de cálcio, que se evite alimentos muito ricos em oxalato e que por fim a ingestão de líquidos atinja no mínimo 2.000mL/dia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGUS, Z.S.; GOLDFARB, S. & WASSERSTEIN, A.W. - Calcium transport in the nephron. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, **90**:155, 1981.
- ALHAVA, E.M.; JUUTI, M. & KARJALAINEN, P. - Bone mineral density in patients with urolithiasis. *Scand J. Urol. Nephrol.*, **10**:154-156, 1976.
- BARILLA, D.E.; TOWNSEND, J. & PAK, C.Y.C. - An exaggerated augmentation of renal calcium excretion after oral glucose ingestion in patients with renal hypercalciuria. *Invest. Urol.*, **15**:486-488, 1978.
- BATAILLE, P.; ACHARD, J.M.; FOURNIER, A.; BOUDAILLIEZ, B.; WESTEEL, P.F.; ESPER, N.E.; BERGOT, C.; JANS, I.; LALAU, J.D.; PETIT, J.; HENON, G.; JEANTET, M.A.L.; BOUILLON, R. & SEBERT, J.L. - Diet, vitamin D and vertebral mineral density in hypercalciuric calcium stone formers. *Kidney Int.*, **39**:1193-1205, 1991.
- BATAILLE, P.; FOURNIER, A.; BOUDAILLIEZ, B.; WESTEEL, P.F.; EL ESPER, N.; ACHARD, J.M.; BERGOT, C. & BOUILLON, R. - Idiopathic hypercalciuria: proposal for a new cascade. In: Hatano M., (ed.). *Nephrology*, Vol II (Proceedings of the XIth International Congress of Nephrology). Tokyo, Springer-Verlag, 1990, p. 1028-1042.
- BONER, G.; NEWTON, M. & RIESELBACH R.E. - Exaggerated carbohydrate-induced calciuria in the remaining kidney of transplant donors. *Kidney Int.*, **3**:24, 1973.
- BRESLAU, N.A.; BRINKLEY, L.; HILL, K.D. & PAK, C.Y.C. - Relationship of animal protein-rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **66**:140-146, 1988.
- BROADUS, A.; INSOGNA, K.L.; LANG, R.; ELLISON, A.F. & DREYER, B.E. - Evidence for disordered control of 1,25-dihydroxyvitamin D production in absorptive hypercalciuria. *N. Engl. J. Med.*, **311**:73-80, 1984.
- COE, F.L.; FAVUS, M.J.; CROCKETT, T.; STRAUSS, A.L.; PARKS, J.H.; PORAT, A.; GANTT, C.L. & SHERWOOD, L.M. - Effects of low-calcium diet on urine calcium excretion, parathyroid function and serum 1,25(OH)₂-D₃ levels in patients with idiopathic hypercalciuria and in normal subjects. *Am. J. Med.*, **72**:25-32, 1982.
- CURHAN, G.C.; WILLET, W.C.; RIMM, E.B. & STAMPFER, M.J. - A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N. Engl. J. Med.*, **328**:833-838, 1993.
- EPSTEIN, F.H. - Calcium and the kidney. *Am. J. Med.*, **45**:700-714, 1968.
- FELLSTROM, B.; DANIELSON, B.G.; KARLSTROM, B.; LITHELL, H.; LJUNGHALL, S.; VESSBY, B. & WIDE, L. - Effects of high intake of dietary animal protein on mineral metabolism and urinary supersaturation of calcium oxalate in renal stone formers. *Br. J. Urol.*, **56**:263-269, 1984.
- FUSS, M.; GILLET, C.; SIMON, J.; VANDEWALLE, J.C.; SCHOUTENS, A. & BERGMANN, P. - Bone mineral content in idiopathic renal stone disease and in primary hyperparathyroidism. *Eur. Urol.*, **9**:32-34, 1983.
- GOLDFARB, S. - Dietary factors in the pathogenesis and prophylaxis of calcium nephrolithiasis. *Kidney Int.*, **34**:544-555, 1988.
- GOLDFARB, S. - The role of diet in the pathogenesis and therapy of nephrolithiasis. In: Smith L.H. (ed.). *Renal Stones - Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. Philadelphia, Saunders Company, vol. 19, 1990, p. 805-820.
- HEILBERG, I.P. - *Hipercalciúria Idiopática, Ingestão de Cálcio e Doença Óssea em Pacientes Litíasicos*. Tese de Doutorado, Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 1993, p. 86.
- HEILBERG, I.P.; MARTINI, L.A.; SZEJNFELD, V.; CARVALHO, A.B.; DRAIBE, S.A.; AJZEN, H.; RAMOS, O.L.; SCHOR, N. - Bone disease in calcium stone forming patients. *Clin. Nephrol.* 1993 (in press).
- HOLMES, R.P.; GOODMAN, H.O.; HART, L.J. & ASSIMOS, D.G. - Relationship of protein intake to urinary oxalate and glycolate excretion. *Kidney Int.*, **44**:366-372, 1993.
- HOSKING, D.H.; ERICKSON, S.B.; Van den BERG, C.J.; WILSON, D.M. & SMITH, L.H. - The stone clinic effect in patients with idiopathic calcium urolithiasis. *J. Urol.*, **130**:1115-1118, 1983.
- KASIDAS, G.P. & ROSE, G.A. - Oxalate content of some common foods: determination by an enzymatic method. *J. Hum. Nutr.*, **34**:255-266, 1980.
- LAWOYIN, S.; SISMLICH, S.; BROWNE, R. & PAK, C.Y.C. - Bone mineral content in patients with calcium urolithiasis. *Metabolism*, **28**:1250-1254, 1979.
- LEMANN Jr., J.; ADAMS, N.D. & GRAY, R.W. - Urinary calcium excretion in human beings. *N. Engl. J. Med.*, **301**:535-541, 1979.
- LEMANN Jr., J. - Pathogenesis of idiopathic hypercalciuria and nephrolithiasis. In: Coe, F.L. & Favus, M.J. (eds.). *Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. New York, Raven Press, 1992, p. 685-706.
- LEMANN, Jr., J.; PIERING, W.F. & LENNON, E.J. - Possible role of carbohydrate-induced calciuria in calcium oxalate kidney-stone formation. *N. Engl. J. Med.*, **280**:232, 1969.
- LINKSWILER, H.M.; JOYCE, C.L. & ANAND, R. - Calcium retention of young adult males as affected by level of protein and of calcium intake. *Trans. NY Acad. Sci.*, **36**:333-340, 1974.
- MAIERHOFER, W.J.; GRAY, R.W.; CHEUNG, H.S. & LEMANN Jr., J. - Bone resorption stimulated by elevated serum 1,25(OH)₂-vitamin D concentrations in healthy men. *Kidney Int.*, **2**:555-560, 1983.
- MARANGELLA, M.; BIANCO, O.; MARTINI, C.; PETRARULO, M.; VITALE, C. & LINARI, F. - Effect of animal and vegetable protein intake on oxalate excretion in idiopathic calcium stone disease. *Br. J. Urol.*, **63**:348-351, 1989.
- MARCUS, R. - Calcium intake and skeletal integrity: is there a critical relationship? *J. Nutr.*, **117**:631-635, 1986.
- MARTINI, L.A.; HEILBERG, I.P.; CUPPARI, L.; MEDEIROS, F.A.M.; DRAIBE, S.A.; AJZEN, H. & SCHOR, N. - Dietary habits of calcium stone formers. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, **26**:805-812, 1993.
- MULDOWNEY, F.P.; FREANEY, R. & RYAN, J.G. - The pathogenesis of idiopathic hypercalciuria: evidence for renal tubular calcium leak. *Q. J. Med.*, **49**:87-94, 1980.
- PACIFICI, R.; ROTHSTEIN, M.; RIFAS, L.; LAU, K.W.; BAYLINK, D.J.; AVIOLI, L.V. & HRUSKA, K. - Increased monocyte interleukin-1 activity and decreased vertebral bone density in patients with fasting idiopathic hypercalciuria. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **71**:138-145, 1990.
- ROBERTSON, W.G. - Dietary factors important in calcium stone formation. In: Schwille, P.O.; Smith, L.H.; Robertson, W.G. & Vahlensieck, W. (eds.). *Urolithiasis and Related Clinical Research*. New York, Plenum, 1985, p. 73-76.
- SILVER, J.; FRIEDLAENDER, M.M.; RUBINGER, D. & POP-OVTZER, M.M. - Sodium-dependent idiopathic hypercalciuria in renal stone formers. *Lancet*, **2**:484-486, 1983.

34. SUTTON, R.A.L. & WALKER, V.A.L. – Relationship of urinary calcium to sodium excretion in calcaneous renal stone formers effect of furosemide. In: Smith, L.H.; Robertson, W.G. & Finlayson, B. (eds.). *Urolithiasis: Clinical and Basic Research*. New York, Plenum, 1981, p. 61-66.
35. SUTTON, R.A.L. & WALKER, V.R. – Bone resorption and hypercalciuria in calcium stone formers. *Metabolism*, **35**:485-488, 1986.
36. TSCHOPE, W. & RITZ, E. – Sulfur-containing aminoacids are a major determinant of urinary calcium. *Mineral Electrolyte Metab.*, **11**:137, 1985.
37. ULMANN, A.; AUBERT, J.; BORDEAU, A.; CHEYNEL, C. & BADER, C. – Effects of weight and glucose ingestion on urinary calcium and phosphate excretion: implications for calcium urolithiasis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **54**:1063-1068, 1982.
38. URIVETZKY, M.; BRAVERMAN, S.; MOTOLA, J.A. & SMITH, A.D. – Absence of effect of allopurinol on oxalate excretion by stone patients on random and controlled diets. *J. Urol.*, **144**:97-98, 1990.
39. WENDLAND, B.E. – Nutritional management of patients with kidney stones. *Nephrol. N. Issues*, **5**:32-43, 1991.

33

NEFROPATIAS TUBULARES NA INFÂNCIA

Olberes Vitor Braga de Andrade
Valderez Raposo de Mello
Júlio Toporovski



INTRODUÇÃO

As nefropatias tubulares na infância (NTI) constituem um grupo heterogêneo de doenças renais, hereditárias ou adquiridas, primárias ou secundárias, envolvendo ampla diversidade de distúrbios hidroeletrolíticos, metabólicos e/ou endocrinológicos. Desta forma, distúrbios relacionados às funções do túbulo renal associam-se às alterações do interstício e do glomérulo, envolvendo desde mecanismos de acidificação e concentração urinária, como aqueles relacionados ao controle do transporte de íons e oligoelementos pelo néfron. Decorrentes das alterações da enfermidade primária ou dos distúrbios fisiopatológicos secundários, vários sinais e sintomas podem levantar a possibilidade de uma tubulopatia (Quadro 33.1). Seguramente, devido à ampla variedade de tubulopatias existentes e complexidades envolvidas, o aprofundamento deve ser dirigido às referências bibliográficas selecionadas. Reveremos as mais importantes NTI, através de uma óptica de seu principal distúrbio tubular envolvido.

DISTÚRBIOS DE ACIDIFICAÇÃO

Em condições fisiológicas normais, o organismo produz, oriundo da dieta e do metabolismo intermediário, cerca de 1 a 3mEq/kg/dia de cargas ácidas não-voláteis na infância^{2, 23, 27}. Desta forma, sistemas tampões extra e intracelulares, o sistema respiratório e os rins, necessitam continuamente ser acionados. Embora o tamponamento renal seja tardio, comparativamente é o mais eficiente no controle acidobásico.

A reabsorção do bicarbonato plasmático filtrado pelo glomérulo é exercida basicamente pe-

Quadro 33.1 – Aspectos clínico-laboratoriais eventualmente associados às nefropatias tubulares da infância.

Deficiência pondo-estatural
Poliúria e polidipsia
Raquitismo secundário
Febre de origem indeterminada
Episódios intermitentes de desidratação
Alterações oculares
Anorexia
Vômitos, diarreia, constipação
Paralisia periódica, hipotonia
Encefalopatias metabólicas, mitocondriopatias
Acidose metabólica hiperclorêmica
Alcalose metabólica hipoclorêmica
Hipocalcemia, hipocalemia, hipercalemia
Hipofosfatemia, hipomagnesemia
Hipercaleiúria, hipocitraturia
Urina alcalina na vigência de acidose metabólica persistente
Glicosúria, hiperfosfatúria, aminoacidúria
Nefrocalcinose, litíase renal
Doença óssea metabólica
Uropatia obstrutiva
Pielonefrite

lo túbulo proximal (TP). Através de troca eletroneutra entre Na^+/H^+ na membrana luminal e graças à presença da anidrase carbônica (AC), o íon H^+ no lúmen tubular é conjugado com o íon HCO_3^- , produzindo ácido carbônico e, secundariamente, água e CO_2 que se difunde para a célula tubular. No intracelular, a reação inversa, catalisada pela AC, resulta na formação de bicarbonato, reabsorvido em troca com o cloro, para o capilar peritubular. Assim, cerca de 85-90% do bicarbonato filtrado é reabsorvido pelo TP³⁵ (Fig. 33.1). A avaliação da fração de excreção de bicarbonato (FExc HCO_3^-) constitui, desta forma, uma maneira da avaliação do comprometimento da reabsorção de bicarbonato pelo TP. Habitualmente, reduzem a reabsorção de bicarbonato proximal: a inibição

Quadro 33.2 – Características das acidoses tubulares renais.

	ATR I (distal)	ATR II (proximal)	ATR III	ATR IV
Potássio plasmático	Normal ou baixo	Normal ou baixo	Normal ou baixo	Elevado
pH urinário durante acidose	> 5,5	< 5,5	> 5,5	< 5,5
"Anion gap" urinário ^a	Positivo	Negativo	Positivo?	Negativo
Síndrome de Fanconi	Ausente	Presente	Ausente	Ausente
FExc HCO ₃ ^b	1-5%	> 15%	5-15%	< 5-10%
pCO ₂ (U-S) ^c	< 20mmHg	> 20mmHg	< 20mmHg	< 20mmHg
Citraturia	Reduzida	Normal ou elevada	Normal ou reduzida	Normal ou reduzida
Nefrocalcinose	Freqüente	Rara	Variável	Rara

^aNa⁺ + K⁺ - Cl⁻.

^bFração excretora de bicarbonato (sob bicarbonatemia > 22mEq/L): FExc HCO₃ = [U/P HCO₃ x P/U Cr] x 100.

^cDiferença entre pCO₂ urinária e sérica.

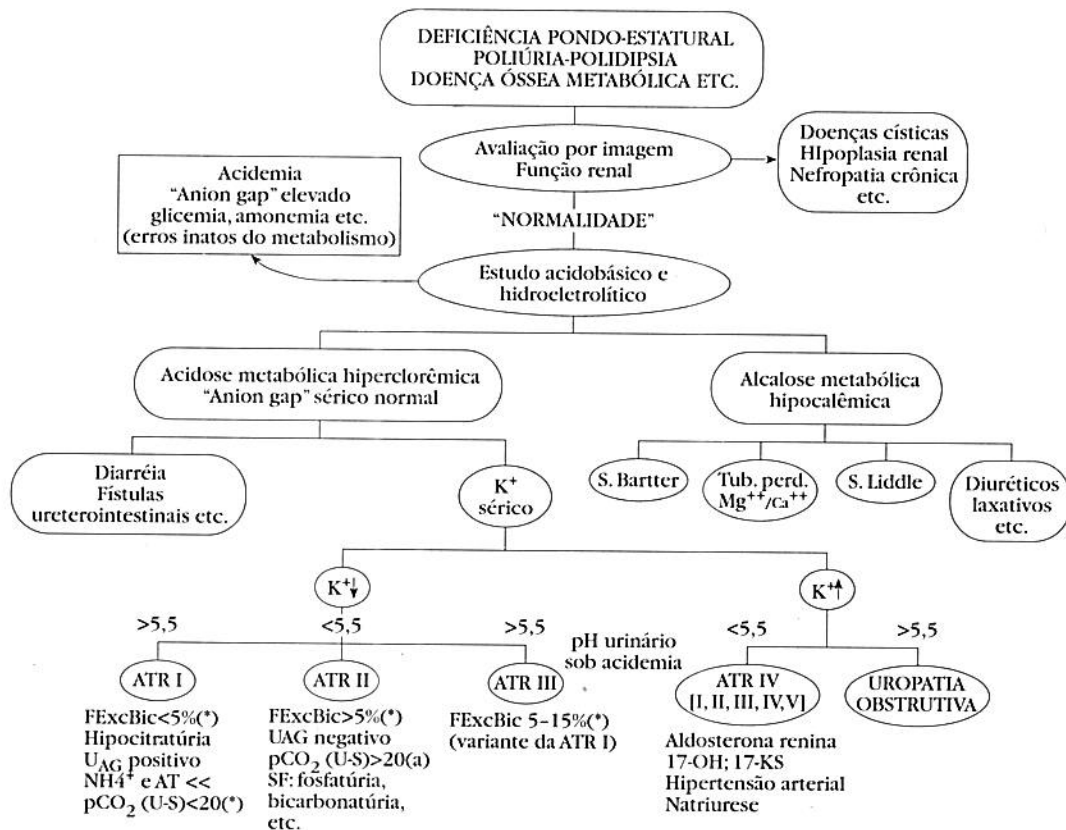


Figura 33.3 – Fluxograma diagnóstico das nefropatias tubulares na infância. *Após restauração da bicarbonatemia acima de 20mEq/L. ATR = acidose tubular renal; SF = síndrome de Fanconi.

na presença de acidose metabólica sistêmica^{13, 32, 72, 80, 81}. Diversos mecanismos fisiopatológicos são descritos, sendo os principais relacionados^{13, 14, 32, 56, 57, 65, 66, 72, 80, 81, 83}:

1. Falência das células tubulares distais em secretar íon H⁺ ("defeito secretório"), presente na maioria dos casos.

2. Inabilidade do túbulo distal em gerar e manter uma diferença de potencial intratubular negativo, devido a um defeito no transporte distal de sódio ("defeito voltagem-dependente").

3. Inabilidade em manutenção de um gradiente devido retrodifusão de H⁺ para a célula tubular ("defeito de gradiente"), observado, por exemplo, durante terapia com anfotericina B.

Recentemente, a inabilidade em elevar a pCO₂ urinária durante sobrecarga alcalina vem sendo cada vez mais valorizada como um distúrbio tubular distal, embora preserve-se a capacidade de acidificação urinária ("defeito índice ou razão-dependente" ou ATRd parcial). Alguns autores descrevem-na em pacientes que utilizam lítio cronicamente, podendo representar uma manifestação precoce de outras formas de acidose tubular renal distal (ATRd)^{15, 83}. Deficiência de AC resultando em decréscimo de geração de bicarbonato intracelular ou redução da extrusão de bicarbonato pela membrana basolateral seria outro mecanismo patogênético teórico de ATRd, embora não tenha sido bem caracterizado clinicamente^{35, 83}.

A ATRd é observada mais freqüentemente em adultos do que em crianças⁸⁴. São descritos casos familiares e em gêmeos, sugerindo herança autossômica recessiva ou autossômica dominante em algumas séries. Hipoacusia pode ser evidenciada nos casos familiares^{21, 37}. Em nosso material (12 casos), observamos prevalência no sexo masculino (58%) e raça branca (75%), presença de antecedentes familiares positivos em 25% e de hipoacusia em 8% dos casos (Quadro 33.3). Formas primárias e secundárias são descritas, sendo as primárias prevalentes na infância. Detectamos uma paciente com provável mitocondriopatia, calcificação em gânglios da base e ATRd em nossa casuística. Um segundo caso, questionado como secundário, apresentava associação com polipose intestinal familiar. As principais causas secundárias são descritas no quadro 33.4.

Na infância, os principais sintomas da ATRd são a deficiência de ganho pondero-estatural, hipotonia e/ou fraqueza muscular¹⁸, vômitos, poliúria-polidipsia, tetania e doença óssea metabólica (DOM). As principais manifestações são o déficit pondero-estatural e hipotonia, associados à DOM, caracterizada por osteomalácia, fraturas patológicas ou raquitismo. Geralmente, estes pacientes apresentam antecedentes de longo acompanhamento com outros profissionais, para atendimento de doenças ortopédicas ou raquitismo carencial até a definição diagnóstica. Síndromes de má

Quadro 33.3 – Pacientes portadores de acidose tubular renal distal (tipo D). Departamento de Pediatria da Santa Casa de São Paulo – Setor de Nefrologia Infantil (N = 12).

Paciente	Sexo	Raça	Forma	Idade de início	Antecedente familiar	Nefrocalcinose
L.C.M.	M	B	Primária	?	-	+
L.M.A.	F	B	Primária	5 anos	+	-
M.T.A.	F	B	Primária	1 ano	-	+
M.A.R.	F	B	Primária	3 anos	-	-
M.L.S.	F	B	Primária	5 anos	-	+
I.P.L.	M	P	Primária	1 ano	-	+
W.R.N.	M	P	Primária	35 dias	+	+
T.O.S.	M	B	PIF?	3 anos	-	-
E.Q.	M	B	Primária	5 anos	-	+
J.A.	M	P	Primária	5 anos	-	+
D.A.	F	B	Mitocondriopatia	1 ano	+	-
C.R.L.A.	M	B	Primária	2 anos	-	+

PIF = polipose intestinal familiar. Provável deficiência de complexo piruvatoquinase.

Quadro 33.4 – Condições associadas com acidose tubular renal distal (tipo I).

Primária	Genética ou idiopática
Secundária	Doenças sistêmicas ou hereditárias
	Anemia falciforme
	Eliptocitose
	Síndrome de Ehlers-Danlos
	Síndrome de Marfan
	Deficiência de anidrase carbônica
	Hepatite crônica ativa, cirrose biliar
	Doença de Fabry
	Doença de Wilson
	Glicogenose tipo III
	Mieloma múltiplo
	Hipertireoidismo
	Doenças medulares renais císticas
	Rim em esponja medular
	Osteopetrose
	Uropatias obstrutivas
	Transplante renal
	Distúrbios do metabolismo do cálcio
	Hipercaleiúria idiopática
	Intoxicação por vitamina D
	Hiperparatireoidismo primário
	Doenças auto-imunes
	Síndrome de Sjögren
	Lúpus eritematoso sistêmico
	Hipergamaglobulinemia
	Crioglobulinemia
	Cirrose biliar primária
	Tireoidites auto-imunes
	Fibrose pulmonar idiopática
	Drogas
	Anfotericina B, lítio, analgésicos, ciclamatos, tolueno
	Doenças tubulointersticiais
	Pielonefrite crônica
	Hiperoxalúria

absorção e intolerância ao leite de vaca são creditadas inicialmente, registrando-se mudanças de hábito alimentar, terapêutica em altas doses com ergocalciferol, assim como a utilização de botas corretivas e gesso. As manifestações podem estar presentes no período neonatal, sendo frequentemente associadas à nefropatia perdedora de sal e à perda de bicarbonato proximal^{59, 67} (vide acidose tubular renal tipo III).

A acidose metabólica promove descalcificação óssea e redução da produção de 1,25-(OH)₂-D₃ em nível das células tubulares renais, proporcionando diminuição da absorção intestinal de cálcio. A hipocalcemia leva ao hiperparatireoidismo, desmineralização óssea e DOM. A acidose intracelular, responsável pela hipocitraturia, e a hipercaleiúria, associadas ao pH urinário alcalino, propiciam a nefrolitíase e a nefrocalcinose (Fig. 33.4). Alguns autores advogam a hipomagnesemia e a hipomagnesiúria, eventualmente observadas como fator litogênico secundário^{22, 62}. A acidose metabólica, além de induzir a doença óssea, inibe a liberação de hormônio do crescimento e a síntese de colágeno⁶⁴, condicionando o retardo do crescimento.

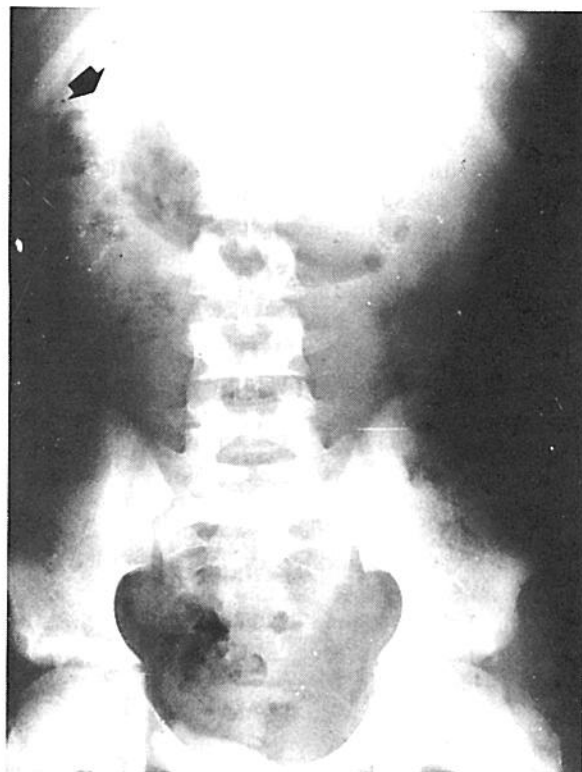


Figura 33.4 – Radiografia simples de abdome de paciente portador de acidose tubular renal distal. Observar nefrocalcinose bilateral.

Nefrolitíase e nefrocalcinose constituem a principal manifestação clínica em adultos^{13, 18}, enquanto na infância observa-se naquelas crianças com diagnóstico tardio ou com aderência ou terapia medicamentosa inadequadas^{84, 95}, principalmente antes dos 3-4 anos de idade⁸⁴. Infelizmente, em nosso meio, tais circunstâncias são a regra, condicionando elevada presença de nefrocalcinose, observada em 66% de nosso material (Quadro 33.3). A nefrolitíase e a nefrocalcinose podem elevar o risco de pielonefrite e de progressão para nefropatia tubulointersticial e insuficiência renal crônica, independente da etiologia de base. A hipocalcemia crônica pode causar paralisia periódica e poliúria, cursando com *Diabetes insipidus* vasopressina-resistente. Quando associada à nefrocalcinose pode resultar em diminuição da habilidade de concentração urinária, incrementando a poliúria⁷⁸.

O diagnóstico laboratorial é suspeitado num paciente com acidose metabólica hiperclorêmica e urina persistentemente alcalina (Fig. 33.3) (exceção pode ser evidenciada em pacientes com ATRd parcial que apresentam capacidade de acidificação urinária)^{15, 83, 90} e em pacientes com ATR incompleta (vide após). A urina deve ser coletada na ausência de infecção urinária, preferencialmente matinal, sob óleo mineral para prevenção de perda de CO₂ e mensurada através de fitas reagentes ou "pHmetro". Acidose metabólica asso-

ciada à urina alcalina pode ser evidenciada também em situações de hipocalcemia crônica secundária à diarreia, na utilização de antiácidos e em dietas estritamente vegetarianas⁵⁷. A prova de acidificação avalia o pH urinário, produção de amônia e acidez titulável, na presença de acidose metabólica já presente ou induzida, por exemplo, pela administração de cloreto de amônio (75mEq/m²)²⁷. Após intervalo variável (por exemplo, 3-5 horas), avaliam-se os parâmetros já mencionados, além da bicarbonatúria, análise da pCO₂ urinária e cálculo da FExc HCO₃⁻. Estes dois últimos parâmetros devem ser interpretados e valorizados numa segunda avaliação, após infusão de bicarbonato (EV ou VO, preferencialmente), na presença de bicarbonato sérico > 22mEq/L. Na ATRd, teremos pH urinário > 5,5, amônia < 35μEq/min/1,73m², acidez titulável < 25μEq/min/1,73m² e excreção urinária de ácido (acidez titulável + amônia) – bicarbonato urinário⁶¹ – < 70 μEq/min/1,73m². A FExc HCO₃⁻ situa-se abaixo de 5% e a pCO₂ (urinária sérica) < 20mmHg (Quadro 33.4). O “anion gap” urinário é positivo (amônia urinária reduzida) nesta patologia^{14, 57}.

Em adultos, portadores de litíase renal, descreve-se a ATRd incompleta, caracterizada por ausência de acidemia metabólica, porém, há inabilidade em reduzir-se o pH urinário durante sobrecarga ácida induzida com cloreto de amônio⁵⁵.

A terapêutica da ATRd visa à neutralização da acidose metabólica e da DOM, incremento do de-

envolvimento pondo-estatural e prevenção da nefrocalcinose e insuficiência renal. A terapia com álcalis objetiva correção da acidemia, manutenção do bicarbonato plasmático acima de 22mEq/L e calciúria abaixo de 4mg/kg/dia. Utilizamos bicarbonato de sódio (2-15mEq/kg/dia) ou, preferencialmente, soluções contendo citrato de potássio, objetivando-se aumento do citrato urinário, correção gradual da hipocalcemia, da acidose e prevenção da nefrocalcinose. A correção deve ser lenta e vigiada clínica e laboratorialmente devido à possibilidade de hipocalcemia e/ou hipocalcemia sintomáticas e eventualmente fatais. Doses elevadas, acima de 20mEq/kg/dia, podem ser necessárias, devido à grande bicarbonatúria associada, freqüente na infância^{7, 64}. A resposta clínica do ponto de vista de recuperação da atividade psicomotora é notória (Fig. 33.5), porém seqüelas ortopédicas com conseqüências estaturais futuras são freqüentes naqueles pacientes com diagnóstico tardio, aderência medicamentosa ou controle da acidose inadequados ou em situações de nefrocalcinose grave estabelecida. Questões sociais e perda de aderência, principalmente na adolescência, estão implicadas nos casos de crescimento insatisfatório e osteodistrofia. Com a idade, após a adolescência, a dosagem de álcalis pode ser reduzida, porém nunca deve ser suspensa, pois o defeito na acidificação com risco de nefrocalcinose é permanente, devendo a terapia ser mantida por toda a vida²⁵.

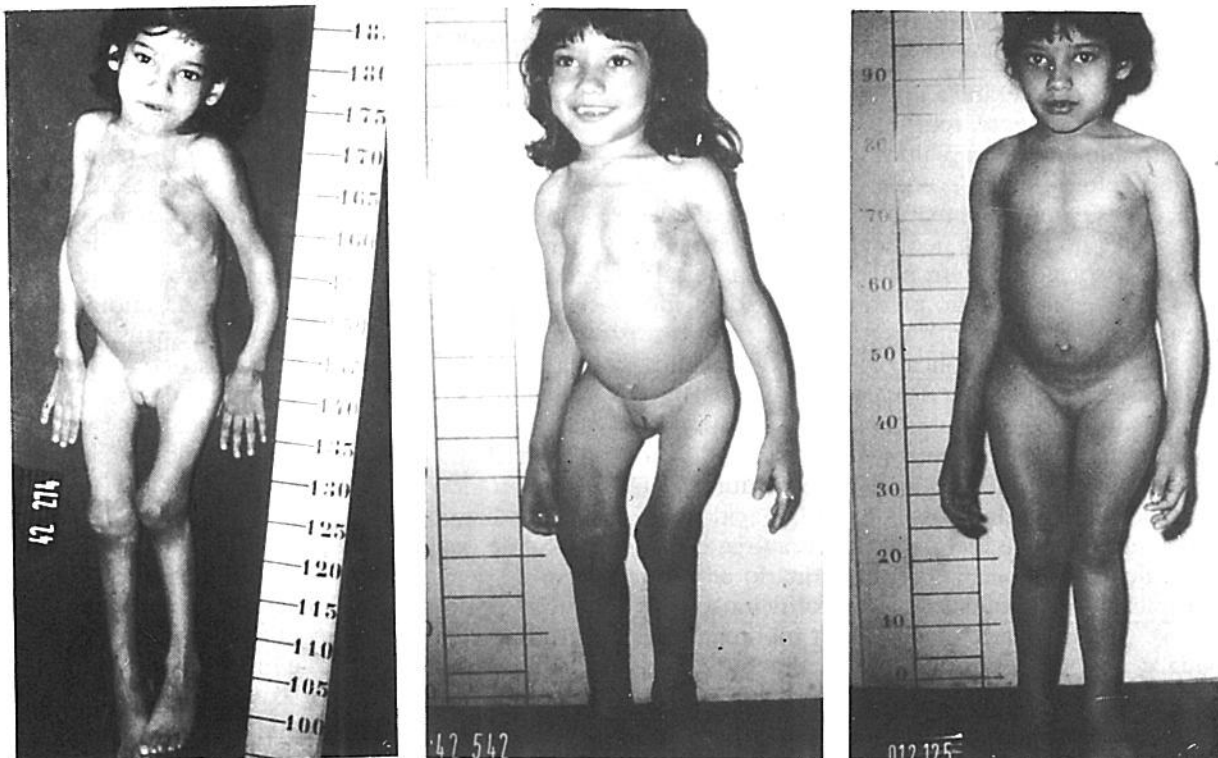


Figura 33.5 – Paciente portadora de acidose tubular renal distal. A) Notar a intensa paresia, hipotonia e sinais de raquitismo evidentes. B) Seis meses e C) Quatro anos pós-terapêutica alcalina. Notar seqüelas ósseas mesmo após instituição terapêutica (diagnóstico tardio).

Acidose tubular renal tipo II (proximal) e síndrome de Fanconi

Caracteriza-se por redução do transporte máximo de bicarbonato no TP, sendo que raramente se apresenta como defeito isolado. Usualmente, ocorre associada a um defeito de transporte proximal múltiplo (tubulopatia complexa), envolvendo distúrbios da reabsorção de glicose, aminoácidos, ácido úrico, fosfato, citrato, proteínas tubulares, dentre outras substâncias, constituindo a síndrome de Fanconi (SF). Nestes pacientes, o nível de proteína transportadora de retinol urinária (RBPu) é elevado, demonstrando disfunção na reabsorção tubular proximal^{8, 71} (Fig. 33.6). Acredita-se que a presença de proteinúria tubular de baixo peso molecular, tais como RBPu e β_2 -microglobulina, possa ser um marcador precoce dos achados da SF⁹³. Para efeitos práticos, nos reportaremos à SF para descrição deste distúrbio de acidificação.

Nos casos de acidose tubular renal proximal (ATRp), em situação de acidemia com bicarbonato plasmático abaixo de 15-18mEq/L, o néfron distal é capaz de reabsorver todo o bicarbonato filtrado, não reabsorvido pelo TP. Desta forma, na ATRp ou nas situações de SF, o pH urinário pode apresentar-se abaixo de 5,5. Portanto, na SF, somente quando o bicarbonato plasmático eleva-se acima de 20-22mEq/L, o pH urinário então se torna alcalino e a FE_{xc} HCO₃⁻ eleva-se acima de 15% (Na ATRd é sempre < 5%).

Na criança, várias doenças de base associam-se à SF, destacando-se os erros inatos do metabolismo (cistinose, intolerância hereditária à frutose etc.), quadros sindrômicos (síndrome de Lowe e síndrome nefrótica), drogas etc. (Quadro 33.5).

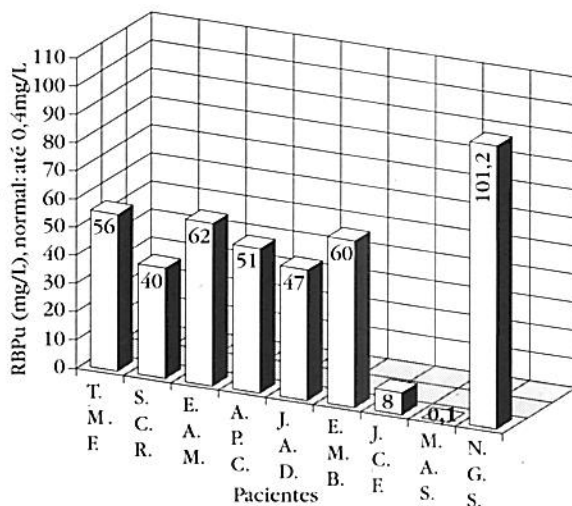


Figura 33.6 – Valores de proteína transportadora de retinol urinária (RBPu) em crianças portadoras de síndrome de Fanconi (n = 9, \bar{x} = 70 + 6,3). Laboratório de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina (Prof. Dr. Aparecido Bernardo Pereira).

Quadro 33.5 – Condições associadas com acidose tubular renal tipo II (proximal).

Primária

- Geneticamente determinada
- Esporádica

Secundária

- Cistinose
- Síndrome de Lowe
- Intolerância hereditária à frutose
- Tirosinemia
- Doença de Wilson
- Galactosemia
- Glicogenose
- Síndrome de Sjögren
- Amiloidose
- Doenças medulares císticas
- Síndrome nefrótica
- Trombose de veia renal
- Mieloma múltiplo
- Hipergamaglobulinemias
- Transplante renal
- Osteopetrose
- Deficiência de vitamina D
- Síndromes vitamina D dependentes
- Hemoglobinúria paroxística noturna
- Deficiência de piruvato-carboxilase
- Deficiência de anidrase carbônica
- Síndrome de York-Yendt

Drogas

- Tetraciclina vencida
- Chumbo, cádmio, mercúrio
- Estreptozotocina
- Tolueno
- Intoxicação por vitamina D
- Sulfas
- Acetazolamida
- Ácido maléico
- G-mercaptopurina
- Lisol
- Cefalotina

Em nossa casuística de 24 casos de síndrome de Fanconi, 70% são formas secundárias, lideradas pela cistinose (Quadro 33.6).

A cistinose é um erro inato do metabolismo da cistina de herança autossômica recessiva. Trata-se de uma doença lisossomal onde há acúmulo de cistina nos lisossomos de várias células do organismo (leucócitos, medula óssea, tireóide, fígado, baço, conjuntiva e principalmente rins)⁴⁰ (Fig. 33.7). De acordo com o conteúdo de cistina intracelular e o curso clínico, distinguimos três variedades de apresentação: infantil ou cistinose nefropática, intermediária ou do adolescente e benigna ou do adulto⁸⁶. A cistinose nefropática é a mais comum e mais grave, cursando com altos níveis de cistina intracelular, variedade que cursa com SF e evolução inexorável para insuficiência renal crônica, com cerca de 10 anos de idade.

A síndrome de Lowe, também chamada oculocerebrorenal, é um distúrbio hereditário raro, ligado ao cromossomo X, envolvendo diversos órgãos, incluindo olhos, sistema nervoso e rins^{1, 28} (Fig. 33.8). Afeta o sexo masculino, onde as principais manifestações são catarata e/ou glaucoma congênito³⁶, atraso neuropsicomotor, hipotonia e

Quadro 33.6 – Crianças portadoras de síndrome de Fanconi. Departamento de Pediatria da Santa Casa de São Paulo – Setor de Nefrologia Infantil (N = 24).

Paciente	Sexo	Raça	Forma	Idade de início
A.P.C.	F	B	Primária	3 anos
R.P.A.	F	B	Cistinose	3 meses
R.A.B.	F	B	Cistinose	3 meses
E.T.L.	F	B	Cistinose	6 meses
M.P.S.	F	B	Primária	5 anos
A.R.Z.	M	B	Síndrome de Lowe	1 mês
G.M.	M	B	Síndrome de Lowe	7 meses
D.M.	M	B	Síndrome de Lowe	8 meses
Z.T.L.	F	B	Cistinose	1 mês
J.G.Z.V.	F	B	Cistinose	2 meses
G.R.B.F.	F	B	Cistinose	8 meses
S.C.R.	F	B	Primária	3 anos
J.A.A.	M	B	Primária	3 anos
E.A.M.	F	P	Primária	2 anos
T.M.F.	F	B	Secundária (?)	1 ano
N.H.G.	M	B	Síndrome de Lowe	2 meses
J.S.G.	F	B	Cistinose	8 meses
E.B.M.	F	B	Cistinose	7 meses
A.P.S.	M	B	Cistinose	7 meses
N.G.S.	F	B	Cistinose	8 meses
L.A.	M	B	Cistinose	7 meses
D.A.S.	M	B	Cistinose	12 meses
J.G.R.	M	B	Primária	2 anos
M.A.S.	M	B	Síndrome de Lowe	2 meses

arreflexia, raquitismo e quadro de ATRp. Dismorfia facial típica e fenômeno oculodigital são estigmas clínicos característicos. O envolvimento renal é variável, podendo cursar com proteinúria tubular^{8, 69, 71} e características de SF. A longo prazo, há perda irreversível da função renal.

As principais manifestações clínicas da SF são déficit pondero-estatural, síndrome poliúria-polidipsia e raquitismo secundário¹⁹ (Fig. 33.9). Nos casos de cistinose, a sintomatologia torna-se mais proeminente no segundo semestre de vida. Episódios intermitentes de febre de origem indeterminada e desidratação, além de hipotonia e tetania são comuns. Pacientes com cistinose iniciam

sintomatologia evidente após o segundo semestre de vida. Em fases mais tardias, podem apresentar cabelos alourados, fotofobia (deposição em cristalino), sinais de hipotireoidismo, manifestações neurológicas variáveis e, nos casos avançados, sintomatologia urêmica. Na SF, nefrocalcinose e nefrolitíase são raras, considerando que estes pacientes apresentam normo ou hiper-citraturia e, freqüentemente, quando descompensados, o pH urinário é ácido^{18, 27}.

Laboratorialmente, acidose metabólica hiperclorêmica associa-se à hipofosfatemia, hipouricemia, hipocalcemia e hipocalemia. Hipercalemiúria, hiperaminoacidúria, hiperuricosúria, glicosúria,

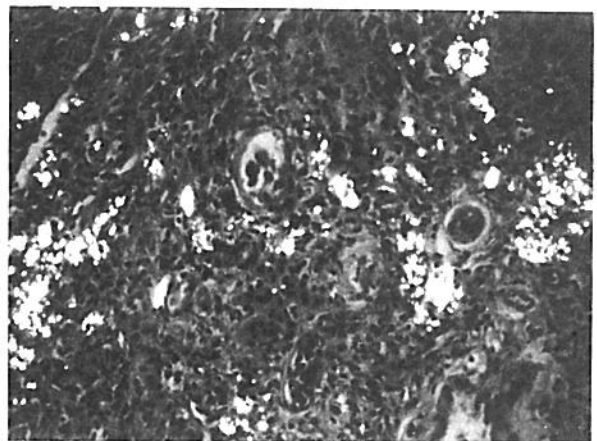
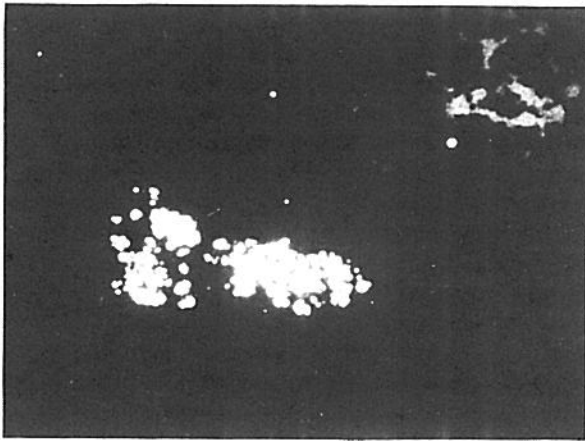
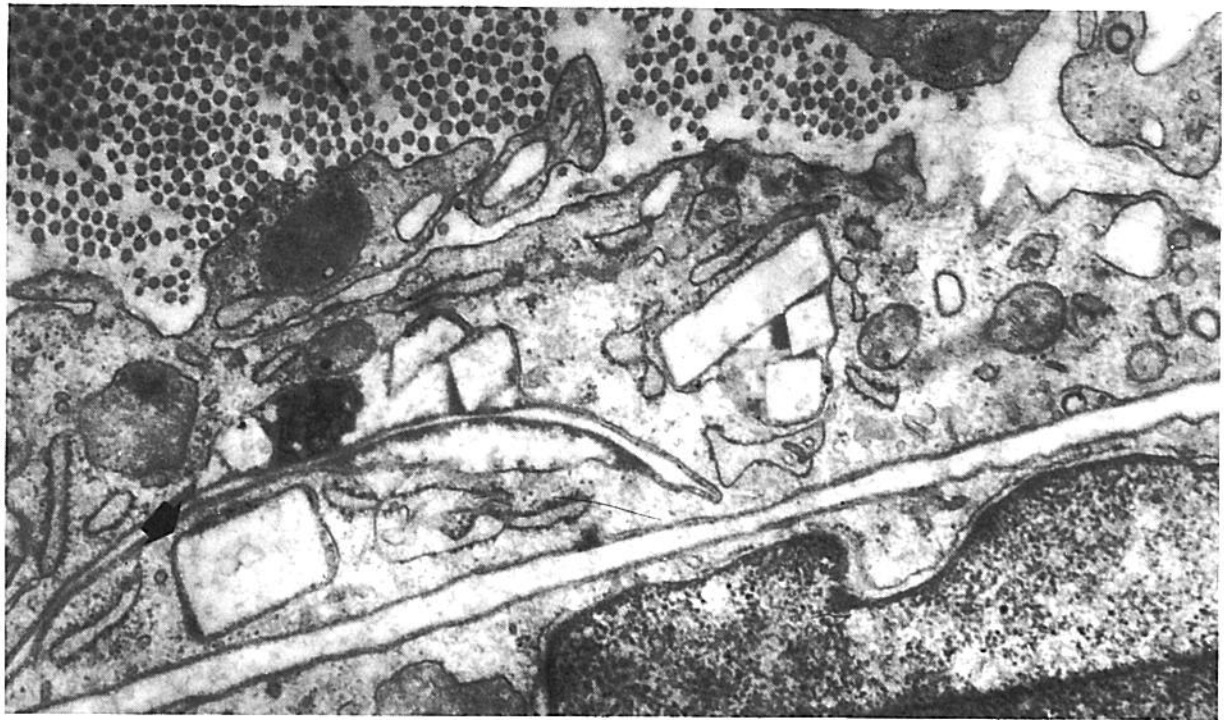


Figura 33.7 – Cistinose. A) Microscopia eletrônica de material de conjuntiva demonstrando fibroblastos com cristais de cistina em lactente de 1 ano e 6 meses (Departamento de Anatomia Patológica da FMUSP – gentileza do Prof. Dr. Sérgio Rosemberg). B) Cristais de cistina em medula óssea sob luz polarizada (Departamento de Citologia, Laboratório da Santa Casa de São Paulo – gentileza do Dr. Luís Gonzaga Pinto Saraiva). C) Cristais de cistina em tecido renal (Departamento de Anatomia Patológica da Santa Casa de São Paulo – gentileza do Dr. Dino Martini Filho).

diminuição da reabsorção tubular de fosfato e proteinúria tubular caracterizam a síndrome de Fanconi. Geralmente, não há necessidade de prova de acidificação. O diagnóstico de ATRp é confirmado de forma elegante, pela presença associada de pH urinário < 5,5 na vigência de bicarbonatemia < 18mEq/L e subsequente elevação do pH acima de 6, quando a bicarbonatemia se apresenta > 20-22mEq/L. Nesta última situação, a $F_{Exc} HCO_3^-$ é maior do que 15%.

Quanto ao tratamento, se houver causa secundária, esta deve ser corrigida ou removida quando possível (exemplo, drogas). Deve-se abordar os distúrbios hidroeletrólíticos e metabó-

licos secundários à doença. Assim, a oferta de álcalis com bicarbonato de sódio ou soluções de citrato de sódio (solução de Sholl) e/ou potássio, preferencialmente, é a pedra angular da terapêutica. A dose inicial deve ser de 2-3mEq/kg/dia com elevação gradual, podendo ser necessárias altas doses, como 30-40mEq/kg/dia. Nesta situação, a associação de tiazídicos (1-2mg/kg/dia) e, num segundo plano, inibidores das prostaglandinas (indometacina, 2-5mg/kg/dia) com o intuito de aumento da reabsorção proximal de bicarbonato e ação hipocalciúrica são tentativas de modulação mais controlada do distúrbio metabólico^{7, 15, 50, 91}. Na utilização criteriosa de indome-



Figura 33.8 – Síndrome de Lowe (oculocerebrorenal). A) Paciente de 1 ano e 5 meses. Notar hipotonia severa. B) Paciente de 11 anos com glaucoma já operado.



Figura 33.9 – Síndrome de Fanconi. Observar alargamento de punhos e rosário raquítico.

tacina deve ser vigiada a função renal e realizada prevenção de lesões da mucosa gastroduodenal. Objetivamos, igualmente, normatização da acidez, bicarbonatemia $> 22\text{mEq/L}$ e normalização da calciúria. A hipofosfatemia, associada à DOM, também deve ser combatida com soluções de fosfato (xarope de fosfato ou cápsulas), 1 a 4g de fósforo elementar por dia e análogos da vitamina D (ergocalciferol, 10-50.000U/dia e calcitriol, 0,25-2 μg /dia) objetivando-se manter a fosfatemia acima de 3mg/dL e normalização da fosfatase alcalina³⁰. Na cistinose, desde 1978, vem se utilizando a cisteamina e a fosfocisteamina, substâncias que depletam os depósitos de cistina intralissossomal através de promoção de interação com o tioldissulfeto para produção de cisteína-cisteamina que apresenta propriedade de atravessar a membrana lisossomal cistinótica⁹². A utilização precoce e a longo prazo parece ter impacto no crescimento, enquanto a deterioração da função renal apresenta progressão mais lenta^{41, 86}. Os resultados parecem animadores nos pacientes detectados nas primeiras semanas⁷⁰. Tivemos oportunidade de usar a fosfocisteamina em duas crianças portadoras de cistinose nefrótica. Uma delas apresentou melhora considerável do estado geral e do crescimento, embora após 2 anos e 6 meses, com 4 anos de idade, já apresentasse "clearance" de creatinina de 50mL/min/1,73m². A segunda criança não se beneficiou da droga, por apresentar in-

tolerância ao medicamento. O transplante renal propicia resultados favoráveis, porém não modifica as complicações extra-renais com a sobrevivida prolongada pós-transplante. Não há acúmulo de cistina nas células do enxerto, embora possa haver deposição intersticial e das células mesangiais⁸⁶. Devem ser monitorizados sinais de hipotireoidismo, complicações oftalmológicas e neurológicas⁴⁰.

Nos casos de síndrome de Lowe, a terapêutica envolve abordagem neurooftalmológica e fisioterápica especializada⁷⁷. Em geral, o distúrbio acidobásico necessita de doses medianas de álcalis (2-10mEq/kg/dia). A DOM, nestes casos grave, juntamente com a hipofosfatemia merecem a mesma abordagem da SF.

Acidose tubular renal tipo III

Também denominada mista, foi assim designada para caracterizar a ATR distal associada à perda importante de bicarbonato de origem proximal^{27, 64, 66}. Observa-se na infância, em torno dos 4-6 anos de idade, para depois se constituir em um defeito tubular distal, motivo pelo qual alguns autores a reconhecem como uma variante da acidose tubular renal tipo I (ATR I). O TP ainda imaturo apresentaria perda considerável de bicarbonato, situando-se a FExC HCO_3^- entre 5-15%.

Acidose tubular renal tipo IV

Caracteriza-se por acidose metabólica hiperclorêmica e hipercalemia, com redução da excreção renal de K^+ , na ausência ou leve redução do ritmo de filtração glomerular (RFG). Alguns autores consideram-na o tipo mais comum de ATR^{64, 66}. Compreende os casos onde exista ou deficiência de aldosterona ou irresponsividade tubular ao mineralocorticoide. A aldosterona, como já citado, é importante no mecanismo de acidificação tubular distal, através da estimulação direta das bombas de íon hidrogênio, secretando H^+ e K^+ . A aldosterona também estimula a produção de amônia tubular e, através da reabsorção de Na^+ preferencial, aumenta o gradiente elétrico e o potencial negativo intraluminal, favorecendo a excreção³² de H^+ . Nestes pacientes, a habilidade de acidificação urinária máxima é mantida, mas a excreção urinária é inapropriadamente reduzida ($< 70\mu\text{Eq}/\text{min}/1,73\text{m}^2$). Uma explicação para tal fato poderia ser que a redução na produção de amônia, decorrente da hipercalemia, promoveria menos amônio necessário para o tamponamento dos íons H^+ secretados, desta forma, acidificando a urina^{23, 57, 64}. McSherry⁹¹ estratificou a ATR tipo IV em cinco subtipos fisiopatológicos.

Subtipo I – corresponderia aos casos onde há deficiência primária de aldosterona (hiperplasia adrenal congênita, doença de Addison e hipoaldosteronismo isolado), caracterizado por hiponatremia, hipernatriurese e tendência à hipotensão. Laboratorialmente, teremos atividade de renina plasmática elevada e aldosterona urinária baixa. A suplementação mineralocorticoide nestes casos corrige a ATR.

Subtipo II – usualmente observado em adultos com hipoaldosteronismo hiporreninêmico e redução no RFG, é relatado no *Diabetes mellitus*, gota, nefrite intersticial, pielonefrite e outras situações de nefrite intersticial. Nestes pacientes, o processo intersticial crônico associado às alterações microvasculares induziriam a destruição das células justaglomerulares da arteríola aferente, diminuição da inervação simpática do aparelho justaglomerular e da produção de renina³². Laboratorialmente, teremos redução da atividade plasmática de renina e aldosterona urinária. A restrição de potássio e a utilização de furosemida associada ao mineralocorticoide têm sido propostas na terapêutica destes pacientes.

Subtipo III – chamado também pseudo-hipoaldosteronismo tipo II ou “shunt” de cloreto é descrito principalmente em adolescentes masculinos hipertensos e em casos familiares⁷⁰. Fisiopatologicamente, existiria reabsorção excessiva de Cl^- tubular, resultando em reabsorção de sódio, hipervolemia, hipertensão arterial e supressão conseqüente da produção de renina e aldosterona⁸⁵. O decréscimo de secreção de H^+ e K^+ pelo TD e a redução de excreção de amônia induziriam acidose metabólica e hipercalemia⁴³. O uso de mineralocorticoide é contra-indicado devido à hipertensão. A administração de tiazídicos e a restrição dietética de cloreto de sódio parecem corrigir a hipercalemia e acidose destes pacientes.

Subtipo IV – conhecido também como pseudo-hipoaldosteronismo tipo I, ocorre classicamente em lactentes que apresentam nefropatia perdedora de sal grave, déficit pondo-estatural, episódios de desidratação, hipercalemia e acidose metabólica hiperclorêmica. Há prevalência familiar e do sexo masculino. Laboratorialmente, a atividade de renina e aldosterona plasmáticas e aldosterona urinária são extremamente elevadas, podendo haver decréscimo da função renal devido à hipovolemia. Há resistência tubular distal à ação mineralocorticoide, e em lactentes o defeito parece ser transitório, desaparecendo após os 2 anos de idade^{43, 64}. Também é descrito em casos de uropatia obstrutiva, desaparecendo após sua correção⁸². O tratamento consiste na administração de cloreto e bicarbonato de sódio.

Subtipo V (“infantil precoce”) – apresenta também irresponsividade tubular à ação da aldosterona, porém de forma incompleta. Acredita-

se que enquanto a excreção de H^+ e K^+ esteja afetada, a reabsorção de Na^+ , mediada pela aldosterona, esteja preservada, significando provável imaturidade tubular com número reduzido de receptores para aldosterona, devido a túbulos distais curtos, presentes em lactentes⁶⁴. Os pacientes apresentam déficit pondero-estatural, vômitos freqüentes, acidose metabólica, hipercalcemia, normotensão e sódio sérico normal. Este subtipo, o mais freqüente, pode estar associado à doença renal unilateral, como rim displásico, multicístico ou seqüela de trombose de veia renal²⁵. O tratamento consiste na administração de álcalis (3-6mEq/kg/dia).

DISTÚRBIOS DO TRANSPORTE DE Na^+ , K^+ e Mg^{2+} Síndrome de Bartter

Enfermidade rara, descrita em 1962 por Bartter e cols., caracteriza-se laboratorialmente por alcalose metabólica hipocalêmica, perda urinária de K^+ e Cl^- , altos níveis de renina, aldosterona e angiotensina II plasmática, normotensão, déficit de concentração urinária, aumento de prostaglandinas urinárias e hiperplasia do aparelho justaglomerular à biópsia renal (Fig. 33.10). Apresenta-se de forma esporádica ou familiar, provavelmente transmitida geneticamente, com início de sintomatologia em geral entre 6 e 12 meses ou mesmo no período neonatal³⁹. Podemos ter história de poliídramnio gestacional. Os sintomas são correlacionados ao grau de hipocalcemia, constituindo-se de ganho pondero-estatural insuficiente, anorexia, fraqueza muscular, câibras, vômitos, constipação, irritabilidade e poliúria-polidipsia. No Departamento de Pediatria da Santa Casa de São Paulo, acompanhamos seis pacientes de três famílias distintas, sugerindo forma de transmissão autossômica recessiva.

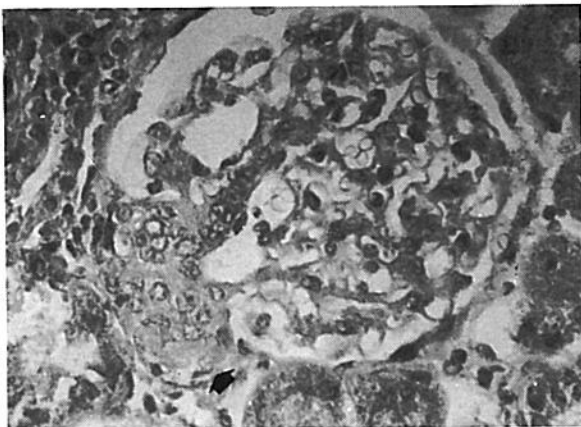


Figura 33.10 – Histopatologia de paciente portador de síndrome de Bartter. Seta = hiperplasia do aparelho justaglomerular (gentileza do Dr. Dino Martini Filho, Departamento de Anatomia Patológica da Santa Casa de São Paulo).

A patogênese da síndrome de Bartter (SB) não está bem esclarecida até o momento, sendo um defeito de reabsorção de cloretos no ramo espesso ascendente da alça de Henle (AEAH) associado à estimulação do sistema renina-aldosterona, a provável causa primária da síndrome^{10, 42, 43}. Especula-se que a perda de cloreto de sódio tubular, com conseqüente hipocloremia e depleção de volume, estimule o sistema renina-aldosterona que, associado ao aumento de oferta distal de sódio e água, induza caliurese e hipocalcemia. A hipocalcemia, resultante também de um decréscimo de reabsorção de potássio tubular, poderia ter um papel na hiperprodução de prostaglandinas E_2 e I_2 , promovendo igualmente secreção de renina. O aumento de angiotensina II (AII) e aldosterona eleva a calcitrina renal que, por sua vez, aumenta a bradicinina plasmática. A alcalose metabólica seria secundária à hipocalcemia e ao aumento de secreção de hidrogênio e potássio no túbulo distal, decorrente da maior oferta distal de sódio e água. A alcalose metabólica caracteriza-se por apresentar cloro urinário elevado ($> 10mEq/L$), também chamada salino-resistente⁴⁷. Nestes pacientes, existe insensibilidade vascular ao efeito pressórico da AII, provavelmente refletindo uma interação com a ação hipotensora da PGE_2 e da bradicinina plasmáticas. O regime de elevada produção de prostaglandinas (PG) como um evento primário ou secundário é assunto controverso, sendo provavelmente causada pela intensa hipocalcemia, poliúria e pela elevação de AII e bradicinina plasmática³⁸. Por outro lado, altos níveis de PG, evidenciados pelo aumento de PGE_2 urinária, também inibem a reabsorção de cloretos em AEAH, aumentando a perda renal de solutos e conseqüentemente potássio. A diminuição da reabsorção de cloreto de sódio para o interstício medular, redução da hipertonicidade medular e a hipocalcemia contribuem para os distúrbios de diluição e concentração urinárias observados na SB. Alguns pacientes apresentam também perda renal de magnésio, associada à perda de cloretos. Na SB, embora existam dados controversos¹⁶, há normo ou hipocalciúria, distinguindo-se dos pacientes com tubulopatia perdedora de cálcio, onde teremos hipercalcúria⁴³. Outros achados da SB são fácies típico⁵³ e anormalidades na agregação plaquetária. Nem todos os pacientes com SB apresentam defeito de transporte na AEAH, observando-se casos com defeitos praticamente exclusivos ao túbulo distal⁷⁴.

O diagnóstico diferencial consiste na utilização crônica de diuréticos de alça (furosemida), vômitos incoercíveis, cloridorréia familiar, cistinose, tubulopatia perdedora de magnésio e tubulopatia perdedora de cálcio.

A tubulopatia perdedora de magnésio caracteriza-se por perda renal primária de magnésio,

sem alteração aparente no metabolismo primário do potássio, embora usualmente a patologia curse com hipocalemia. Estes pacientes apresentam crescimento e desenvolvimento normal, hipermagnesiúria, capacidade de concentração e diluição urinárias normais, ausência de hiperplasia do aparelho justaglomerular e condrocalcinose em alguns casos⁴³. A síndrome de Gitelman, variedade também perdedora de magnésio, apresenta uma evolução benigna, habitualmente de diagnóstico mais tardio, cursando com alcalose metabólica hipocalêmica com hipocalciúria, deficiência de magnésio, episódios de tetania e déficit de crescimento na idade escolar ou adolescência^{16, 44}. A tubulopatia perdedora de cálcio mimetiza os achados da SB, diferenciando-se pela normomagnesiúria, hipercaliúria com nefrocalcinose freqüente e capacidade de diluição urinária normal⁴⁵.

A terapêutica de forma geral, embora apresente excelente resposta clínica, não é curativa. Abrange a utilização de suplementos de potássio (2-10mEq/kg/dia), espironolactona (1-2mg/kg/dia), triamtereno, propranolol e inibidores de

prostaglandina (indometacina, ácido acetilsalicílico e ibuprofen). A utilização de indometacina (2-5mg/kg/dia), associada à espironolactona e suplemento de potássio condiciona excelente melhora da poliúria-polidipsia e ganho ponderal^{7, 15, 96} (Fig. 33.11). A função renal deve ser monitorizada⁵⁰, além da possibilidade de lesões da mucosa gastroduodenal. Recomenda-se a utilização de indometacina até o término do crescimento³⁵. A utilização de magnésio (1-4mg/kg/dia) pode ser coadjuvante na restauração da hipocalemia^{31, 43}.

Síndrome de Liddle

Também denominada pseudo-hiperaldosteronismo, caracteriza-se por alcalose metabólica hipocalêmica, hipertensão arterial, hipercaliúrese, diminuição da capacidade de concentração urinária e decréscimo de secreção de aldosterona⁶⁰. Apresenta tendência familiar e maior prevalência no sexo feminino⁴⁵ com sintomatologia presente na infância ou adolescência com parestesias, fraqueza muscular, paralisia e hipertensão arterial.



Figura 33.11 – A) Paciente de 8 meses de idade portador de síndrome de Barter. B) O mesmo paciente (à direita) com 2 anos e 6 meses de idade (1 ano e 10 meses de terapia com indometacina ao lado de seu irmão (1 ano de idade), também portador, detectado precocemente. C) Os mesmos pacientes, agora com 4 e 3 anos de idade.

Especula-se que há aumento primário da permeabilidade ao sódio e excreção de potássio ao nível do TD, independente de ação mineralocorticoide. O aumento de reabsorção tubular de cloreto de sódio e a expansão do volume extracelular levam à hipertensão arterial e conseqüente supressão de renina plasmática. O aumento de secreção de H⁺ e K⁺ no TD, secundário à elevação da reabsorção de sódio, promoveria a alcalose metabólica hipocalêmica. Não há produção excessiva de mineralocorticoide. A utilização de triamtereno ou amilorida (bloqueio da reabsorção de sódio) e dieta hipossódica habitualmente levam ao controle pressórico e retorno do crescimento^{43, 79}.

DISTÚRBIOS DA CONCENTRAÇÃO URINÁRIA

Diabetes insipidus nefrogênico

Grande número de doenças renais apresentam poliúria e hipostenúria, associadas à ausência de incremento de osmolalidade urinária após restrição hídrica e/ou administração exógena de hormônio antidiurético (HAD). Este quadro, onde a poliúria pode ser conseqüência de lesões tubulares, de lesões do sistema medular renal de concentração urinária ou de situações de resistência à ação do HAD, é denominado, genericamente, como *Diabetes insipidus* nefrogênico (DIN)⁷⁵. Assim, várias doenças renais ou sistêmicas com diferentes locais anatômicos de comprometimento renal podem cursar com DIN. Exemplificamos a SF, SB, doenças císticas medulares, doenças renais policísticas, hipercalcúria renal, anemia falciforme, estados desnutricionais, dentre outras^{9, 61, 78}.

A forma idiopática da enfermidade é rara, geneticamente determinada, de transmissão recessiva ligada ao cromossomo X⁵⁴, admitindo-se também a possibilidade de herança autossômica recessiva. O *Diabetes insipidus* nefrogênico idiopático (DINI) apresenta prevalência no sexo masculino, apresentando sintomatologia precoce logo após o nascimento⁶⁸. Na gestação pode haver poliídramnio⁸⁹, sendo a poliúria e polidipsia pós-natal de intensidade variável, no início freqüentemente despercebida e associada a episódios de febre de origem indeterminada. Irritabilidade (que, em geral, desaparece após a ingestão de líquidos), anorexia, vômitos e déficit ponderal são marcantes. Episódios de desidratação com hipernatremia grave podem determinar seqüelas neurológicas ou óbito. Os mecanismos celulares envolvidos no DINI revelam resposta defeituosa dos receptores V₂ renais e extrarenais¹⁷. Os exames laboratoriais revelam hipernatremia variável associada à hipostenúria e à incapacidade de concentração urinária diante da restrição hídrica e à utilização de HAD (ou acetato

de desmopressina), diferenciando-se dos quadros de *Diabetes insipidus* central. A densidade urinária invariavelmente se situa abaixo de 1.005. Poliúria, eventualmente maior do que 10L/dia, pode favorecer o desenvolvimento de megaureter e bexigas de grande capacidade^{49, 68}.

A terapêutica do DINI obtém freqüentemente benefícios parciais, constando de abordagem dietética (redução da ingestão protéica, objetivando-se diminuição da excreção de água e restrição sódica associada ao uso de tiazídicos)⁶⁸, diuréticos (tiazídicos e/ou amilorida)⁶ e inibidores de prostaglandinas, por haver aumento de PG nestes pacientes^{87, 88} (indometacina, 1-5mg/kg/dia ou ibuprofen 25mg/kg/dia)⁵⁹. Utilizamos este último medicamento associado aos tiazídicos (hidroclorotiazida) nos casos de resposta insatisfatória. A resposta clínica, em termos de poliúria-polidipsia, nem sempre é brilhante, porém, o ganho ponderal-estatural, a atividade clínica e o desenvolvimento psicomotor destas crianças costumam ser significativos.

DISTÚRBIOS DO TRANSPORTE DO FOSFATO E DO METABOLISMO DA VITAMINA D

Os principais distúrbios tubulares envolvidos na homeostase do fósforo (P) e da vitamina D são o raquitismo vitamina D-resistente (RVDR), o raquitismo vitamina D-dependente (RVDD) e o pseudo-hipoparatiroidismo (PHP).

Raquitismo vitamina D-resistente hipofosfatêmico

Descrito por Albright e cols. em 1937⁴, sendo também denominado raquitismo hipofosfatêmico familiar dentre outras sinonímias. Nesta doença, existe um decréscimo da capacidade de reabsorção de P, condicionando hipofosfatemia, deformidades ósseas e baixa estatura. Embora exista a hipótese de deficiência de absorção intestinal de P⁴, estes pacientes apresentam uma tubulopatia proximal com defeito na reabsorção de P, possivelmente por hipersensibilidade ao hormônio paratireoidiano (PTH) ou por defeito celular no transporte de P. A descoberta de um camundongo (Hyp mouse) análogo à doença humana veio sugerir disfunção tubular proximal⁹¹. O PTH costuma estar em níveis normais ou levemente elevados, embora a relação PTH/Ca⁺⁺ apresente-se significativamente elevada em pacientes com DOM não tratados⁵⁸. Associada à diminuição da reabsorção tubular de P e hiperfosfatúria, há redução da absorção intestinal de cálcio e níveis inapropriadamente normais ou baixos de 1,25(OH)₂-D₃ para a hipofosfatemia encontrada, sugerindo um distúrbio nos mecanismos intracelulares de regulação e síntese de calcitriol. A

doença é geneticamente determinada, estando ligada ao cromossomo X⁶³, embora outras formas de transmissão genética sejam citadas. Usualmente, o RVDR manifesta-se nos primeiros anos de vida com certo atraso motor, associada a alterações esqueléticas, deformidades ósseas, principalmente *genu varum* e *genu valgum* e sinais de raquitismo. As mãos podem ser curtas e atarracadas. Progressivamente, observam-se alterações na marcha e baixa estatura. Distúrbios da dentição são evidentes. Além da hipofosfatemia, o PTH e a calcemia são freqüentemente normais, a fosfatase alcalina é elevada e a radiologia demonstra sinais evidentes de raquitismo e osteomalácia nos casos graves²⁰.

O tratamento do RVDR não é completamente satisfatório, consistindo na combinação de fosfato inorgânico (xarope de fosfato ou cápsulas) e vitamina D. Utiliza-se de 1 a 3g de P elementar, até se atingir nível sérico normal para a idade. Freqüentemente nos deparamos com intolerância medicamentosa, vômitos e diarreia na utilização do xarope. Preferencialmente, devemos utilizar o calcitriol (0,25-2µg/dia), monitorizando-se sinais de intoxicação por vitamina D. A associação com hidroclorotiazida e amilorida tem demonstrado benefícios para estes pacientes^{5, 21}. Resposta clínico-laboratorial implica normalização da calcemia, fosfatemia, fosfatase alcalina, calciúria e PTH, além da melhora radiológica do raquitismo ou osteomalácia. Complicações do tratamento incluem hipercalcemia, hipercalcúria e nefrocalcinose.

Raquitismo vitamina D-dependente

O RVDD, também denominado raquitismo pseudovitamina D deficiente, é subdividido nos tipos I e II, conforme a anormalidade básica resulte ou da inabilidade renal em sintetizar a 1,25-(OH)₂-D₃ (tipo I) ou da irresponsividade dos órgãos-alvo (tipo II).

O RVDD tipo I, transmitindo de forma autossômica recessiva, apresenta quadro clínico inicial similar ao raquitismo carencial, ou seja, hipotonia, retardo motor e do crescimento estatural, além dos sinais clássicos e radiológicos de raquitismo progressivos. Laboratorialmente, encontramos hipocalcemia, aumento da fosfatase alcalina, fosfatemia normal ou leve hipofosfatemia, PTH intacto elevado, aminoacidúria, leve fosfatúria e ocasionalmente, nos casos de hiperparatireoidismo acentuado, acidose tubular. Presume-se que a patogênese seja um defeito na 1α-hidroxilação da 25(OH)-D₃ no TP. Desta forma, os níveis circulantes da vitamina D metabolicamente ativa são baixos. A vitamina D (calcitriol) deve ser oferecida em doses iniciais de até 3µg/dia com dose de manutenção variando de 0,2-2µ/dia^{20, 26}. A res-

posta ao tratamento resulta em resposta clínica e radiológica em poucos meses.

O RVDD tipo II caracteriza-se por altos níveis de 1,25(OH)₂-D₃ séricos, sugerindo portanto um defeito pós-síntese da hidroxilação renal. O quadro clínico é semelhante ao tipo I, acrescentando-se elevada freqüência de fraturas ósseas²⁰. Os achados laboratoriais também são semelhantes ao tipo II, exceto pela relativa freqüência de hipofosfatemia. Distinguem-se duas variedades do RVDD tipo II: sem e com alopecia, apresentando características clínicas e bioquímicas semelhantes. Prevalência familiar e provável transmissão autossômica recessiva falam a favor de doença genética em ambas as variedades. Enquanto nos pacientes com RVDD tipo I há resposta com doses ditas fisiológicas de vitamina D, nos pacientes com RVDD tipo II a resposta terapêutica é insatisfatória em geral, mesmo utilizando-se doses farmacológicas. Alguns autores obtiveram resultados parciais utilizando doses de 10-20µg/dia de calcitriol combinado com oferta de cálcio¹¹.

Pseudo-hipoparatireoidismo

O pseudo-hipoparatireoidismo (PHP) é um distúrbio hereditário caracterizado por sintomatologia de hipoparatireoidismo, resposta deficiente dos órgãos-alvo ao PTH, portanto com altos níveis hormonais e anormalidades fenotípicas características³. Os pacientes apresentam hipocalcemia, hiperfosfatemia, alta reabsorção fracional renal de P e respostas calcêmica e fosfatêmica inadequadas à infusão de PTH²⁰. Anormalidades fenotípicas ("osteodistrofia hereditária de Albright") consiste em obesidade, fâcies arredondado, ponte nasal rebaixada, baixa estatura, corpo atarracado, alterações de dentição e anormalidades ósseas múltiplas, dentre elas braquidactilia e encurtamento do quarto e quinto metacarpos. As manifestações em geral são conseqüentes à hipocalcemia com irritabilidade neuromuscular, tetanias, convulsões, espasmos etc. Alterações dentárias, catarata e calcificações metastáticas estão presentes freqüentemente. Outras endocrinopatias podem estar associadas, tais como hipotireoidismo, *Diabetes insipidus* nefrogênico e disfunção gonadal. A herança não é bem estabelecida, sugerindo-se herança dominante ligada ao cromossomo X. O PHP pode ser dividido em dois tipos: tipo I, inexistindo elevação de AMPc urinário após infusão de PTH exógeno, e tipo II, observando-se resposta normal ou acentuada na produção de AMPc urinário²⁹. Estes dados sugerem deficiência de adenilciclase no tipo I e resposta inadequada ao PTH, pós-geração de AMPc, no tipo II³⁴. O tratamento consiste atualmente na administração de calcitriol (0,25-2µg/dia), monitorizando-se os níveis de calcemia. Utilização de vitamina D₂ (50-

100.000U/dia) e complemento cálcico também demonstram sucesso³⁰.

APÊNDICE

Xarope de fosfato (1mL = 40mg de fósforo elementar):

Fosfato dibásico	136,0g
Ácido fosfórico (Nf 85%)	58,5g
Veículo edulcorante q.s.q.	1.000mL

Fosfato em cápsulas (1 cápsula = 125mg de fósforo elementar):

Fosfato ácido de potássio	150mg
Fosfato ácido de sódio	350mg

Solução de Sholl (1mL = 1mEq Na⁺ e 1mEq de álcali):

Ácido cítrico	70g
Citrato de sódio	50g
Água q.s.p.	500mL

Solução de citrato (1mL = 1mEq Na⁺, 1mEq de K⁺ e 2mEq de álcali):

Ácido cítrico	70g
Citrato de sódio	98g
Citrato de potássio	108g
Água q.s.p.	1.000mL

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABASSI, V.; LOWE, C.U. & CALCAGNO, P.L. - Oculo-cerebro-renal syndrome. *Am. J. Dis. Child.*, **115**:145-168, 1968.
- ALBERT, M.S. & WINTERS, R.W. - Acid-base equilibrium of blood in normal infants. *Pediatrics*, **37**:728-732, 1966.
- ALBRIGHT, F.; BURNETT, C.H.; SMITH, P.H. & PARSON, W. - Pseudohypoparathyroidism, an example of Seabright-Bantam syndrome. Report of three cases. *Endocrinology*, **30**:922-932, 1942.
- ALBRIGHT, F.; BUTLER, A.M. & BLOOMBERG, E. - Rickets resistant to vitamin D therapy. *Am. J. Dis. Child.*, **54**:529, 1937.
- ALON, U. & CHAN, J.C.M. - Effect of hydrochlorothiazide and amiloride in renal hypophosphatemic rickets. *Pediatrics*, **75**:754-763, 1985.
- ALON, U. & CHAN, J.C.M. - Hydrochlorothiazide-amiloride in the treatment of congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Am. J. Nephrol.*, **5**:9-13, 1985.
- ANDRADE, O.V.B.; COATES, V.; CORREA, M.M.; RIBEIRO NETO, J.P.M.; MEDEIROS, E.B.; BREZOLIN, N.L. & MELLO, V.R. - Tubulopatias crônicas. In: Toporovski, J.; Mello, V.R.; Perrone, H.C. & Martini Filho, D. (eds.). *Nefrologia Pediátrica*. São Paulo, Sarvier, 1991, p. 299-326.
- ANDRADE, O.V.B.; MELLO, V.R.; TOPOROVSKI, J.; SCHOR, N. & PEREIRA, A.B. - Síndrome de Fanconi (SF) e retinol-binding-protein (RBP) urinária. Abstracts do XVI Congresso Brasileiro de Nefrologia, Rio de Janeiro, 1992, p. 88.
- ANDRADE, O.V.B.; PISTELLI, I.V.; GUIDONI, E.B.M.; CHINELATO, M.M.R.; LONGUI, C.A.; KUHN, J.M. & POLLETTI, C.A. - Distúrbios do metabolismo da água. In: Longui, C. & Monte, O. (eds.). *Endocrinologia para o Pediatra*. São Paulo, Atheneu, 1992, p. 139-165.
- BAEHLER, R.W.; WORK, J.; KOTCHEN, T.A. & McMORROW, G. - Studies on the pathogenesis of Barter's syndrome. *Am. J. Med.*, **69**:933-938, 1980.
- BALSAN, S.; GARABEDIAN, M.; LIBERMAN, U.A. & cols. - Rickets and alopecia with resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D: two different clinical courses with two different cellular defects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **57**:803, 1983.
- BATTLE, D.C.; HIZON, M.; COHEN, E.; GUTTERMAN, C. & GUPTA, R. - The use of the urinary anion gap in the diagnosis of hyperchloremic metabolic acidosis. *N. Engl. J. Med.*, **318**:594-599, 1988.
- BATTLE, D.C.; SEHY, J.T.; ROSEMAN, M.K.; ARRUDA, J.A.L. & KURTZMAN, N.A. - Clinical and pathophysiologic spectrum of acquired distal renal tubular acidosis. *Kidney Int.*, **20**:389-396, 1981.
- BATTLE, D. - Renal tubular acidosis. *Med. Clin. North Am.*, **67**:859-878, 1983.
- BÉTEND, B.; VINCENT, D.M. & FRANÇOIS, R.R. - Successful indomethacin treatment of two pediatric patients with severe tubulopathies. *Helv. Paediat. Acta*, **34**:339-344, 1979.
- BETTINELLI, A.; BIANCHETTI, M.G.; GIRARDIN, E.; CARINGELA, A. & cols. - Use of calcium excretion values to distinguish two forms of primary renal tubular hypokalemic alkalosis: Bartter and Gitelman syndromes. *J. Pediatr.*, **120**:38-43, 1992.
- BICHET, D.G. - Hereditary nephrogenic diabetes insipidus. *Adv. Nephrol.*, **230**:175-189, 1991.
- BRENNER, R.J.; SPRING, D.B.; SEBASTIAN, A.; McSHERRY, E.M.; GENANT, H.K.L.; PALUBINSKAS, A.J. & MORRIS Jr., R.C. - Incidence of radiographically evident bone disease, nephrocalcinosis, and nephrolithiasis in various types of renal tubular acidosis. *N. Engl. J. Med.*, **307**:217-221, 1982.
- BRENTON, D.P.; ISENBERG, D.A.; CUSWORTH, D.C.; GARROD, P.; KRYWAWYCH, S. & STAMP, T.C.B. - The adult presenting idiopathic Fanconi syndrome. *J. Inher. Metab. Dis.*, **4**:211-215, 1981.
- BRUNETE, M.G. - Disorders of phosphate transport. In: Edelman, C.M. (ed.). *Pediatric Kidney Disease*. Boston, Little, Brown, 1992, p. 1777-1800.
- CALDAS, A.; BROYER, M.; DECHAUX, M. & KLEINKNECHT, C. - Primary distal tubular acidosis in childhood: Clinical study and long-term follow-up of 28 patients. *J. Pediatr.*, **121**:233-241, 1992.
- CARUANA, R.J. & BUCKALEW, V.M. - The syndrome of distal (type 1) renal tubular acidosis. *Medicine*, **67**:84-99, 1988.
- CHAN, J.C.M. - Acid-base disorders and the kidney. In: Barnes, L.A. (eds.). *Advances in Pediatrics*. Chicago, Year Book Medical Publishers, vol. 30, 1983, p. 401-471.
- CHAN, J.C.M.; ALON, U. & HIRSCHMAN, G.M. - Renal hypophosphatemic rickets. *J. Pediatr.*, **106**:533-544, 1985.
- CHAN, J.C.M. & ALON, U. - Tubular disorders of acid-base and phosphate metabolism. *Nephron*, **40**:257-279, 1985.
- CHAN, J.C.M. - Phosphate losing nephropathies. *Semin. Nephrol.*, **3**:126-138, 1983.
- CHAN, J.C.M. - Renal tubular acidosis. *J. Pediatr.*, **102**:327-340, 1983.
- CHARNAS, L.R. & GAHL, W.A. - The oculocerebrorenal syndrome de Lowe. *Adv. Pediatr.*, **38**:75-107, 1991.
- CHASE, L.R.; MELSON, G.L. & AURBACH, G.D. - The effect of parathyroid hormone on the concentrations of adenosine 3'5' monophosphate in skeletal tissue in vitro. *J. Biol. Chem.*, **245**:1520-1526, 1970.
- CHESNEY, R.W. & DABBAGH, S. - Disorders of tubular transport of calcium and phosphorus. In: Holliday, M.A.; Barratt, T.M. & Vernier, R.L. (eds.). *Pediatric Nephrology*. 2nd ed., Baltimore, Williams & Wilkins, 1987, p. 586-605.
- CUSHNER, H.M.; PELLER, T.P.; FRIED, T. & DELEA, C.S. - Does magnesium play a role in the hypokalemia of Barter's syndrome. *Am. J. Kidney Dis.*, **16**:495-500, 1990.
- DAVIDMAN, M. & SCHMITZ, P. - Renal tubular acidosis a pathophysiologic approach. *Hosp. Prac.*, **30**:77-96, 1988.
- DILLON, M.J. - Disorders of renal tubular handling of sodium and potassium. In: Holliday, M.A.; Barratt, T.M. & Vernier, R.L. (eds.). *Pediatric Nephrology*. 2nd ed., Williams & Wilkins, 1987, p. 598-605.
- DREZNER, M.K.; NEELON, F.A. & LEOVITZ, H.E. - Pseudohypoparathyroidism type II: a possible defect in the reception of the cyclic AMP signal. *N. Engl. J. Med.*, **289**:1056-1060, 1973.
- DuBOSE Jr., T.D. & ALPERN, R.J. - Renal tubular acidosis. In: Scriver, C.R.; Beaudet, A.L.; Sly, W.S. & Valle, D. (eds.). *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. 6th ed., New York, McGraw-Hill, New York, 1989, p. 2539-2568.

36. DUFIER, J.L. - Ophthalmologic involvement in inherited renal disease. *Adv. Nephrol.*, **21**:143-156, 1992.
37. DUNGER, D.B.; BRENTON, C.P. & CAIN, A.R. - Renal tubular acidosis and nerve deafness. *Arch. Dis. Child.*, **55**:221-225, 1980.
38. DUNN, M.J. - Prostaglandins and Bartter's syndrome (Nephrology forum). *Kidney Int.*, **19**:86-102, 1981.
39. FANAROFF, A.A. & MARTIN, R.J. - Kidney and urinary tract. In: Fanaroff, A.A. & Martin, R.J. (eds.). *Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant*. 5th, ed., St. Louis, Mosby Year Book, 1992, p. 1293-1327.
40. GAHL, W.A. - Cystinosis coming of age. *Adv. Pediatr.*, **33**:95-126, 1986.
41. GAHL, W.A.; REED, G.F.; THOENE, J.G. & cols. - Cysteamine therapy for children with nephropathic cystinosis. *N. Engl. J. Med.*, **316**:971-977, 1987.
42. GILL Jr., J.R. & BARTTER, F.C. - Evidence for a prostaglandin-independent defect in chloride reabsorption in the loop of Henle as a proximal cause of Bartter's syndrome. *Am. J. Med.*, **65**:766-772, 1978.
43. GILL Jr., J.R. - Disorders of renal transport of sodium, potassium, magnesium and calcium. In: Edelman, C.M. (ed.), *Pediatric Kidney Disease*. 2nd ed., Boston, Little, Bruow. 1992, p. 1873-1885.
44. GITELMAN, H.J.; GRAHAM, J.B. & WELT, L.G. - A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans. Assoc. Am. Physicians*, **79**:221-235, 1966.
45. HALPERIN, M.L.; GOLDSTEIN, M.B.; HAIG, A.; JOHNSON, M.D. & STINEBAUGH, B. - Studies on the pathogenesis of type I (distal) renal tubular acidosis as revealed by the urinary pCO₂ tension. *J. Clin. Invest.*, **53**:669-677, 1974.
46. HALPERIN, M.L.; RICHARDSON, R.M.A.; BEAR, R.A.; MAGNER, P.O.; KAMEL K. & ETHIER, J. - Urine ammonium: the key to the diagnosis of distal renal tubular acidosis (Editorial). *Nephron*, **50**:1-4, 1988.
47. HARRINGTON, J.T. - Metabolic alkalosis (Nephrology forum). *Kidney Int.*, **26**:88-97, 1984.
48. HARRINGTON, T.M.; BUNCH, T.W. & Van den BERG, C.J. - Renal tubular acidosis. A new look at treatment of musculoskeletal and renal disease. *Mayo Clin. Proc.*, **58**:354-360, 1983.
49. HARTENBERG, M.A.; CORY, M. & CHAN, J.C.M. - Nephrogenic diabetes insipidus. Radiological and clinical features. *Int. J. Pediatr. Nephrol.*, **6**:281-286, 1985.
50. HAYCOCK, G.B.; AL-DAHHAN, J.; MAK, R.H.K. & CHANTLER, C. - Effect of indomethacin on clinical progress and renal function in cystinosis. *Arch. Dis. Child.*, **57**:934-939, 1982.
51. HYMES, L.C. & WARSHAW, B.L. - Renal tubular acidosis in a patient with recurrent metabolic alkalosis. *Pediatrics*, **72**:207-210, 1983.
52. INASE, N.; OZAWA, K.; SASAKI, S. & MARUMO, F. - Is the urine anion gap a reliable index of urine ammonium excretion in most situations? *Nephron*, **54**:180-181, 1990.
53. JAMES, T.; HOLLAND, N.H. & PRESTON, D. - Bartter's syndrome. Typical facies and normal plasma volume. *Am. J. Dis. Child.*, **129**:1205, 1975.
54. KNOERS, N.; van der HEYDEN, H.; van OOST, B.A.; ROPERS, H.H.; MONNENS, L. & WILLEMS, J. - Nephrogenic diabetes insipidus: close linkage with markers from the distal long arm of the human X chromosome. *Hum. Genet.*, **80**:31-38, 1988.
55. KONNAK, J.W.; KOGAN, B.A. & LAU, K. - Renal calculi associated with incomplete distal renal tubular acidosis. *J. Urol.*, **128**:900-902, 1982.
56. KURTZMAN, N.A. - Disorders of distal acidification. *Kidney Int.*, **38**:720-727, 1990.
57. LASH, J.P. & ARRUDA, J.A.L. - Laboratory evaluation of renal tubular acidosis. *Clin. Lab. Med.*, **13**:117-129, 1993.
58. LEWY, J.E.; CABANA, E.C.; REPETTO, H.A.; CANTER BURY, J.M. & REISS, E. - Serum parathyroid hormone in hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets. *J. Pediatr.*, **81**:294-300, 1972.
59. LIBBER, S.; HARRISON, H. & SPECTOR, D. - Treatment of nephrogenic diabetes insipidus with prostaglandin synthetase inhibitors. *J. Pediatr.*, **108**:305-311, 1986.
60. LIDDLE, G.W.; BLEDSOE, T. & COPPAGE Jr., W.S. - A familial renal disorder simulating primary aldosteronism but with negligible aldosterone secretion. *Trans. Assoc. Am. Physicians*, **76**:199-203, 1963.
61. LIEBERMAN, E. - Workup of the child with polyuria. In: Lieberman, E. (ed.). *Clinical Pediatric Nephrology*. Philadelphia, Lippincott, 1976, p. 134-143.
62. LIFSCHITZ, F.; HARRISON, H.C.; BULL, E.C. & HARRISON, H.E. - Citrate metabolism and the mechanism of renal calcification induced by magnesium depletion. *Metabolism*, **16**:345-357, 1967.
63. MACHLER, M.; FREY, D.; GAL, A.; ORTH, U. & cols. - X-linked dominant hypophosphatemia is closely linked to DNA markers DXS41 and DXS43 at Xp22. *Hum. Genet.*, **73**:271-275, 1986.
64. McSHERRY, E. - Renal tubular acidosis in childhood (Nephrology forum). *Kidney Int.*, **20**:799-809, 1981.
65. MORRIS Jr., R.C. & EVES, H.E. - Inherited disorders of the renal tubule. In: Brenner, B.M. & Rector Jr., F.C. (eds.). *The Kidney*. 4th ed., Philadelphia, Saunders, 1991, vol. 2, p. 1596-1656.
66. MORRIS Jr., R.C. - Renal tubular acidosis. *N. Engl. J. Med.*, **304**:418-420, 1981.
67. MOXEY-MIMS, M. & STAPLETON, F.B. - Renal tubular disorders in the neonate. *Clin. Perinatol.*, **19**:159-178, 1992.
68. NIAUDET, P.; DECHAUX, M.; TRIVIN, C.; LOIRAT, C. & BROYER, M. - Nephrogenic diabetes insipidus: clinical and pathophysiological aspects. In: Grunfeld, J.P. & Maxwell, M.H. (eds.). *Advances in Nephrology*. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1984, p. 247-260.
69. PAPADOPOULOS, N.M.; COSTELLO, R.; CHARNAS, L.; ADAMSON, M.D. & GAHL, W.A. - Electrophoretic examination of proteinuria in Lowe's syndrome and other causes of renal tubular Fanconi syndrome. *Clin. Chem.*, **35**:2231-2233, 1989.
70. PAVER, W.K.A. & PAULINE, G.J. - Hypertension and hypotension without renal disease in a young male. *Med. J. Aust.*, **2**:305-306, 1964.
71. PEREIRA, A.B. - Estudo laboratorial das proteinúrias. *J. Bras. Nefrol.*, **14**:7-11, 1992.
72. POHLMAM, T.; HRUSKA, K.A. & MENON, M. - Renal tubular acidosis. *J. Urol.*, **132**:431-436, 1984.
73. PORTALE, A.A.; BOOTH, B.E. & MORRIS Jr., R.C. - Renal tubular acidosis. In: Holliday, M.A.; Barrat, T.M. & Vernier, R.L. (eds.). *Pediatric Nephrology*. 2nd ed., Baltimore, Williams & Wilkins, 1987, p. 606-622.
74. PUSCHETT, J.B.; GREENBERG, A.; MITRO, R.; PIRAINO, B. & WALLIA, R. - Variant of Bartter's syndrome with a distal tubular rather than loop of Henle defect. *Nephron*, **50**:205-211, 1988.
75. REEVES, W.B. & ANDREOLI, T.E. - Nephrogenic diabetes insipidus. In: Scriver, C.R.; Beaudet, A.L.; Sly, W.S. & Valle, D. (eds.). *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. 6th ed., New York, McGraw-Hill, 1989, p. 1985-2011.
76. REZNIK, V.M.; ADAMSON, M.; ADELMAN, R.D.; MURPHY, J.L.; GAHL, W.A.; CLARK, K.F. & SCHNEIDER, J.A. - Treatment of cystinosis with cysteamine from early infancy. *J. Pediatr.*, **119**:491-493, 1991.
77. RICHARDS, W.; DONNEL, G.N.; WILSON, W.A.; STOWENS, D. & PERRY, T. - The oculo-cerebro-renal syndrome of Lowe. *Am. J. Dis. Child.*, **109**:185-203, 1965.
78. ROBERTSON, G.L. - Differential diagnosis of polyuria. *Annu. Rev. Med.*, **39**:425-442, 1988.
79. RODRIGUEZ, J.A.; BIGLIERI, E.G. & SCHAMBELAN, M. - Pseudohyperaldosteronism with renal tubular resistance to mineralocorticoid hormones. *Trans. Assoc. Am. Physicians*, **94**:172-182, 1981.
80. RODRIGUEZ-SORIANO, J. - Renal tubular acidosis. In: Edelman, C.M. (ed.). *Pediatric Kidney Disease*. Boston, Little, Brown, 1992, p. 1737-1775.

81. RODRIGUEZ-SORIANO, J.; VALLO, A.; CASTILLO, G. & OLIVEROS, R. – Pathophysiology of primary distal renal tubular acidosis. *Int. J. Pediatr. Nephrol.*, **6**:71-78, 1985.
82. RODRIGUEZ-SORIANO, J.; VALLO, A.; OLIVEROS, R. & CASTILLO, G. – Transient pseudohypoaldosteronism secondary to obstructive uropathy in infancy. *J. Pediatr.*, **103**:375-380, 1983.
83. ROTHSTEIN, M.; OBIALO, C. & HRUSKA, K.A. – Renal tubular acidosis. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, **19**:869-887, 1990.
84. SANTOS, F. & CHAN, J.C.M. – Renal tubular acidosis in children. *Am. J. Nephrol.*, **6**:289-295, 1986.
85. SCHAMBELAN, M.; SEBASTIAN, A. & RECTOR Jr., F.C. – Mineralocorticoid-resistant renal hyperkalemia without salt wasting (type II pseudohypoaldosteronism): role of increased renal chloride reabsorption. *Kidney Int.*, **19**:716-727, 1981.
86. SCHNEIDER, J.A. – Hereditary disorders of tubular function. In: Tune, B.M. & Mendoza, S.A. (eds.) *Pediatric Nephrology*. New York, Churchill-Livingstone, 1984, p. 85-109.
87. SEIBERTH, H.W.; LEONHARDT, A.; TÖNSHOFF, B. & GORDJANI, N. – Prostanoids in paediatric kidney diseases. *Pediatric Nephrol.*, **5**:639-649, 1991.
88. SEIBERTH, H.W.; KÖNIGER, S.J.; RASCHER, W.; KÜHL, P.G. & SCHWEER, H. – Role of prostaglandins in hyperprostaglandin E syndrome and in selected renal tubular disorders. *Pediatric Nephrol.*, **1**:491-497, 1987.
89. SMITH, L.G.; KIRSHON, B. & COTTON, D.B. – Indomethacin treatment for polyhydramnios and subsequent infantile nephrogenic diabetes insipidus. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **63**:98-99, 1990.
90. STRIFE, C.F.; CLARDY, C.W.; VARADE, W.S.; PRADA, A.L. & WALDO, B. – Urine-to-blood carbon dioxide tension gradient and maximal depression of urinary pH to distinguish rate-dependent from classic distal renal tubular acidosis in children. *J. Pediatr.*, **122**:60-65, 1993.
91. TENEHOUSE, H.S.; SCRIVER, C.R.; McINNES, R.R. & GLO-RIEUX, F.H. – Renal handling of phosphate in vivo and in vitro by the X-linked hypophosphatemic male mouse: evidence for a defect in the brush border membrane. *Kidney Int.*, **14**:236-244, 1978.
92. THOENE, J.G.; OSHIMA, R.G.; CRAWHALL, J.C.; OLSON, D.I. & SCHNEIDER, J.A. – Intracellular cystine depletion by aminothiols in vitro and in vivo. *J. Clin. Invest.*, **58**:180-189, 1976.
93. TOMLINSON, P.A. – Low molecular weight proteins in children with renal disease. *Pediatr. Nephrol.*, **6**:565-571, 1992.
94. USBERTI, M.; PECORARO, C.; FEDERICO, S.; CIACIARUSO, B.; GUIDA, B.; ROMANO, A.; GRUMETTO, L. & CARBONARO, L. – Mechanism of action of indomethacin in tubular defects. *Pediatrics*, **75**:501-507, 1985.
95. van den BERG, C.J.; HARRINGTON, T.M.; BUNCH, T.W. & PIERIDES, A.M. – Treatment of renal lithiasis associated with renal tubular acidosis. *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.*, **20**:473-476, 1983.
96. VERBERCKMOES, R.; van DAMME, B.; CLEMENT, J.; AMERY, A. & MICHIELSEN, P. – Bartter's syndrome with hyperplasia of renomedullary cells: successful treatment with indomethacin. *Kidney Int.*, **9**:302-307, 1976.

RIM: ENDOTÉLIO E HIPERTENSÃO

Roberto Zatz
Clarice Kazue Fujihara



INFLUÊNCIA DO ENDOTÉLIO SOBRE OUTRAS CÉLULAS E SOBREA MICROCIRCULAÇÃO

O revestimento endotelial da parede vascular, reconhecido do ponto de vista anatômico desde o século XIX, desempenha funções que transcendem em muito o simples papel de barreira física entre o meio circulante e os demais componentes da parede vascular. Data do tempo de William Harvey a noção de que os vasos sanguíneos de alguma forma mantêm a fluidez do sangue⁵⁶. Com o tempo, firmou-se o conceito de que essa característica da rede vascular depende em grande parte da manutenção de um endotélio hígido. Com os avanços ocorridos nas últimas décadas na área de biologia celular e molecular, tornou-se inevitável que uma atenção maior fosse dispensada às possíveis funções que poderiam desempenhar as células endoteliais. Sabe-se hoje que o endotélio possui uma complexa maquinaria bioquímica, que o capacita a sintetizar um grande número de substâncias biologicamente ativas, incluindo compostos vasoativos como a angiotensina II⁵⁹ e certas prostaglandinas⁵⁵, substâncias envolvidas na manutenção das características da superfície do endotélio, tais como o colágeno⁵⁰ e os proteoglicanos⁹, substâncias que atuam na função plaquetária, como o fator de von Willebrand³² e o fator ativador de plaquetas⁶⁰, fatores de crescimento⁵⁸ e outras. Esses compostos exercem efeitos extremamente restritos no espaço, influenciando predominantemente as estruturas vizinhas, em especial as células musculares lisas vasculares (efeito parácrino). No entanto, como as células endoteliais distribuem-se por todo o território vascular, sua atividade termina por exercer enorme influência sobre a

circulação. Em vista desse fato e da quantidade e variedade das substâncias vasoativas produzidas pelo endotélio, é mesmo possível que essas células respondam por uma parcela até há pouco insuspeitada das funções de controle circulatório.

Dentre as substâncias biologicamente relevantes produzidas pelo endotélio, destacam-se de modo especial os compostos vasoativos, capazes de influenciar diretamente o tônus vascular. Um desses compostos, a endotelina, descrita há apenas 5 anos⁵⁷, é o mais poderoso dos vasoconstritores conhecidos, apresentando ação intensa sobre a vasculatura renal⁵. O endotélio é ainda capaz de produzir outros vasoconstritores, como o angiotensina II e o tromboxano. Foi no entanto a capacidade de produzir substâncias vasorrelaxantes que primeiro chamou a atenção sobre a capacidade do endotélio de influenciar o tônus vascular. A exigüidade deste espaço nos obriga a focalizar aqui apenas essas propriedades vasorrelaxantes do endotélio.

FATOR RELAXANTE DERIVADO DO ENDOTÉLIO (EDRF) - ÓXIDO NÍTRICO

Em 1980, Furchgott & Zawadzki²³, estudando o comportamento de aortas isoladas de coelho, demonstraram que, para que o efeito relaxante da acetilcolina se manifestasse, era necessário que o endotélio da preparação estivesse íntegro. Mais tarde, foi possível demonstrar que o endotélio é capaz de liberar um princípio vasorrelaxante bastante difusível, cuja existência é extremamente fugaz²². Essa substância passou a ser conhecida como fator relaxante derivado do endotélio (EDRF). Mais recentemente, várias observações experimentais vieram demonstrar que o EDRF

compartilha uma parcela substancial de suas propriedades químicas e biológicas com o óxido nítrico (NO)¹², sugerindo que o efeito vasorrelaxante do endotélio pode ser atribuído, ao menos em parte, à síntese e liberação desse composto. Esse achado é consistente com o conceito de que as drogas conhecidas como nitrovasodilatadoras, tais como o nitroprussiato de sódio, exercem seu efeito vasorrelaxante através da liberação local de NO². A hipótese de que o EDRF e o NO são na verdade a mesma substância encontra ainda respaldo na observação de que, tal como acontece após a administração de nitroprussiato de sódio, a exposição de células musculares lisas vasculares ao óxido nítrico promove vasorrelaxamento através de um acúmulo citosólico de GMP-cíclico¹⁵. Na verdade, sabe-se que a célula endotelial é capaz de sintetizar NO a partir da L-arginina, tendo como co-fatores o NADPH e o íon cálcio, entre outros³⁶. Mais recentemente, demonstrou-se que a administração aguda de análogos da L-arginina, tais como a NG-L-monometilarginina (L-NMMA) e a NW-L-nitroarginina-metiléster (L-NAME), é capaz de inibir a liberação de óxido nítrico e bloquear os efeitos miorelaxantes do endotélio¹².

INFLUÊNCIA DO EDRF/NO SOBRE A MICROCIRCULAÇÃO RENAL

As propriedades vasorrelaxantes do EDRF/NO foram de início demonstradas em preparações de grandes artérias¹³. Demonstra-se no entanto um efeito semelhante em preparações de arteríolas isoladas⁵³. Além disso, a administração aguda de análogos da L-arginina promove acentuada hipertensão arterial¹⁶ e vasoconstrição renal^{4, 54, 58}, presumivelmente em decorrência da inibição abrupta da biossíntese de NO em vasos de resistência. Essas observações sugerem que a liberação local de NO na microcirculação pode ocorrer de modo contínuo, modulando assim os efeitos de vasoconstritores locais e circulantes e contribuindo para a regulação fina da pressão arterial e do fluxo sanguíneo aos diferentes órgãos. Esse efeito do NO é também observado no caso particular da microcirculação renal: observações recentes em ratos conscientes⁴ e anestesiados^{54, 58} demonstraram que a inibição específica da síntese de NO associa-se a uma intensa vasoconstrição e hipoperfusão renais, sugerindo que o NO exerce um efeito tônico de relaxamento vascular também na microcirculação desse órgão. Uma vez que as células mesangiais são análogas às células musculares lisas¹⁴, é provável que o NO influencie também a microcirculação glomerular. Essa hipótese é consistente com a recente observação de que as células endoteliais do glomérulo têm a ca-

pacidade de liberar NO e de promover um acúmulo de GMP-cíclico em células mesangiais co-incubadas³⁴. Em consonância com esses achados, Zatz & de Nucci observaram que a microcirculação glomerular do rato é extremamente sensível à inibição aguda do NO⁵⁸. Esses investigadores demonstraram que a infusão aguda de um inibidor do NO provoca hipertensão arterial acentuada, além de intensa vasoconstrição renal, corroborando observações anteriores realizadas tanto em ratos anestesiados⁵⁴ como em ratos conscientes⁴. Demonstraram ainda que as resistências das arteríolas glomerulares sofreram aumento pronunciado e que esse efeito distribuiu-se de modo desigual; enquanto a resistência da arteríola aferente aumentou em cerca de 62%, a resistência eferente sofreu um aumento de 128%, sugerindo efeito predominante sobre as arteríolas pós-glomerulares. Em consequência desse desequilíbrio arteriolar e da hipertensão arterial concomitante, a pressão hidráulica glomerular elevou-se de 51 para 73mmHg. O coeficiente de ultrafiltração glomerular Kf reduziu-se em cerca de 40% após a infusão de L-NMMA. A despeito dessas reduções no Kf glomerular e também no fluxo plasmático glomerular, a taxa de filtração por nefro (SNGFR) permaneceu próxima aos valores anteriores à inibição do NO, devido à elevação acentuada e concomitante da pressão hidráulica glomerular. Essas observações experimentais foram subsequentemente confirmadas em sua essência por vários outros grupos de pesquisa^{15, 44}. Essa profunda repercussão da inibição aguda do NO sobre a hemodinâmica sistêmica e a microcirculação renal sugere que o NO, sintetizado continuamente pelo endotélio, exerce um efeito relaxante basal sobre os microvasos renais e opõe-se continuamente à atividade de agentes vasoconstritores, tornando possível uma modulação fina da função microcirculatória renal. É provável a ocorrência de um efeito relaxante semelhante na região mesangial, uma vez que estudos recentes demonstraram que o NO aumenta a produção de GMP-cíclico^{34, 52} e antagoniza o efeito contrátil da angiotensina II⁵² em células mesangiais cultivadas. Dessa forma, a supressão aguda dessa atividade tônica do NO levaria a um desequilíbrio súbito entre os sistemas vasorrelaxantes e vasoconstritores em favor deste último, explicando assim a vasoconstrição renal e a redução do Kf glomerular observadas neste estudo. Todas as evidências atualmente disponíveis sugerem que esse efeito vasorrelaxante tônico ocorre não apenas no rim mas em todos os territórios da microcirculação, conferindo ao NO um papel crítico na regulação instantânea da função circulatória e, por extensão, da pressão arterial.

Os agentes responsáveis pela atividade vasoconstritora evidenciada após a inibição aguda da síntese de NO são desconhecidos atualmente. No

entanto, o padrão das alterações microcirculatórias renais observadas neste estudo é bastante semelhante àquele associado à angiotensina II, uma vez que a administração aguda desse agente *in vivo* também promove hipertensão sistêmica, vasoconstrição predominante da arteríola eferente e hipertensão glomerular^{6, 37}, assim como uma redução no Kf glomerular⁶. Em consonância com essas observações *in vivo*, demonstrou-se *in vitro* que a angiotensina II promove constrição seletiva da arteríola eferente¹⁶ e contração de células mesangiais⁵². Essa constelação de efeitos sobre a microcirculação renal é observada ao menos em parte em associação com outros vasoconstritores tais como a endotelina³, a norepinefrina^{16, 37} e a vasopressina¹⁷. Assim, a ação individual ou combinada dessas substâncias vasoativas, com possível destaque para a angiotensina II, pode explicar a atividade vasoconstritora revelada neste estudo pela inibição aguda da síntese de NO.

EFETOS HEMODINÂMICOS DO BLOQUEIO CRÔNICO DO NO

O papel crucial do NO na regulação da circulação é evidenciado com clareza ainda maior quando a síntese desse radical é inibida cronicamente durante um período de várias semanas. Dois estudos recentes, publicados de modo quase simultâneo^{5, 17}, vieram demonstrar que, neste caso, produz-se um efeito vasoconstritor qualitativamente semelhante ao observado nos experimentos agudos, mas de magnitude muito mais intensa e de natureza progressiva. Em ambos os estudos, a pressão arterial elevou-se progressivamente em ratos tratados com um inibidor do NO, enquanto a taxa de filtração glomerular e o fluxo sanguíneo renal reduziram-se acentuadamente, enquanto a pressão hidráulica glomerular se elevou⁵. Essas alterações da hemodinâmica renal associaram-se à vasoconstrição pronunciada, com a RVR chegando nesses animais a um valor mais de três vezes superior ao dos ratos não tratados. Esses achados, além de corroborar a hipótese de que o NO exerce um efeito relaxante tônico sobre a musculatura lisa vascular, em particular a da microcirculação renal, sublinham a inexistência ou ineficácia de mecanismos que compensem a supressão desse efeito, sugerindo que a produção contínua de NO pelo endotélio possa se constituir em mecanismo central e insubstituível de modulação da atividade vasoconstritora junto à microcirculação. Caberia aqui uma especulação: do ponto de vista evolutivo, a capacidade de elevar abruptamente a pressão arterial (por exemplo, durante uma reação de fuga) ou de mantê-la em níveis adequados (por exem-

plo, durante períodos de privação de fluido e eletrólitos) deve ter representado uma adaptação valiosa para a sobrevivência das espécies. É possível assim que advenha dessa contingência biológica a multiplicidade de sistemas pressores redundantes (simpático, renina-angiotensina, vasopressina, endotelina) que sabemos coexistir nos organismos superiores. A capacidade de produzir vasodilatação generalizada pode ter sido menos vital no sentido de garantir a sobrevivência imediata, sendo sua importância vinculada predominantemente à modulação da atividade vasoconstritora de outros sistemas. Pode ser essa a razão por que é reduzido o número de sistemas vasodepressores, como o das prostaglandinas vasodilatadoras e o do NO. Mais ainda, não parece haver aqui a redundância que se observa em relação aos sistemas vasoconstritores, já que, conforme observado, a ação relaxante do NO parece insubstituível.

Um aspecto interessante desse novo modelo de hipertensão arterial, evidenciado em um desses estudos¹⁷, é sua dependência em relação ao sistema renina-angiotensina: 15 dias após o início da inibição do NO, a atividade plasmática de renina (APR) era mais baixa nos ratos tratados com relação ao controle. Nos ratos que receberam o inibidor do NO por 30-45 dias, observou-se nítida tendência à elevação da APR, embora tenha havido grande variação desse parâmetro. A administração concomitante de uma antagonista específico do sistema renina-angiotensina aos animais tratados com inibidor crônico do NO preveniu em grande parte o desenvolvimento de hipertensão, embora a pressão arterial estivesse ainda anormalmente elevada nesses animais no 30º dia de tratamento. Esses dados sugerem que o sistema renina-angiotensina pode desempenhar um papel de relevo no desenvolvimento da hipertensão arterial que caracteriza este novo modelo. A inibição crônica de NO associou-se ainda à queda na taxa de filtração glomerular e à série de alterações morfológicas da microcirculação renal, tais como espessamento da parede das arteríolas, colapso do tufo glomerular e necrose fibrinóide de parte da parede arteriolar e de parte dos glomerulos. Novamente, a inibição do sistema renina-angiotensina preveniu essa deterioração anatômica e funcional dos rins, sugerindo a participação desse sistema também na gênese dessas lesões.

Já se suspeitava há algum tempo que a deficiência crônica de NO pode levar ao aparecimento de hipertensão arterial. Por exemplo, algumas observações realizadas em pacientes hipertensos dão conta de que a resposta microvascular à acetilcolina, cujo efeito é em grande parte mediado pelo NO, está diminuída¹⁰. Os resultados obtidos experimentalmente com o bloqueio crônico do

NO vêm reforçar essa tese. No entanto, as razões que podem levar ao desenvolvimento dessa hipertensão não estão ainda muito claras. Uma explicação puramente fenomenológica para o fenômeno é a de que, em conseqüência direta da inibição crônica do NO, ocorre um predomínio da atividade vasoconstritora na microcirculação, com aumento conseqüente da resistência periférica. Tal conceito encontra respaldo na observação de que a administração aguda de análogos da L-arginina, por via oral ou endovenosa, eleva acentuadamente a resistência vascular renal^{4, 54, 58}, esplâncnica²⁴ e mesentérica¹⁸, bem como o achado no presente estudo de uma triplicação da resistência vascular renal em ratos que receberam L-NAME durante 30 a 45 dias. Pode ainda ter ocorrido vasoconstrição periférica adicional em decorrência de uma possível hiperatividade simpática, já que observações experimentais recentes sugerem que o NO pode agir como um neurotransmissor autonômico de natureza inibitória⁸ e que sua inibição pode aumentar diretamente a atividade simpática renal^{27, 50}. Deve-se observar no entanto que um estado de vasoconstrição e hipoperfusão renais, especialmente em face de uma fração de filtração elevada como observado neste estudo, pode estar associado a comprometimento da capacidade renal de excretar sódio, podendo assim contribuir para o desenvolvimento de hipertensão arterial através de outro mecanismo básico, defendido com insistência por Guyton e cols.: o da acumulação de fluido no espaço intravascular, com aumento secundário da resistência periférica^{26, 55}. Algumas observações recentes da literatura dão respaldo a essa hipótese. Vários estudos têm demonstrado que a natriurese pressórica, fenômeno central no processo de excreção renal de sódio e na regulação renal da pressão arterial, depende em grande parte da disponibilidade de NO^{31, 39}. Em um estudo recente, Salazar e cols.⁵¹ observaram que a ingestão exagerada de sódio provocava o aparecimento de hipertensão arterial em cães que recebiam cronicamente um inibidor do NO em doses baixas, não pressoras. Obtivemos resultados semelhantes em nosso laboratório (observações não publicadas). Chen & Sanders¹¹ estudaram o comportamento da pressão arterial em face da ingestão de sódio em ratos Dahl. Em uma parcela desses animais, o aumento na ingestão de sódio leva ao desenvolvimento de hipertensão arterial (são os chamados ratos Dahl sensíveis a sal). Já em outros ratos Dahl, a pressão arterial mantém-se em níveis normais mesmo em face de enormes sobrecargas de cloreto de sódio (ratos Dahl resistentes a sal). Esses investigadores demonstraram que os ratos Dahl resistentes têm a capacidade de aumentar rapidamente a produção de NO quando submetidos a sobrecarga salina. Esse

processo não ocorre nos ratos Dahl sensíveis. No entanto, a administração da L-arginina a estes últimos confere-lhes resistência ao sal e impede o desenvolvimento de hipertensão arterial. Observamos ainda em nosso laboratório que a restrição severa à ingestão de sal previne em grande parte o desenvolvimento de hipertensão em ratos com bloqueio crônico de NO (observações não publicadas).

EFEITOS DO BLOQUEIO CRÔNICO DO NO SOBRE A ESTRUTURA RENAL

Os efeitos biológicos do NO, no rim e na circulação sistêmica, transcendem sua atuação sobre a mecânica da musculatura lisa vascular. Conforme observado anteriormente, o NO parece exercer um papel importante na manutenção da higidez do próprio revestimento endotelial, uma vez que é capaz de inibir a adesividade e a agregação plaquetárias, contribuindo assim para manter livre de trombos a superfície do endotélio. Além disso, o NO inibe a multiplicação de células musculares lisas e mesangiais em cultura²⁵, podendo assim atuar como um modulador da resposta inflamatória e proliferativa observada em uma série de processos patológicos. Um dos distúrbios que teoricamente poderiam ser prevenidos pela atuação do NO é a esclerose glomerular. Esse processo parece representar uma espécie de "via final comum" de destruição glomerular em modelos tão díspares como a ablação renal²⁹, a hipertensão "DOCA-sal"¹⁵, o diabetes experimental⁵⁹ e a administração de puromicina¹. Os mecanismos que poderiam explicar esse processo incluem a hipertensão glomerular⁷, a coagulação intracapilar¹⁰ e a proliferação celular³³, entre vários outros. Estudos realizados anteriormente em nosso laboratório¹⁹ sugerem que uma das seqüências de eventos que poderiam culminar no desenvolvimento de esclerose glomerular seria:

1. lesão endotelial, talvez em decorrência de hipertensão intracapilar;
2. agregação plaquetária e formação de microtrombos junto a essas áreas de interrupção do revestimento endotelial e conseqüente exposição de colágeno;
3. obstrução de alças capilares e liberação de fatores de proliferação de origem plaquetária;
4. proliferação celular e formação de crescentes, com produção exacerbada de colágeno e cicatrização progressiva do glomérulo. De acordo com essa discussão, portanto, a inibição prolongada da síntese de NO poderia, ao menos em tese, favorecer a instalação de todos esses mecanismos e promover ou facilitar o desenvolvimento de um processo de esclerose glomerular.

Conforme mencionado, a inibição crônica da síntese de NO, além de conduzir à hipertensão arterial progressiva, promove também o aparecimento de alterações acentuadas da morfologia renal. Algumas dessas anomalias, incluindo o espessamento da parede arteriolar com estreitamento luminal e áreas esparsas de atrofia tubular e intersticial, são consistentes com o efeito da hipertensão arterial prolongada sobre a microcirculação renal²⁸. Além disso, observa-se nesses ratos a presença de colapso glomerular focal, aparentemente uma conseqüência do acentuado estreitamento da respectiva arteríola aferente. Uma parcela substancial desses ratos exibe ainda lesões microvasculares características da hipertensão maligna, tais como hipertrofia extrema da parede arteriolar, com virtual obliteração do lume desses vasos e necrose fibrinóide segmentar dos glomérulos. Outra anomalia sistematicamente observada nesses animais é a expansão do interstício renal, em grande parte invadido por um tecido cicatricial. Não se observam nesses animais, no entanto, lesões de esclerose glomerular em quantidade apreciável, ao contrário do que se esperaria em face das considerações enumeradas acima. Esse dado negativo não exclui no entanto a possibilidade de que o bloqueio crônico do NO facilite o desenvolvimento de glomerulopatia progressiva. Para testar essa hipótese, associamos em nosso laboratório a inibição crônica do NO à retirada de 5/6 da massa renal²⁰. Este último procedimento leva em cerca de dois meses ao desenvolvimento de esclerose glomerular acentuada. Três semanas após essa nefrectomia parcial, as lesões glomerulares observadas nos ratos não tratados com o bloqueador do NO foram apenas discretas, como seria de se esperar, dado o curto período de observação. O quadro histológico renal foi no entanto substancialmente diferente quando essas duas manobras, ablação renal e inibição do NO, foram associadas. Nesses ratos, o principal achado foi o de uma esclerose glomerular de natureza grave, tanto do ponto de vista da frequência com que as lesões ocorreram, como também, e principalmente, da extensão que elas atingiram, inclusive com a hialinização completa de um número considerável de glomérulos. Essa maior gravidade do processo de esclerose glomerular, ainda mais evidente ao exame comparativo dos índices de lesão glomerular, sugere a ocorrência de algum tipo de interação entre a inibição do NO e a ablação renal, resultando em um processo de esclerose muito mais agressivo. É improvável que essa interação esteja relacionada à elevação exagerada da pressão arterial, uma vez que não houve diferenças significativas com relação a esse parâmetro entre os dois grupos de ratos subnefrectomizados. Uma das bases fisiopatológicas dessa interação poderia ser a hiperten-

são glomerular exagerada observada nos animais com bloqueio do NO uma semana após a nefrectomia parcial (observações não publicadas). Uma forma alternativa de interação entre os dois modelos experimentais poderia envolver a proliferação exagerada de células do próprio glomérulo, assim como de células provenientes da circulação sistêmica, envolvidas no desenvolvimento de processo inflamatório³³. É possível que essa exacerbação da mitogênese ocorra no modelo de ablação renal, já caracterizado por forte tendência à hipertrofia vicariante do tecido renal remanescente. Esse processo poderia ser consideravelmente intensificação pela inibição simultânea da síntese de NO, uma vez que o mesmo parece funcionar como um agente antimitótico em células cultivadas²⁵. Essa exacerbação da mitogênese, com instalação de um processo inflamatório crônico, pode ter sido ainda maior nos glomérulos que sofrem necrose fibrinóide parcial ou total. Nesses glomérulos, é freqüente a reabsorção do tecido necrosado, com recanalização do espaço correspondente e formação de verdadeiros microaneurismas. No contexto de uma tendência exagerada à proliferação celular, esse processo pode evoluir para uma rápida organização dessa área necrótica, com formação de quantidades exageradas de matriz fibrosa, desenvolvimento de sinéquias do tufo glomerular com o folheto parietal da cápsula de Bowman e extensão progressiva desse processo ao restante do glomérulo, originando assim o complexo quadro histológico observado nesses ratos. Deve-se observar que a formação de microaneurismas glomerulares, descrita por alguns investigadores em pacientes diabéticos, tem sido apontada como uma possível forma precursora da glomerulosclerose associada àquela doença³⁸. Uma outra forma de interação pode ainda ter sido representada pela formação de microtrombos intracapilares associados a lesões endoteliais⁴⁰. É possível que esse conjunto de eventos seja total ou parcialmente responsável pelo desenvolvimento das lesões aqui descritas. São no entanto necessárias investigações mais aprofundadas dos fatores patogênicos possivelmente envolvidos nesse processo, para que se possa compreender com maior clareza a natureza desse aparente sinergismo entre a ablação renal e a inibição do NO.

Em outro estudo desenvolvido em nosso laboratório²¹, o bloqueio crônico do NO foi associado a aumento exagerado na ingestão de cloreto de sódio, uma manobra que, demonstrou-se, agrava as lesões glomerulares observadas em outros modelos experimentais¹². Um mês após o início desse procedimento, os animais haviam desenvolvido proteinúria maciça e esclerose glomerular, alterações ausentes naqueles tratados apenas com o inibidor do NO, além de fibrose bem

mais extensa do interstício renal. Aqui também é possível ter havido uma interação em vários níveis entre a inibição do NO e a manobra utilizada para agravar seus efeitos, no caso a sobrecarga salina. Com 15 dias de tratamento, os ratos que recebiam o inibidor do NO apresentavam elevação da pressão hidráulica glomerular, confirmando observações anteriores da literatura⁵. Essa hipertensão glomerular mostrou-se mais acentuada no grupo tratado também com sobrecarga salina, sugerindo que a maior gravidade das lesões glomerulares observadas nesses ratos poderia ser devida a uma agressão mecânica mais intensa ao capilar glomerular. Da mesma forma que na associação entre nefrectomia parcial e bloqueio do NO, pode ter havido também uma potencialização pela sobrecarga salina do efeito mitogênico da inibição do NO, particularmente no que diz respeito à expansão do interstício renal, onde a proliferação excessiva de fibroblastos e outras células desempenha provavelmente um papel de destaque.

SUMÁRIO E CONCLUSÕES

Em resumo, os estudos aqui descritos sugerem que o óxido nítrico desempenha um papel de extrema relevância no controle da função vasomotora e da atividade celular na microcirculação, em especial no território renal. A inibição abrupta de sua biossíntese leva à elevação da pressão arterial e à vasoconstrição renal acentuada, de localização predominantemente eferente, com aumento associado da pressão hidráulica glomerular. Quando persistente, essa inibição provoca quadro de hipertensão arterial grave e progressiva, acompanhada na microcirculação renal por vasoconstrição acentuada e hipertensão glomerular, além de fibrose intersticial, estreitamento arteriolar, colapso glomerular focal e lesões microvasculares características de hipertensão maligna, tais como endarterite obliterante e necrose fibrinóide da parede arteriolar e de segmentos dos glomérulos, com formação de microaneurismas glomerulares. Quando a essa inibição do NO associam-se manobras tais como a nefrectomia parcial ou a sobrecarga salina, essas lesões evoluem para um quadro de esclerose glomerular grave, talvez em decorrência de uma soma dos efeitos dessas manobras sobre fatores patogênicos tais como a hipertensão glomerular e a proliferação celular. A possibilidade de se suprimir cronicamente a síntese de NO no rato veio portanto permitir, além de uma compreensão mais profunda do papel desse radical livre no controle da circulação, o desenvolvimento de novos modelos experimentais de hipertensão arterial e de nefropatias crônicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDERSON, S.; DIAMOND, J.R.; KARNOVSKY, M.J. & BRENNER, B.M. – Mechanisms underlying transition from acute glomerular injury to late glomerular sclerosis in a rat model of nephrotic syndrome. *J. Clin. Invest.*, **82**:1757-1768, 1988.
- ÅNGGÅRD, E.E. – The endothelium – the body's largest endocrine gland? *J. Endocrinol.*, **127**:371-375, 1990.
- BADR, K.F.; MURRAY, J.J.; BREYER, M.D.; TAKAHASHI, K.; INAGAMI, T. & HARRIS, R.C. – Mesangial cell, glomerular and renal vascular responses to endothelin in the rat kidney. Elucidation of signal transduction pathways. *J. Clin. Invest.*, **83**:336-342, 1989.
- BAYLIS, C.; HARTON, P. & ENGELS, K. – Endothelium-derived relaxing factor controls renal hemodynamics in the normal rat kidney. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **1**:875-881, 1990.
- BAYLIS, C.; MITRUKA, B. & DENG, A. – Chronic blockade of nitric oxide synthesis in the rat produces systemic hypertension and glomerular damage. *J. Clin. Invest.*, **90**:278-291, 1992.
- BLANTZ, R.C.; KONNEN, K.S. & TUCKER, B.J. – Angiotensin II effects upon the glomerular microcirculation and ultrafiltration coefficient of the rat. *J. Clin. Invest.*, **57**:419-434, 1976.
- BRENNER, B.M. – Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am. J. Physiol.*, **249**:F324-337, 1985.
- BULT, H.; BOECKXSTAENS, G.E.; PELCKMANS, P.A.; JORDAENS, F.H.; VAN MAERCKE, Y.M. & HERMAN, A.G. – Nitric oxide as an inhibitory non-adrenergic noncholinergic neurotransmitter. *Nature*, **345**:346-347, 1990.
- BUONASSISI, V. – Sulfated mucopolysaccharide synthesis and secretion in endothelial cell cultures. *Exp. Cell. Res.*, **76**:363-368, 1973.
- CALVER, A.; COLLIER, J.; MONCADA, S. & VALLANCE, P. – Effect of local intra-arterial N^G-monomethyl-L-arginine in patients with hypertension: the nitric oxide dilator mechanism appears abnormal. *J. Hypertens.*, **10**:1025-1031, 1992.
- CHEN, P.I. & SANDERS, P.W. – L-arginine abrogates salt-sensitive hypertension in Dahl/Rapp rats. *J. Clin. Invest.*, **88**:1559-1567, 1991.
- DANIELS, B.S. & HOSTETTER, T.H. – Adverse effects of growth in the glomerular microcirculation. *Am. J. Physiol.*, **258**:F1409-F1416, 1990.
- DENG, A. & BAYLIS, C. – Locally produced EDRF controls preglomerular resistance and ultrafiltration coefficient. *Am. J. Physiol.*, **264**:F212-F215, 1993.
- DRENCKHAHN, D.; SCHNITTLER, H.; NOBILING, R. & KRIZ, W. – Ultrastructural organization of contractile proteins in rat glomerular mesangial cells. *Am. J. Pathol.*, **137**:1343-1351, 1990.
- DWORKIN, L.D.; HOSTETTER, T.H.; RENNKE, H.G. & BRENNER, B.M. – Hemodynamic basis for glomerular injury in rats with injury in rats with desoxycorticosterone-salt hypertension. *J. Clin. Invest.*, **73**:1448-1461, 1984.
- EDWARDS, R.M. – Segmental effects of norepinephrine and angiotensin II on isolated renal microvessels. *Am. J. Physiol.*, **244**:F526-F534, 1983.
- EDWARDS, R.M. – Renal microvascular effects of vasopressin and vasopressin antagonists. *Am. J. Physiol.*, **256**:F274-F278, 1983.
- FORTES, Z.B.; OLIVEIRA, M.A.; SCIVOLETTO R.; CARVALHO, M.H.C.; DE NUCCI, G. & NIGRO, D. – Nitric oxide release may be involved in the microcirculatory response to acetylcholine. *Eur. J. Pharmacol.*, **182**:143-147, 1990.
- FUJIHARA, C.K.; LIMONGI, D.M.Z.P.; FALZONE, R.; GRAUDENZ, M.S. & ZATZ, R. – Pathogenesis of glomerular sclerosis in subtotal nephrectomized analbuminemic rats. *Am. J. Physiol.*, **261**:F256-F264, 1991.
- FUJIHARA, C.K.; MICHELAZZO, S.M.; SANTOS, M.M.; DE NUCCI, G. & ZATZ, R. – *Chronic Nitric Oxide Inhibition Worsens Glomerular Injury in the Renal Kidney*. XIIIth International Congress of Nephrology, Jerusalem, 1993, p. 52 (Abstract).

21. FUJIHARA, C.K.; MICHELAZZO, S.M.; SENA, C.R.; PADILHA, R.M.; SANTOS, M.M.; DE NUCCI, G. & ZATZ, R. – *Massive Albuminuria and Renal Parenchymal Injury by Chronic Nitric Oxide Inhibition and Salt Overload*. XIIth International Congress of Nephrology, Jerusalem, 1993, p. 52 (Abstract).
22. FURCHGOTT, R.F. – The role of endothelium in the responses of vascular smooth muscle to drugs. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **24**:175-197, 1984.
23. FURCHGOTT, R.F. & ZAWADZKI, J.V. – The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, **288**:376-376, 1980.
24. GARDINER, S.M.; COMPTON, A.M.; BENNET, T.; PALMER, R.M.J. & MONCADA, S. – Regional hemodynamic changes during oral ingestion of N^G-monomethyl-L-arginine or N^G-nitro-L-arginine methyl ester in conscious Brattleboro rats. *Br. J. Pharmacol.*, **101**:10-12, 1990.
25. GARG, U.C. & HASSID, A. – Inhibition of rat mesangial cell mitogenesis by nitric oxidegenerating vasodilators. *Am. J. Physiol.*, **257**:F60-66, 1989.
26. GUYTON, A.C. – Long-term arterial pressure control: an analysis from animal experiments and computer and graphic models. *Am. J. Physiol.*, **259**:R865-877, 1990.
27. HARADA, S.; TOKUNAGA, S.; MOMOHARA, M.; MASAKI, H.; TAGAWA, T.; IMAIZUMI, T. & TAKESHITA, A. – Inhibition of nitric oxide formation in the nucleus tractus solitarius increases renal sympathetic nerve activity in rabbits. *Circ. Res.*, **72**:511-516, 1993.
28. HEPTINSTALL, R.H. – Hypertension. In: Heptinstall, R.H. (ed.). *Pathology of the Kidney*; 3rd ed., Boston, Little Brown, 1983, p. 1347-1454.
29. HOSTETTER, T.H.; OLSON, J.L.; RENNKE, H.G.; VENKATACHALAM, M.A. & BRENNER, B.M. – Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am. J. Physiol.*, **241**:F85-F93, 1981.
30. HOWARD, B.V.; MACARAK, E.J.; GUNSAN, D. & KEFALIDES, N.A. – Characterization of the collagen synthesized by endothelial cells in culture. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **73**:2361-2364, 1976.
31. IIKENAGA, I.; SUZUKI, H.; ISHII, N.; ITOH, H. & SARUTA, T. – Role of NO on pressorenatriuresis in Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats. *Kidney Int.*, **43**:205-211, 1993.
32. JAFFE, E.A. – Endothelial cells and the biology of factor VIII. *N. Engl. J. Med.*, **296**:377-386, 1977.
33. KLAHR, S.; SCHREINER, G. & ICHIKAWA, I. – The progression of renal disease. *N. Engl. J. Med.*, **318**:1657-1666, 1988.
34. MARSDEN, P.A.; BROCK, T. & BALLERMAN, B.J. – Glomerular endothelial cells respond to calcium-mobilizing agonists with release of EDRF. *Am. J. Physiol.*, **258**:F1295-F1303, 1990.
35. MONCADA, S.; GRYGLEWSKI, R.; BUNTING, S. & VANE, J.R. – An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature*, **263**:663-665, 1976.
36. MONCADA, S. & HIGGS, E.A. – Endogenous nitric oxide: physiology, pathology and clinical relevance. *Eur. J. Clin. Invest.*, **21**:361-374, 1991.
37. MYERS, B.D.; DEEN, W.M. & BRENNER, B.M. – Effects of norepinephrine and angiotensin II on the determinants of glomerular ultrafiltration and proximal tubule fluid reabsorption in the rat. *Circ. Res.*, **37**:101-110, 1975.
38. NAKAMOTO, Y.; TAKAZAKURA, E.; HAYAKAWA, H.; KAWAI, K.; DOHI, K.; FUJIOKA, M.; KIDA, H.; HATTORI, N. & TAKEUCHI, J. – Intrarenal microaneurysms in diabetic nephropathy. *Lab. Invest.*, **42**:433-439, 1980.
39. NAKAMURA, T.; ALBEROLA, A.M. & GRANGER, J.P. – Role of renal interstitial pressure as a mediator of sodium retention during systemic blockade of nitric oxide. *Hypertension*, **21**:956-960, 1993.
40. OLSON, J.L.; De URDANETA, A.G. & HEPTINSTALL, R.H. – Glomerular hyalinosis and its relation to hyperfiltration. *Lab. Invest.*, **52**:387-398, 1985.
41. PALMER, R.M.J.; FERRIGE, A.G. & MONCADA, S. – Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*, **327**:524-526, 1987.
42. PALMER, R.M.J.; REES, D.D.; ASHTON, D.S. & MONCADA, S. – L-arginine is the physiological precursor for the formation of nitric oxide in endothelium-dependent relaxation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **153**:1251-1256, 1988.
43. POHL, U.; HOLTZ, J.; BUSSE, R. & BASSENGE, E. – Crucial role of endothelium in the vasodilator response to increased flow *in vivo*. *Hypertension*, **8**:37-44, 1986.
44. RADERMACHER, J.; KLANKE, B.; SCHUREK, H.-J.; STOLTE, H.F. & FRÖLICH, J.C. – Importance of NO/EDRF for glomerular and tubular function: studies in the isolated perfused kidney. *Kidney Int.*, **41**:1549-1559, 1992.
45. RAPOPORT, R.M. & MURAD, F. – Agonist-induced endothelium-dependent relaxation in rat thoracic aorta may be mediated through cGMP. *Circ. Res.*, **52**:352-357, 1983.
46. REES, D.D.; PALMER, R.M.J. & MONCADA, S. – Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **86**:3375-3378, 1989.
47. RIBEIRO, M.O.; ANTUNES, E.; DE NUCCI, G. & ZATZ, R. – Chronic blockade of nitric oxide synthesis: a new model of arterial hypertension. *Hypertension*, **20**:298-303, 1992.
48. ROSS, R.; RAINES, E.W. & BOWEN-POPE, D.F. – The biology of platelet-derived growth factor. *Cell*, **46**:155-169, 1986.
49. RYAN, J.W. & RYAN, U.S. – Is the lung a para-endocrine organ? *Am. J. Med.*, **63**:595-603, 1977.
50. SAKUMA, I.; TOGASHI, H.; YOSHIOKA, M.; SAITO, H.; YANAGIDA, M.; TAMURA, M.; KOBAYASHI, T.; YASUDA, H.; GROSS, S.S. & LEVI, R. – N^G-methyl-L-arginine, an inhibitor of L-arginine-derived nitric oxide synthesis, stimulates renal sympathetic nerve activity *in vivo*. A role for nitric oxide in the central regulation of sympathetic tone? *Circ. Res.*, **70**:607-611, 1992.
51. SALAZAR, F.J.; ALBEROLA, A.; PINILLA, J.M.; ROMERO, J.C. & QUESADA, T. – Salt-induced increase in arterial pressure during nitric oxide synthesis inhibition. *Hypertension*, **22**:49-55, 1993.
52. SCHULTZ, P.J.; SCHORER, A.E. & RAIJ, L. – Effects of endothelium-derived relaxing factor and nitric oxide on rat mesangial cells. *Am. J. Physiol.*, **258**:F162-F167, 1990.
53. TEFAMARIAN, B.; HALPERN, V. & OSOL, G. – Effects of perfusion and endothelium on the reactivity of isolated resistance arteries. *Blood Vessels*, **22**:301-305, 1985.
54. TOLINS, J.P.; PALMER, R.M.; MONCADA, S. & RAIJ, L. – Role of endothelium-derived relaxing factor in regulation of renal hemodynamic responses. *Am. J. Physiol.*, **258**:H655-H662, 1990.
55. van HOOFT, I.M.S.; GROBBEE, D.E.; DERKX, F.H.M.; DE LEEUW, P.W.; SCHALEKAMP, M.A.D.H. & HOFMAN, A. – Renal hemodynamics and the renin-angiotensin-aldosterone system in normotensive subjects with hypertensive and normotensive parents. *N. Engl. J. Med.*, **324**:1305-1311, 1991.
56. VANE, J.R.; ÅNGGÅRD, E.E. & BOTTING, R.M. – Regulatory functions of the vascular endothelium. *N. Engl. J. Med.*, **323**:27-36, 1990.
57. YANAGISAWA, M.; KURIHARA, H.; KIMURA, S.; TOMOBE, Y.; KABEYASTI, M.; MITSUI, Y.; YAZAKI, Y.; GOTO, K. & MASAOKI, T. – A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*, **332**:411-415, 1988.
58. ZATZ, R. & DE NUCCI, G. – Effects of acute nitric oxide inhibition on rat glomerular microcirculation. *Am. J. Physiol.*, **30**:F360-F363, 1991.
59. 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.
60. ZIMMERMAN, G.A.; McINTYRE, T.M. & PRESCOTT, S.M. – Production of platelet-activating factor by human vascular endothelium cells: evidence for a requirement for specific agonists and modulation by prostacyclin. *Circulation*, **72**:718-727, 1985.

MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL

Dante Marcelo Artigas Giorgi



HISTÓRICO

A medida da pressão arterial foi realizada pela primeira vez em 1733 pelo Reverendo Stephen Hales. Ele, em uma tentativa de ver diretamente a pulsação do sangue, introduziu um tubo de vidro na carótida de uma égua, observando a altura atingida pelo sangue no tubo e evidenciando as oscilações do "pulso", sincronicamente aos batimentos cardíacos. Cerca de meio século depois, J. M. Poiseuille melhorou o dispositivo de Hales, substituindo o tubo de vidro vazio, longo e frágil, por um tubo em U muito menor, parcialmente cheio de mercúrio. A pressão do sangue era medida pela diferença em milímetros que ela produzia sobre o nível de mercúrio nos dois ramos do tubo em U. Este instrumento foi chamado de "hemodinamômetro". Fica claro que estes instrumentos foram utilizados nessa época apenas na medida da pressão arterial em animais. No século XIX vários aparelhos foram desenvolvidos visando registrar as ondas de pulso sem a necessidade de punção arterial (quimógrafo de Ludwig, 1847; esfigmógrafo de Marey, 1860; esfigmógrafo de Dudgeon, 1882), mas com pequena utilidade prática para o seu uso clínico.

Finalmente, em 1896, Scipione Riva-Rocci descreve um "novo esfigmomanômetro", o qual, com algumas modificações, é universalmente utilizado ainda hoje.

ESFIGMOMANÔMETRO DE RIVA-ROCCI

O aparelho de Riva-Rocci utilizava um manguito insuflável manualmente que circundava completamente o braço, distribuindo de modo uniforme a pressão exercida pelo ar. O desaparecimento

do pulso durante a compressão e o seu reaparecimento durante a descompressão foram utilizados por Riva-Rocci para identificar a pressão sistólica^{21, 22}. Alguns anos mais tarde (1905), o russo Nicolas-Sergievic Korotkoff sugeriu a possibilidade de se escutar o pulso durante a descompressão do braço, em vez de palpá-lo. Aplicando o estetoscópio na prega do cotovelo era possível identificar seja a pressão sistólica (reaparecimento do som durante a fase de descompressão) seja a diastólica (desaparecimento total ou abafamento do som que se obtém prosseguindo a descompressão).

Com a combinação entre o esfigmomanômetro de Riva-Rocci e a ausculta dos sons de Korotkoff, foi padronizada a técnica para a medida da pressão arterial que é mundialmente usada ainda hoje, após quase um século. A utilização dessa técnica, simples e econômica, permitiu a descoberta de que valores pressóricos elevados se acompanhavam, com uma maior frequência, de complicações renais, cardíacas e cerebrais e a identificação dos pacientes hipertensos. Não obstante a extrema utilidade do esfigmomanômetro de Riva-Rocci, nos últimos anos tornaram-se evidentes os limites da técnica tradicional da medida da pressão arterial.

LIMITES DO ESFIGMOMANÔMETRO DE RIVA-ROCCI

As críticas atuais à técnica clássica de medida da pressão "casual" podem ser resumidas nas seguintes:

a) Inexatidão das medidas, particularmente no que concerne à pressão diastólica: sobretudo nas crianças, nos obesos, nos muitos magros, em

casos de maior rigidez da parede arterial e durante exercício físico.

b) Número limitado de medidas que se consegue obter no período de um dia.

c) Impossibilidade de fornecer informações sobre as variações pressóricas nos diferentes quadros comportamentais da vida quotidiana.

d) Incapacidade de valorizar de maneira apropriada a variabilidade apresentada pelos valores pressóricos nas 24 horas.

e) Reação de alarme acompanhada de resposta pressórica à medida da pressão arterial realizada pelo médico.

f) Pequena correlação entre a pressão "casual" e o valor médio de pressão das 24 horas.

g) Valor prognóstico limitado da pressão "casual".

h) Baixa reprodutibilidade das medidas "casuais" ao longo do tempo².

TÉCNICAS PARA O REGISTRO PROLONGADO DA PRESSÃO ARTERIAL

No curso dos anos, tem-se procurado técnicas alternativas para obter valores pressóricos dotados de poderes diagnósticos e prognósticos superiores aos da medida "casual". De todas as tentativas, as que se têm mostrado mais promissoras são aquelas voltadas para as técnicas de registro da pressão arterial por períodos prolongados e também em nível ambulatorial, fora dos consultórios médicos. O principal objetivo delas é a superação de uma das limitações mais evidentes do método esfigmomanométrico, isto é, a incapacidade de fornecer informações suficientes sobre os milhares de valores que constituem o perfil pressórico diário de uma pessoa. Os aparelhos desenvolvidos com esse objetivo podem ser subdivididos em duas categorias:

Métodos invasivos

São os que requerem punção arterial para a monitorização contínua e direta da pressão arterial.

Métodos não-invasivos

São os que combinam a técnica do manguito de oclusão (comumente aplicado em um dos membros superiores) com um dos diversos métodos de identificação dos valores da pressão sistólica e diastólica desenvolvidos nos últimos 50 anos.

Técnicas para a monitorização invasiva da pressão arterial

As primeiras tentativas de registro direto e contínuo da pressão arterial no homem foram efetuadas através da utilização de uma cânula (cateter)

conectada a um transdutor eletromecânico, acoplado a um amplificador de sinais e a um sistema de registro em papel (polígrafo) ou fita magnética, ou ainda, mais recentemente, em memória de computadores. Esse sistema é o que vem sendo utilizado em unidades de terapia intensiva, nos centros cirúrgicos e na maior parte dos laboratórios de pesquisa. O sistema, contudo, apresenta uma limitação óbvia: o indivíduo submetido à monitorização deve permanecer em relativa imobilidade na proximidade da aparelhagem durante todo o tempo do estudo. Por isso, tem-se procurado um método de medida contínua da pressão arterial que não limite a mobilidade do indivíduo examinado. Duas técnicas invasivas foram desenvolvidas com essa finalidade:

Técnica telemétrica

Seus principais limites estão na complexidade, custo elevado e no fato de o indivíduo não poder se distanciar muito do aparelho receptor para que se obtenha um registro aceitável.

Técnica Oxford

Desenvolvida por Bevan, Stott e cols.¹⁻²⁷ em Oxford, Inglaterra, no final dos anos 60. Um pequeno cateter (1,3 mm de diâmetro interno, 11 cm de comprimento) é introduzido por via percutânea em uma artéria (braquial ou radial) sob anestesia local. O cateter é ligado por um tubo rígido de polietileno a um recipiente de "plexiglass" fixado ao tórax do paciente a um nível correspondente ao átrio direito. O recipiente contém dois componentes importantes do sistema: a) um minitransdutor de pressão que transforma o sinal mecânico em sinal elétrico; b) um reservatório de 40 mL para solução fisiológica heparinizada que é conectado a uma pequena bomba de fluxo constante com o objetivo de manter o cateter permeável durante as 24 horas de registro. O sinal proveniente do transdutor é enviado através de um cabo a um gravador de fita magnética (cassete), preso à cintura, que dispõe de três outros canais além do utilizado para registro da pressão arterial. Dois deles são utilizados para registrar duas derivações eletrocardiográficas simultâneas através de eletrodos colocados no tórax e o terceiro canal ligado a um botão utilizado para assinalar os fatos relevantes ocorridos durante o registro. Os dados registrados no minicassete são analisados, posteriormente, por um sistema de leitura especial que pode operar a uma velocidade 60 vezes maior do que a do registro, permitindo a leitura de uma gravação de 24 horas em apenas 24 minutos.

O sistema tem, fundamentalmente, aplicações científicas, seja no estudo da variabilidade da pressão arterial e dos mecanismos que a de-

terminam, seja para avaliar a exatidão dos sistemas de registro não-invasivos da pressão arterial ou ainda no estudo da eficácia de anti-hipertensivos. Não obstante a sua precisão e sofisticação, o método pode apresentar problemas em qualquer um dos componentes do sistema de registro. Com os cuidados apropriados, as complicações vasculares são raras.

Técnicas para a monitorização não-invasiva da pressão arterial

Os primeiros sistemas automáticos de medida da pressão arterial datam de 1941^{5,32}. Nos anos seguintes, sempre utilizando o método do manguito braquial, foram realizados progressos importantes no campo da monitorização não-invasiva da pressão, progressos que, na última década, permitiram desenvolvimento enorme da técnica, baseado principalmente em quatro fatores:

1. Emprego de técnicas que permitiram melhorar a distinção entre os sons de Korotkoff e os "ruídos de fundo". Para identificação mais precisa dos sons, alguns aparelhos (Pressurometer Del Mar Avionics, Accutracker) associam o registro de derivação eletrocardiográfica aos sons obtidos por microfones.

2. Emprego de técnicas alternativas ao método de Korotkoff para a identificação das pressões sistólica e diastólica. A mais usada é a do registro baseado no método oscilométrico. O desenvolvimento deste método, que se iniciou com os estudos de Marey em 1885, foi puramente empírico. Marey observou que a pressão do ar contido no manguito apresentava oscilações de amplitude variável durante toda a fase de sua descompressão. Presumindo que os extremos das oscilações, isto é, seus pontos de aparecimento e desaparecimento, correspondessem aos níveis de pressão sistólica e diastólica, Marey supôs que a amplitude das oscilações deveria ser máxima quando a pressão transmural média (diferença entre a pressão intra-arterial e aquela exercida pelo manguito) fosse igual a zero. Esse ponto é definido como o de "unloading" vascular. O termo indica a situação em que a parede vascular não estaria submetida a qualquer tensão circunferencial. Experimentos sucessivos em animais¹⁸ e em humanos¹⁹ confirmaram que a pressão média do manguito braquial, correspondente ao ponto de amplitude de oscilação máxima, correlaciona-se fortemente à pressão arterial média. A exatidão das medidas efetuadas com esta técnica parece ser influenciada de maneira modesta pelo nível de pressão arterial do paciente ou do grau de elasticidade de suas artérias¹², enquanto o volume de material compressível que circunda a artéria parece ter maior importância. Mais ainda, assim como no caso da medida auscultatória ou da medida por

método microfônico, as dimensões do manguito têm influência na precisão das medidas. Dessa forma, o método oscilométrico fornece não apenas uma precisa medida da pressão arterial média (segundo Ramsey¹⁹, no homem a diferença média com a pressão arterial média intrabraquial é de 0,23mmHg), mas permite também calcular com aceitável precisão a pressão sistólica. A pressão sistólica corresponderia à pressão do interior do manguito quando as oscilações sentidas pelo instrumento na fase crescente atingem amplitude compreendida entre 45 e 57% da amplitude máxima das oscilações. Já a pressão diastólica corresponde à pressão do manguito quando, na fase decrescente, as oscilações atingem uma amplitude compreendida entre 75 e 86% da oscilação máxima, correspondente, como já assinalado, à pressão arterial média. Todavia, a medida oscilométrica da pressão diastólica não é, em geral, muito precisa, o que se constitui na principal desvantagem do método⁴. Apesar disso, as suas principais vantagens são: a) não sofrer influência dos ruídos de fundo; b) possibilidade de utilização em casos em que a técnica microfônica não é aplicável, como em crianças e em pacientes que possam apresentar episódios de hipotensão grave.

O mais conhecido monitor não portátil que utiliza o princípio oscilométrico é o Dinamap²⁹. Entre os aparelhos portáteis que utilizam essa técnica cabe citar o aparelho SpaceLabs 90207.

3. O desenvolvimento de aparelhos portáteis automáticos e semi-automáticos que permitem avaliar o perfil pressórico de indivíduos durante as atividades diárias normais.

4. A introdução e progressiva miniaturização e difusão de processadores eletrônicos que permitiram o aperfeiçoamento das técnicas de análise dos valores pressóricos obtidos com a monitorização por 24 horas.

APLICAÇÕES CIENTÍFICAS DA MONITORIZAÇÃO DINÂMICA NÃO-INVASIVA DA PRESSÃO ARTERIAL

Avaliação da reatividade vascular ao estresse

A intermitência das medidas e a sua falta de exatidão quando realizadas em indivíduos sob estímulos estressantes, sobretudo os de natureza física, dificultam a sua adoção na avaliação dos efeitos dos testes de laboratório sobre a pressão arterial.

A única exceção a essas críticas é a representada pelo método para a monitorização não invasiva da PA ao nível de um dedo das mãos (Finapres) descrita por Peñáz¹⁷ e Wesseling³³, que per-

mite a obtenção de valores comparáveis aos obtidos por métodos invasivos¹⁵. O método está sendo atualmente utilizado em pesquisa nos laboratórios de fisiologia clínica. Atualmente, encontra-se em fase final de desenvolvimento um aparelho que utiliza essa mesma técnica de medida, sendo, porém, portátil, permitindo a monitorização ambulatorial contínua, batimento-a-batimento, da pressão arterial (Portapress)⁶.

Estudo do comportamento da PA no período de 24 horas (variabilidade a longo prazo)

A monitorização intermitente não-invasiva da PA por 24 horas pode representar uma nova e importante fonte de informações para estudos epidemiológicos com o objetivo de se identificar comportamentos diferentes dos valores pressóricos nas 24 horas em subgrupos populacionais nos quais o emprego extensivo de técnicas invasivas é inexequível.

Avaliação dos efeitos da terapêutica anti-hipertensiva

Outra importante aplicação dessas técnicas é a da avaliação da eficácia e duração da ação de um anti-hipertensivo, ainda que possam existir problemas de exatidão das medidas efetuadas.

MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL NA PRÁTICA CLÍNICA

A monitorização ambulatorial da pressão arterial, que vem se desenvolvendo muito nos últimos anos, pode fornecer dados interessantes sobre o comportamento pressórico de um indivíduo em suas atividades habituais no período de 24 a 48 horas. Os monitores automáticos e não invasivos da pressão arterial estão se tornando cada vez menores, mais leves, mais silenciosos e mais precisos, podendo realizar mais de 200 medidas, automaticamente, no período de 24 horas. Porém, até o momento não existe a obrigação de os fabricantes comprovarem a precisão dos aparelhos. É importante salientar que todos os estudos de validação foram realizados após o início da comercialização dos aparelhos e com os indivíduos em repouso. Sabe-se, entretanto, haver piora da precisão das medidas durante as atividades diárias normais dos indivíduos e em níveis de pressão muito elevados¹³.

Existem, entretanto, indicações, contra-indicações, limitações e vantagens parcialmente definidas para a utilização da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA).

INDICAÇÕES DA MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL

Embora a monitorização da pressão arterial não seja apropriada para o uso em grande escala em pacientes hipertensos, o seu emprego está indicado em algumas situações específicas.

Análise do perfil individual de pressão arterial

É utilizada para caracterizar a hipertensão arterial e a implantação de um tratamento apropriado. Deve-se ter sempre em consideração a não existência, ainda, de critérios de prognóstico para os resultados do exame na conduta a ser tomada perante cada paciente.

Avaliação de problemas específicos e detecção de reações adversas

Hipertensão resistente

A hipertensão arterial é classificada como resistente quando não se controlam os níveis tensionais mesmo com o uso associado de múltiplas drogas (três ou mais) em doses máximas. Diversos fatores podem estar envolvidos²⁸, tais como: baixa aderência ao tratamento, regime medicamentoso inadequado, interações entre as drogas, doença renal ou outras condições médicas associadas. Nesse grupo de pacientes com hipertensão resistente, a gravidade da hipertensão arterial durante o dia pode ser documentada pelas medidas ambulatoriais da pressão arterial, permitindo que alterações terapêuticas adequadas possam ser estabelecidas.

Hipertensão episódica

A MAPA pode detectar episódios hipertensivos transitórios associados ao feocromocitoma que podem não ser detectados durante um exame em consultório ou se o paciente permanece assintomático. Alguns pacientes com síndrome do pânico podem apresentar elevações transitórias da pressão arterial³⁵. Esses pacientes apresentam diferentes sinais e sintomas cardiovasculares que podem mascarar a doença de base. A comparação entre o perfil ambulatorial da pressão arterial com os eventos relatados em um diário pode auxiliar no diagnóstico dessa forma de hipertensão.

Hipertensão de consultório (hipertensão do "jaleco branco")

Alguns pacientes apresentam pressão arterial elevada no consultório médico, embora se mostrem normotensos quando realizam medidas da pressão arterial em casa ou no local de trabalho⁹. Essa

situação pode persistir durante muitos meses e anos apesar de o paciente aumentar a familiaridade com o médico e suas rotinas. A hipertensão de consultório não se distingue da hipertensão arterial persistente em base a dados clínicos, demográficos, emocionais e de reatividade cardiovascular²¹. Embora, até o momento, o seu significado em termos de prognóstico e tratamento permaneça incerto, a MAPA poderá confirmar a resposta pressórica de consultório, podendo ainda documentar a resposta da pressão arterial a outras formas de estímulos externos durante o dia.

Episódios hipotensivos

Medidas de pressão arterial em consultório são sabidamente insuficientes na detecção e caracterização dos episódios hipotensivos que podem complicar o tratamento anti-hipertensivo⁸. A monitorização da pressão arterial durante as 24 horas pode identificar os episódios hipotensivos e sua relação com os fármacos usados, permitindo alterações apropriadas do regime terapêutico. Em indivíduos com quadros de síncope ou com disautonomias a monitorização da pressão arterial é útil na detecção e encaminhamento terapêutico dos episódios hipotensivos.

Monitorização de pacientes com maior risco de complicações

A monitorização da pressão arterial pode ser útil em pacientes com angina e/ou dispnéia noturnas, que podem estar associadas a excessivas alterações de pressão arterial, provocadas ou não por drogas hipotensoras.

Em pacientes com hipertensão arterial durante a gestação, o exame é útil para mostrar se o controle da pressão arterial ocorre ou não durante todo o período de 24 horas.

Estudos epidemiológicos longitudinais

Estudos com um grande número de indivíduos procurando estabelecer associação entre os níveis de pressão arterial e lesões em órgãos-alvo ou eventos de morbidade e mortalidade vêm sendo realizados (Pamela, Monica).

Estudos clínicos de eficácia e segurança de fármacos anti-hipertensivos

A MAPA é útil na determinação da eficácia de novos agentes anti-hipertensivos em ensaios clínicos^{2,31}. Ela não só permite medidas múltiplas da pressão arterial, mas também detecta a hipertensão de consultório e elimina o efeito placebo de-

vido a sua maior reprodutibilidade em relação à medida casual da pressão². Em ensaios clínicos de drogas anti-hipertensivas, controlados com uso de placebo, o efeito placebo não foi detectado nos pacientes estudados pela monitorização da pressão arterial, mas estava presente quando a análise era feita pelas medidas casuais esfigmomanométricas. Dessa forma, a utilização da MAPA permite diminuir o número de pacientes necessários para completar um protocolo.

A monitorização ambulatorial pode ser usada ainda no estabelecimento da duração da ação da droga, podendo auxiliar no estabelecimento da dose e do intervalo de administração.

VANTAGENS E LIMITAÇÕES DA MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL

As vantagens da MAPA sobre o método convencional de medida da pressão arterial podem ser esquematizadas nos diferentes aspectos de estudo do estado hipertensivo.

No diagnóstico

Apesar de não substituir o método clássico de avaliação de um paciente (anamnese e exame físico), uma importante aplicação da monitorização da pressão arterial está na avaliação de hipertensos limitrofes. Esses pacientes apresentam-se às consultas ora com níveis pressóricos elevados ora com os níveis normais. Nesses pacientes, antes de iniciar uma terapêutica medicamentosa, é importante proceder-se uma análise criteriosa e detalhada da sua pressão arterial, principalmente sabendo-se que alguns pacientes podem apresentar elevações pressóricas significativas ao entrar em um consultório médico⁹ (Hipertensão de Consultório ou do "Jaleco Branco"). Conseqüentemente pode ser criada falsa idéia dos níveis da pressão arterial e induzir o médico a iniciar terapêutica medicamentosa em indivíduos que não a necessitem.

No seguimento

O efeito de medicamentos anti-hipertensivos durante as 24 horas pode ser mais bem analisado com o uso do monitor de pressão. Devido à sua maior reprodutibilidade, a MAPA permite excluir o efeito placebo dos fármacos sobre os níveis tensionais²³. Além disso, permite uma melhor adequação do horário de administração dos medicamentos bem como do número de doses necessárias para que o controle da pressão arterial seja o mais adequado.

No prognóstico

Apesar de os dados existentes serem derivados de estudos transversais com um número limitado de pacientes, alguns resultados sobre o valor prognóstico da monitorização da pressão arterial já podem ser apreciados. A MAPA permite uma melhor correlação dos níveis pressóricos com a presença de alterações dos órgãos-alvo do que a obtida com a medida casual da pressão arterial³. Alguns estudos demonstraram haver maior incidência de fenômenos isquêmicos ateroscleróticos nos hipertensos que não mostram o descenso pressórico que ocorre normalmente durante o período de sono³⁰. Igualmente, a variabilidade da pressão arterial, tanto no período de vigília quanto durante o sono, parece ter associação positiva com o aumento da massa ventricular esquerda¹⁶. Apesar de realizar medidas da pressão arterial de maneira intermitente e não batimento-a-batimento, a MAPA permite uma boa estimativa dessa variabilidade. As variáveis analisáveis pela monitorização da pressão arterial, tais como carga pressórica, variabilidade e ritmo circadiano da pressão arterial, níveis de pressão arterial parecem também ter maior relação com a função ventricular esquerda do que as medidas casuais de pressão^{16, 30, 31}.

Existem, no entanto, algumas limitações para o emprego da metodologia. A primeira delas, e a mais importante, é a inexistência de normatização para os dados obtidos, o que dificulta a sua fiel interpretação. Pode ocorrer ainda perda dos

dados devido a problemas técnicos com o aparelho, o que exigiria a repetição do exame. Alguns indivíduos se queixam de distúrbios no trabalho e durante o sono devido ao ruído produzido pelo aparelho.

Pacientes com dermatografismo podem apresentar intolerância ao uso dos monitores, bem como os portadores de síndrome do canal do carpo. Em pacientes extremamente obesos a colocação e o ajuste do manguito é prejudicada, impedindo a realização do exame. Em pacientes com arritmias complexas (extra-sístolia frequente, fibrilação atrial etc.) e síndromes hipercinéticas existe dificuldade de os aparelhos reconhecerem as pressões independentemente do método que utilizam (oscilométrico ou auscultatório), havendo contra-indicação para o seu uso.

Há finalmente o problema do custo da aparelhagem e conseqüentemente do exame, o que impede o seu uso em larga escala.

INTERPRETAÇÃO DO RESULTADO DA MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL

Crítérios de normalidade

O I Consenso Brasileiro Para o Uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial, realizado de 14 a 16 de agosto de 1992, orienta como efetuar a análise das medidas obtidas durante o pe-

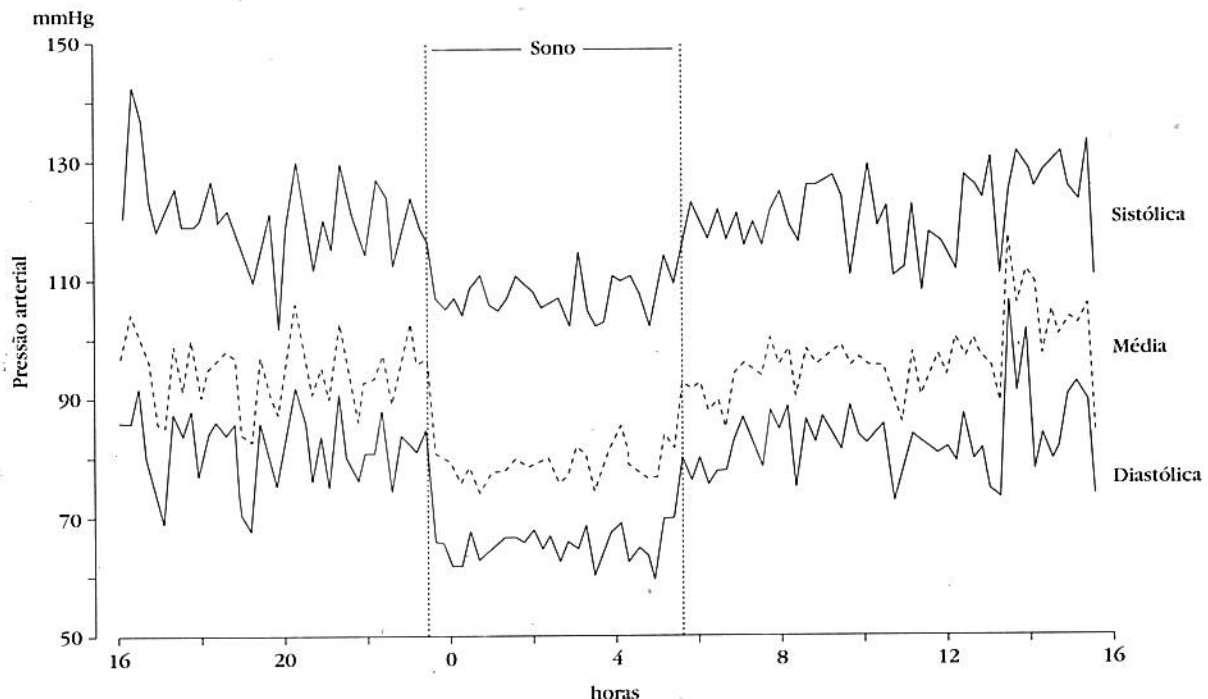


Figura 35.1 – Traçado de indivíduo normotenso. Destaque-se a presença de medidas que superam 140/90mmHg durante a vigília (1,1% para a sistólica e 8,3% para a diastólica) e a queda pressórica durante o sono (Δ PAS = -14mmHg e Δ PAD = -17mmHg).

Tabela 35.1 – Valores médios e limites pressóricos máximos admitidos como normais para a pressão arterial sistólica e a pressão arterial diastólica (em mmHg) nas 24 horas e subperíodos de vigília e sono^{14, 26}.

	24 horas	Vigília	Sono
Pressão arterial sistólica:			
média	118	124	106
limite superior	134 a 139	143 a 146	123 a 127
Pressão arterial diastólica:			
média	72	77	63
limite superior	84 a 87	89 a 91	75 a 79

ríodo de monitorização, de acordo com resultados obtidos por diversos autores²⁰. Entretanto, conforme se frisa, não estão ainda definidos os critérios de normalidade para a MAPA. Os dados existentes em amostras populacionais são de estudos transversais com um número limitado de indivíduos. A pressão arterial é um valor hemodinâmico que sofre inúmeras influências e que varia grandemente ao longo do tempo, de acordo com a atividade e os estímulos a que um indivíduo está sendo submetido. A figura 35.1 mostra o perfil normal de uma monitorização da pressão arterial durante as 24 horas.

Existe atualmente consenso nos seguintes pontos:

1. As médias de pressão arterial das 24 horas e dos subperíodos de vigília e de sono parecem ser menores do que as obtidas pelo método casual.

2. As médias de pressão arterial durante o período de vigília são geralmente superiores às do período de sono.

Na interpretação das medidas obtidas durante um registro de 24 horas, os seguintes aspectos devem ser considerados:

Qualidade do procedimento

Para que se considere um exame válido para interpretação conveniente, ele deve apresentar as seguintes características:

- apresentar um mínimo de 80 medidas válidas durante as 24 horas;
- índice de exclusão de medidas inferior a 20% das medidas realizadas;
- não apresentar a ocorrência de 2 ou mais horas consecutivas sem medidas válidas.

Médias pressóricas

A tabela 35.1 mostra as médias de pressões obtidas pela MAPA em estudos populacionais e que podem servir de orientação na análise de um registro^{14, 26}. Estudos prospectivos populacionais,

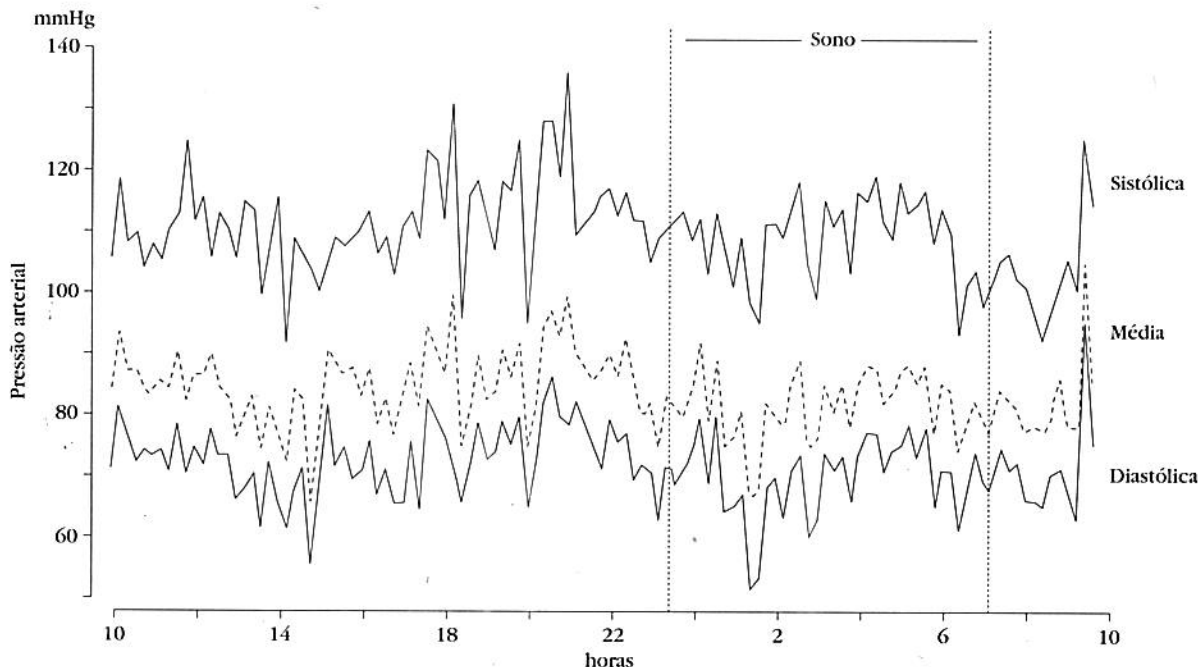


Figura 35.2 – Monitorização da pressão arterial em paciente com disautonomia. Deve-se notar que não há queda da pressão arterial durante o sono.

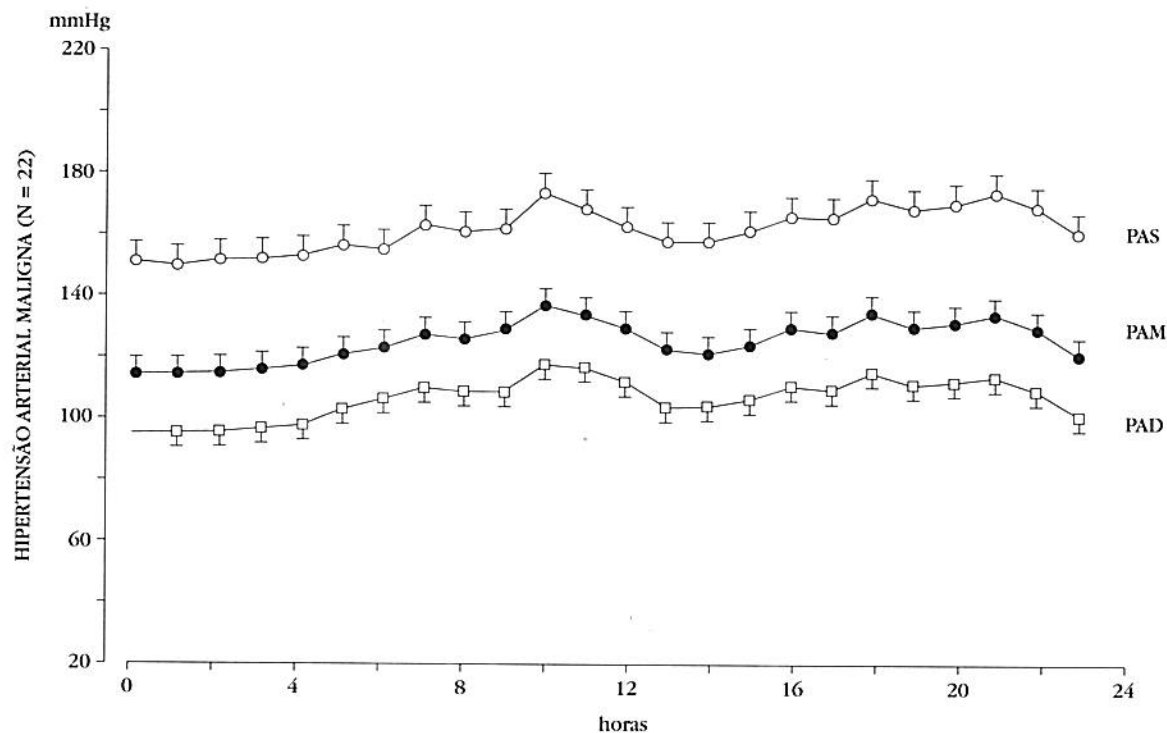


Figura 35.3 – Pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) em 22 pacientes portadores de hipertensão arterial maligna. O descenso da pressão arterial durante o sono mostra-se de pequena magnitude (Δ PAS = -4mmHg e Δ PAD = -6mmHg). Dados pessoais não publicados.

para determinar o valor prognóstico dos dados obtidos durante a monitorização não invasiva e intermitente da pressão arterial, estão ainda em curso (Pamela, Monica etc.) e seus resultados poderão vir a modificar os valores da tabela.

Queda noturna

O I Consenso Brasileiro para o uso da MAPA sugere, baseado nos dados de Staessen e cols.^{25, 26}, a adoção dos seguintes critérios:

- redução mínima noturna de 8% para a pressão arterial sistólica;
- redução mínima noturna de 10% para a pressão arterial diastólica.

Alguns autores sugerem que a ausência do padrão que mostra um descenso da pressão arterial no período de sono pode estar relacionada às causas secundárias de hipertensão arterial sistêmica e/ou às lesões em órgãos-alvo, à hiperatividade dos sistemas nervoso autônomo e renina-angiotensina-aldosterona (hipertensão maligna), ou, ainda, à presença de neuropatias ou disautonomias (Figs. 35.2 e 35.3).

Carga pressórica

Carga pressórica é definida como a porcentagem de medidas que estão acima de determinado va-

lor. O I Consenso Brasileiro para o uso da MAPA, com os dados disponíveis até o momento, aceitou como limites máximos para indivíduos adultos os seguintes valores:

Período de vigília – de 25 a 50% de leituras que superem 140mmHg para a sistólica e 90mmHg para a diastólica.

Período de sono – de 25 a 50% de medidas que superem 120mmHg para a sistólica e 80mmHg para a diastólica.

A adoção de uma faixa ampla para o limite máximo reflete a falta de estudos longitudinais relacionando a carga pressórica com os eventos de morbimortalidade ligados à hipertensão arterial sistêmica. Mais ainda, os valores limites para a definição da carga pressórica devem ser ajustados de acordo com a idade e com situações especiais (por exemplo: gravidez).

Diário

É muito importante a observação dos eventos relatados pelos pacientes para relacioná-los com as medidas de pressão arterial obtidas. Um diário pormenorizado (que contenha dados de sintomas, atividades, refeições, trabalho realizado etc.) deve ser incentivado, pois auxilia na interpretação das medidas. O diário deve conter, no mínimo, indicações sobre horário de sono e vigília e de medicações utilizadas.

Variabilidade pressórica

A variabilidade da pressão arterial tem mostrado associação positiva com a prevalência de lesões de órgãos-alvo^{10, 16}. Contudo, até o momento, não se dispõe de critérios de normalidade para a análise da variabilidade da pressão, que pode ser estimada pelo desvio-padrão das medidas durante o período de 24 horas e subperíodos (sono/vigília). Novamente os estudos prospectivos em andamento poderão dar subsídios para analisar o real significado desta variável na evolução da hipertensão arterial sistêmica.

Picos tensionais

Caracterizados como elevações agudas da pressão arterial, os picos tensionais são fenômenos importantes, podendo indicar maior labilidade

da pressão e/ou representar eventos ocasionais (artefatos técnicos, resposta a estímulos externos). Em pacientes com suspeita de feocromocitoma (Fig. 35.4), a sua presença é altamente sugestiva da doença¹¹.

Hipotensão

A avaliação de episódios de diminuição acentuada da pressão arterial são importantes na análise do registro principalmente quando a indicação do exame foi feita, a fim de avaliar um quadro de síncope, hipotensão postural, *Diabetes mellitus* e disautonomias. Nas hipotensões relacionadas a drogas (hipotensores ou não), a MAPA é de grande importância na orientação do clínico, principalmente em pacientes com risco de apresentar fenômenos isquêmicos cerebrais ou cardíacos.

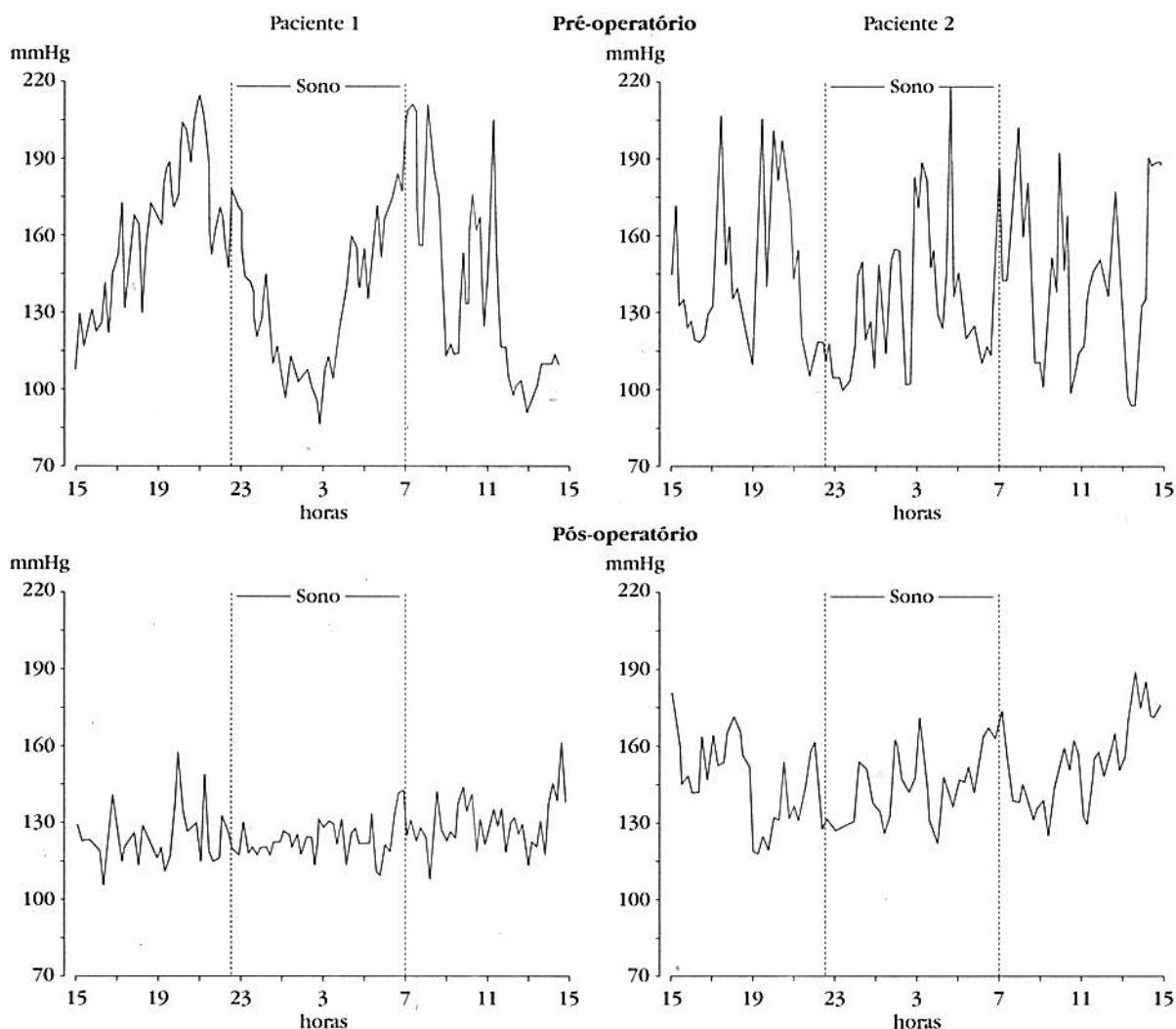


Figura 35.4 – Traçados referentes à pressão arterial sistólica de duas pacientes portadoras de feocromocitoma. Os painéis superiores mostram os resultados dos exames realizados imediatamente antes da retirada dos tumores. Nota-se a extrema labilidade da pressão arterial em ambos os casos. Nos painéis inferiores estão representados os exames que foram realizados três meses (paciente 1) e 15 dias (paciente 2) após o procedimento cirúrgico; percebe-se a persistência de uma maior labilidade da pressão arterial para a paciente 2 em relação à paciente 1. Dados pessoais não publicados.

CONCLUSÃO

A experiência acumulada nos últimos anos nas técnicas de MAPA mostra a sua grande utilidade no estudo e compreensão do comportamento da pressão sob as mais diversas circunstâncias, desde que os resultados sejam obtidos dentro do rigor metodológico requerido:

1. Na aplicação do instrumento – programar a frequência de medidas para que não sejam nem muito próximas (perturbando o paciente) nem muito distanciadas (com possibilidades de erros no cálculo da média e variabilidade de 24 horas); usar sempre baterias novas ou recém-recarregadas; fixar bem o manguito ao braço e aplicar o microfone, se existente, sobre a artéria braquial.

2. Nas instruções aos pacientes – orientações no sentido de manter o braço relaxado e imóvel no momento das medidas; não desligar o aparelho durante a noite; evitar tomar banho e expor o aparelho a traumas; preencher o diário corretamente.

3. Na revisão crítica dos valores registrados – evitar a formulação de diagnósticos de presença ou ausência de hipertensão arterial baseando-se apenas nos resultados da monitorização dinâmica.

Atualmente a monitorização dinâmica da PA pode ser considerada como um instrumento que melhora o conhecimento da situação pressórica de um indivíduo. Tem um valor inigualável em determinadas circunstâncias. Não substitui, contudo, o diagnóstico formulado pelo médico com base em uma anamnese detalhada e complementada por uma perfeita medida esfigmomanométrica da pressão arterial. Além disso, deve ser realizada e interpretada por médicos especificamente treinados e experientes no método, com a utilização de equipamento adequado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BEVAN, A.T.; HONOUR, A.J. & STOTT, F.D. – Direct arterial pressure recording in unrestricted man. *Clin. Sci.*, **36**:329-344, 1969.
2. COATS, A.J.S.; RADAELLI, A.; CLARK, S.J.; CONWAY, J. & SLEIGHT, P. – The influence of ambulatory blood pressure monitoring on the design and interpretation of trials in hypertension. *J. Hypertens.*, **10**:385-391, 1992.
3. DEVEREUX, R.B. & PICKERING, T.G. – Relationship between the level, pattern and variability of ambulatory blood pressure and target organ damage in hypertension. *J. Hypertens.*, **9**(Suppl. 8):S34-S38, 1991.
4. GEDDES, L.A.; VOELZ, M.; COMBS, C.; REINER, D. & BABBS, C.F. – Characterization of the oscillometric method for measuring indirect blood pressure. *Ann. Biomed. Eng.*, **10**:271-280, 1982.
5. GILSON, W.E.; GOLDBERG, H. & SLOCUM, H.C. – An automatic device for periodically determining and recording both systolic and diastolic blood pressure in man. *Science*, **94**:194, 1941.
6. IMHOLZ, B.P.M.; LANGEWOUTERS, G.J.; VAN MONTFRANS, G.A.; PARATI, G.; VAN GOUDOEVER, J.; WESSELING, K.W.; WIELING, W. & MANCIA, G. – Feasibility of ambulatory, continuous 24-hour finger arterial pressure recording. *Hypertension*, **21**:65-73, 1993.
7. KANNEL, W.B. – Importance of hypertension as a major risk factor in cardiovascular disease. In: Genest, J.; Koiv, E. & Kuchel, O. (eds.). *Hypertension*. New York, McGraw-Hill, 1977, p. 888-910.
8. KLEINERT, H.D.; HARSHFIELD, G.A.; PICKERING, T.G.; DEVEREUX, R.B.; SULLIVAN, P.A.; MARION, R.M.; MALLOY, W.K. & LARAGH, J.H. – What is the value of home blood pressure measurement in patients with mild hypertension? *Hypertension*, **6**:574-578, 1984.
9. MANCIA, G.; BERTINIERI, G.; GRASSI, G.; PARATI, G.; POMIDOSI, G.; FERRARI, A.; GREGORINI, L. & ZANCHEITTI, A. – Effects of blood pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet*, **2**:695-698, 1983.
10. MANCIA, G.; DI RIENZO, M. & PARATI, G. – Ambulatory blood pressure monitoring use in hypertension research and clinical practice. *Hypertension*, **21**:510-524, 1993.
11. MANCIA, G.; FERRARI, A.; GREGORINI, L.; PARATI, G.; POMIDOSI, G. & ZANCHEITTI, A. – Prolonged intra-arterial blood pressure recording in the diagnosis of pheochromocytoma. *Lancet*, **2**:1193-1194, 1979.
12. MAUCH, G.W.; SMITH, C.R.; GEDDES, L.A. & BURLAND, J.D. – The meaning of the point of maximum oscillations in cuff pressure in the indirect measurement of blood pressure. *J. Biomech. Eng.*, **102**:28-33, 1980.
13. O'BRIEN, E.; ATKINS, N.; MEE, F. & O'MALLEY, K. – Comparative accuracy of six ambulatory devices according to blood pressure levels. *J. Hypertens.*, **11**:673-675, 1993.
14. O'BRIEN, E.; MURPHY, J.; JYNDALA, G. & cols. – Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in men and women aged 17 to 80 years. The Allied Irish Bank Study. *J. Hypertens.*, **9**(Suppl. 6):S355-S360, 1991.
15. PARATI, G.; CASADEI, R.; GROPELLI, A.; DI RIENZO, M. & MANCIA, G. – Comparison of finger and intra-arterial blood pressure monitoring at rest and during laboratory testing. *Hypertension*, **13**:647-655, 1989.
16. PARATI, G.; POMIDOSI, G.; ALBINI, F.; MALASPINA, D. & MANCIA, G. – Relationship of 24-h blood pressure mean and variability to severity of target organ damage in hypertension. *J. Hypertens.*, **5**:93-98, 1987.
17. PEÑAZ, J. – Photoelectric measurement of blood pressure, volume and flow in the finger. *Digest of the 10th International Conference on Medical Engineering*. Dresden, Germany 1973, p. 104 (Abstract).
18. POISEY, J.A.; GEDDES, L.A.; WILLIAMS, H. & MOORE, A.G. – The meaning of the point of maximum oscillations in cuff pressure in the indirect measurement of blood pressure. *J. Cardiovasc. Res.*, **8**:15-21, 1969.
19. RAMSEY III, M. – Noninvasive automatic determination of mean arterial pressure. *Med. Biol. Eng. Comput.*, **17**:11-18, 1979.
20. Relatório do I Consenso Brasileiro para o uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial. Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Nefrologia. *HiperAtivo*, **1**:4-19, 1992.
21. RIVA-ROCCI, S. – La tecnica della sfigmomanometria. *Gaz. Med. Torino*, **10**:181-191, 1897.
22. RIVA-ROCCI, S. – Un nuovo sfigmomanometro. *Gaz. Med. Torino*, **50**:981-996, 1896.
23. SASSANO, P.; CHATELLIER, G.; ALHENC-GELAS, F.; CORVOL, P. & MEWARD, J. – Antihypertensive effect of enalapril as first-step treatment of mild and moderate uncomplicated essential hypertension. Evaluation by two methods of blood pressure measurement. *Am. J. Med.*, **77**(2A):18-22, 1984.
24. SIEGEL, W.C.; BLUMENTHAL, J.A. & DIVINE, G.W. – Physiological, psychological and behavioral factors and white coat hypertension. *Hypertension*, **16**:140-146, 1990.

25. STAESSEN, J.; BULPITT, P.; FAGARD, R. & cols. – Reference values for ambulatory blood pressure. A population study. *J. Hypertens.*, 9(Suppl. 6):S320-S321, 1991.
26. STAESSEN, J.; FAGARD, R.; LIJNEN, P.; THUS, L.; VAN-HOOFF, R. & AMERY, A. – Reference values for ambulatory blood pressure: a meta-analysis. *J. Hypertens.*, 9(Suppl. 6): S39-S41, 1991.
27. STOTT, F.D.; TERRY, V.G. & HONOUR, A.J. – Factors determining the design and construction of a portable pressure transducer system. *Postgrad. Med. J.*, 52(Suppl. 7):97-99, 1976.
28. The 1988 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch. Intern. Med.*, 148:1023-1038, 1988.
29. Van der BROECKE, J.J. & KARLICZEK, G. – Dinamap. Eine neue automatische Blutdruckmessung. *Prakt. Anasth.*, 4:533-536, 1979.
30. VERDECCHIA, P.; SCHILLACI, G. & PORCELLATI, C. – Dippers versus non-dippers. *J. Hypertens.*, 9(Suppl. 8):S42-S44, 1991.
31. WAEBER, B.; BURNIER, M.; PERRET, F. & cols. – Ambulatory blood pressure measurement and antihypertensive therapy. *J. Hypertens.* 7(Suppl. 3):S33-S39, 1989.
32. WEISS, H. – An automatic blood pressure recording apparatus. *J. Lab. Clin. Med.*, 26:1351-1358, 1941.
33. WESSELING, K.H.; De WIT, B.; SNOECK, B.; WEBER, J.A.P.; HINDMAN, B.W.; NIJLAND, R. & van der HOEVER, G.M.A. – An implementation of the Peñáz method for measuring arterial blood pressure in the finger and first results of an evaluation. *Progress Report*, 6: Institute of Medicine and Physics TNO. Utrecht 1978.
34. WHITE, W.B.; DEY, H.M. & SCHULMAN, P. – Assessment of the daily blood pressure load as a determinant of cardiac function in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am. Heart J.*, 118:782-795, 1989.
35. WHITE W.B. & BAKER, L.H. – Episodic hypertension secondary to panic disorder. *Arch. Intern. Med.*, 146:1129-1130, 1986.

SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO NA HIPERTENSÃO ARTERIAL - MICRONEUROGRAFIA

Taís Tinucci
Sandra Balieiro Abrahão
Décio Mion Jr.



INTRODUÇÃO

A regulação da pressão arterial para prover e preservar uma adequada perfusão dos órgãos, sob as mais variadas condições fisiológicas, depende de vários mecanismos que, quando alterados, podem estar envolvidos na gênese e/ou manutenção da hipertensão arterial.

Inúmeras evidências demonstram que o sistema nervoso simpático tem participação no desenvolvimento e/ou manutenção de quase todos os modelos experimentais de hipertensão arterial.

No homem, a hiperatividade do sistema nervoso simpático foi demonstrada através de diferentes metodologias nos indivíduos com hipertensão limítrofe que se apresentam com quadro hemodinâmico hipercinético⁵, assim como em hipertensos mantidos em todas as faixas etárias⁵⁴. No entanto, à medida que a hipertensão arterial se estabelece, esta hiperatividade parece não ser tão evidente²⁸. A diminuição da sensibilidade do reflexo pressorreceptor^{10, 25} assim como a elevação de ingestão de sódio nos indivíduos geneticamente predispostos²¹ podem aumentar a atividade simpática.

Este capítulo tem por objetivo revisar a participação do sistema nervoso simpático na hipertensão arterial através da análise dos métodos empregados na sua investigação.

NOÇÕES GERAIS

A compreensão do controle reflexo do aparelho cardiovascular exige conhecimentos básicos do

sistema nervoso. O sistema nervoso central exerce o controle do coração e vasos através de complexos arcos reflexos que dependem de: 1. influxo contínuo de impulsos neurais aferentes que se originam principalmente no aparelho cardiovascular; 2. ativação seletiva e não uniforme de diferentes eferências neurais do sistema nervoso simpático e parassimpático; e 3. regulação direta ou indireta pelo sistema nervoso central da secreção de hormônios de ação vascular tais como vasopressina, angiotensina, aldosterona e prostaglandina¹. Os arcos reflexos que modulam as flutuações da pressão arterial desencadeadas por inúmeros estímulos como mudanças posturais e estresse emocional ou mental são os reflexos pressorreceptores arteriais (carotídeos e aórticos) e cardiopulmonares. As vias eferentes destes arcos reflexos são o sistema nervoso simpático e parassimpático. O sistema nervoso simpático tem vias central e periférica. O seu principal centro encefálico, localizado no hipotálamo, tem conexões com várias áreas cerebrais. Os axônios emergem do cordão espinhal através das raízes ventrais indo juntarem-se ao sistema nervoso simpático periférico. As fibras pré-ganglionares são mielinizadas e fazem sinapse no gânglio simpático paravertebral. As fibras pós-ganglionares são desmielinizadas e vão diretamente às estruturas viscerais ou através de nervos periféricos aos vasos sanguíneos nos músculos e na pele e às glândulas sudoríparas. A inervação simpática dos vasos aumenta a resistência vascular pela liberação dos neurotransmissores. As fibras pré-ganglionares são colinérgicas e as pós-ganglionares noradrenérgicas. Fazem exceção dentre as noradre-

nérgicas algumas fibras colinérgicas que inervam glândulas sudoríparas e algumas fibras colinérgicas vasodilatadoras que inervam os músculos^{34, 35}.

Didaticamente, o reflexo pressorreceptor é composto por mecanorreceptores capazes de detectar alterações mecânicas (estiramento, deformações ou compressões) e gerar impulsos que são conduzidos para o sistema nervoso central. Os neurônios do sistema nervoso central fazem sinapse com os neurônios eferentes pré-ganglionares vagal e simpático que, por sua vez, fazem sinapse com as fibras pós-ganglionares que inervam o coração e os vasos (Fig. 36.1). Assim, nas variações agudas de pressão arterial o sistema nervoso simpático tende a reverter a alteração inicial, afetando os pressorreceptores carotídeos e aórticos, que enviam impulsos nervosos para o sistema nervoso central. As eferências são para fibras motoras vagais e simpáticas.

Observa-se, portanto, a seguinte seqüência de eventos:

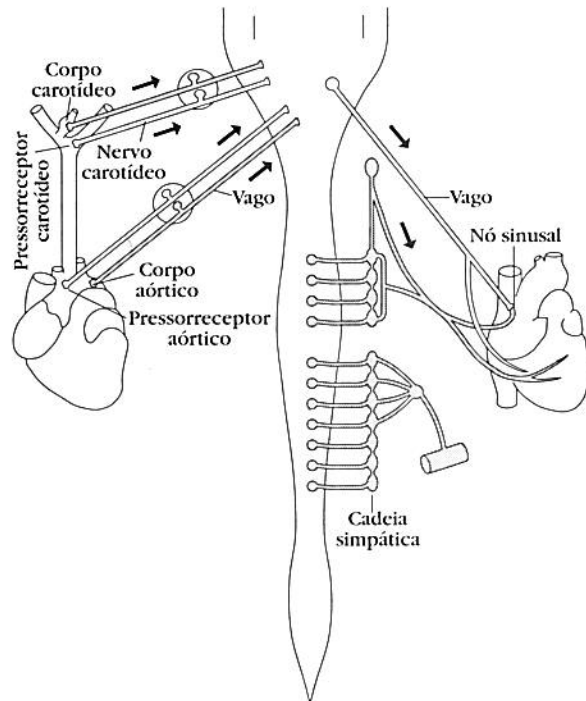


Figura 36.1 – Mostra o arco reflexo pressorreceptor. As aferências estão à esquerda: pressorreceptores do seio carotídeo e do arco aórtico; e quimiorreceptores dos corpos carotídeos e aórticos. Os receptores carotídeos enviam impulsos para o sistema nervoso central através do nervo de Hering (nervo do seio carotídeo) que se une ao tronco glossofaríngeo. Os receptores aórticos são origem a fibras nervosas aferentes que correm junto ao nervo vago. As eferências estão à direita: o nervo vago altera a frequência cardíaca atuando sobre o nó sinoatrial podendo também alterar a força de contração do coração; e as fibras simpáticas se dirigem ao nó sinoatrial e musculatura ventricular e inervam as arteríolas, podendo, portanto, aumentar a frequência cardíaca, contratilidade e resistência periférica (adaptado de Scher, A.M. – Cardiovascular control. In: Patton, H.D.; Fuchs, B.H.; Hille, B.; Scher, A.M. & Steiner, R. (eds.) *Textbook of Physiology*. 21st ed., Philadelphia, Saunders, 1989).

a) À medida que a pressão arterial se eleva, aumentam os impulsos nervosos nas fibras aferentes do reflexo pressorreceptor, resultando em aumento reflexo da atividade vagal e diminuição reflexa da atividade simpática. Ou seja, o sistema nervoso simpático tende a corrigir a elevação abrupta da pressão arterial, causando reflexamente aumento da frequência cardíaca e diminuição da pressão arterial (Gráfico 36.1 e Esquema 36.1).

b) Inversamente, quando a pressão arterial cai, diminuem os impulsos nervosos nas fibras aferentes do reflexo pressorreceptor, resultando em diminuição da atividade vagal e aumento da atividade simpática, ou seja, o sistema nervoso simpático tende a corrigir a diminuição abrupta da pressão arterial, causando reflexamente diminuição da frequência cardíaca e aumento da pressão arterial (Gráfico 36.1 e Esquema 36.1).

TÉCNICAS EMPREGADAS NA AVALIAÇÃO DA REGULAÇÃO NEURAL DA CIRCULAÇÃO

O controle neural do aparelho cardiocirculatório tem sido avaliado no homem através de testes neurofisiológicos e farmacológicos, dosagem de substâncias neuro-humorais e, mais recentemente, pelo registro intraneural da atividade nervosa simpática periférica para o músculo através da microneurografia e pela análise espectral da frequência cardíaca.

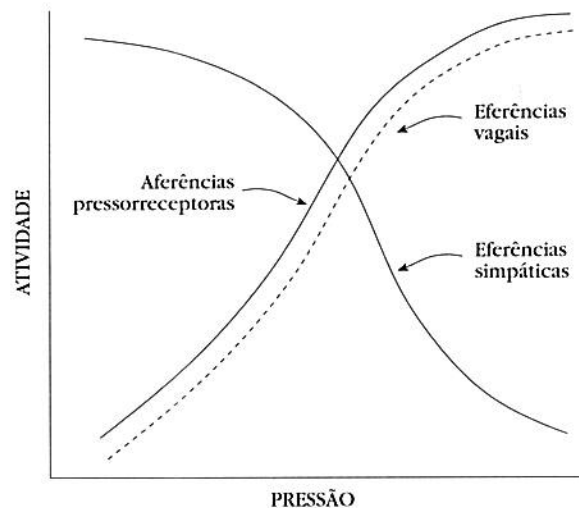
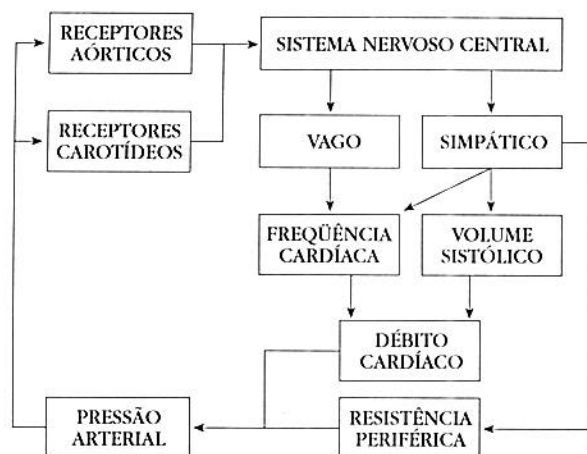


Gráfico 36.1 – Mostra a relação entre a atividade nos pressorreceptores e a atividade resultante nos eferentes vagais e simpáticos. À medida que a pressão se eleva, aumentam os impulsos nervosos nas fibras aferentes pressorreceptoras, resultando em aumento reflexo na atividade vagal e diminuição reflexa na atividade simpática (adaptado de Scher, A.M. – Cardiovascular control. In: Patton, H.D.; Fuchs, B.H.; Hille, B.; Scher, A.M. & Steiner, R. (eds.) *Textbook of Physiology*, 21st ed., Philadelphia, Saunders, 1989).



Esquema 36.1 – Diagrama do arco reflexo pressorreceptor mostrando a alça de retroalimentação. Alterações na pressão arterial afetam os receptores carotídeos e aórticos que enviam impulsos nervosos ao sistema nervoso central. As eferências são para fibras motoras vagais e simpáticas. Com o aumento da atividade nos pressorreceptores, aumenta a atividade vagal e diminui a atividade simpática. O aumento da atividade vagal diminui a frequência cardíaca. O aumento da atividade simpática eleva a frequência cardíaca, volume sistólico e resistência periférica. Como o produto da frequência cardíaca e do volume sistólico é igual ao débito cardíaco e o produto do débito cardíaco pela resistência periférica é igual à pressão arterial fecha-se a alça de retroalimentação (adaptado de Scher, A.M. – Cardiovascular control. In: Patton, H.D.; Fuchs, B.H.; Hille, B.; Scher, A.M. & Steiner, R. (eds.) *Textbook of Physiology*. 21ª ed., Philadelphia, Saunders, 1989).

Os testes de avaliação da função autonômica, inicialmente empregados no estudo de pacientes com disautonomia, também são utilizados para estudar o papel do sistema nervoso simpático na hipertensão arterial em humanos. No entanto, como foi mostrado por Parati e cols.¹⁰, a reprodutibilidade a curto prazo destes testes é baixa quando avaliada em pacientes normotensos e hipertensos pela repetição dos testes a cada 30 minutos até seis vezes num mesmo indivíduo. Apesar disso, quando utilizados concomitantemente a outras técnicas, esses testes podem ser úteis para determinar o envolvimento do sistema nervoso simpático na gênese e/ou na manutenção da hipertensão arterial.

As dosagens de substâncias neuro-humorais também podem ser utilizadas para avaliação do sistema nervoso simpático. As dosagens de noradrenalina e seus metabólitos, assim como as avaliações da cinética da noradrenalina estão sujeitos a inúmeras críticas e dificuldades na interpretação²³.

O método que permite a avaliação direta do sistema nervoso simpático é a microneurografia. Hagbarth & Valbo²⁶ utilizaram um método eletrofisiológico que possibilitou a Wallin⁵² desenvolver a microneurografia, que consiste numa técnica de registro intraneural da atividade nervosa simpática periférica para o músculo e para a pele^{14, 15}. Este método, embora seja de difícil execução e exija treinamento demorado, apresenta

boa reprodutibilidade sem os inconvenientes das dosagens de catecolaminas⁷.

A seguir abordaremos com maiores detalhes as técnicas empregadas para avaliação do sistema nervoso simpático.

Mudança postural

O teste mais simples para avaliação da função autonômica é a análise da resposta da pressão arterial e frequência cardíaca à mudança ativa da posição supina para a ortostática ou ao "tilt" passivo utilizando maca especial. A mudança da posição supina para a ortostática ocasiona queda na pressão arterial desativando o pressorreceptor arterial com conseqüente aumento da atividade simpática e redução da atividade vagal, resultando em subseqüente elevação da pressão arterial e da frequência cardíaca. Este teste avalia tanto a alça aferente quanto a eferente do arco reflexo pressorreceptor. As quedas da pressão arterial sistólica até 20-30mmHg e da diastólica até 10-15mmHg e aumentos na frequência cardíaca de aproximadamente 10 a 30 batimentos/minuto são consideradas dentro da normalidade, não havendo variação significativa com a idade^{34, 35}.

Exercício isométrico

Na prática utiliza-se o exercício estático por preensão manual isométrica com dinamômetro sustentado por dois minutos, "handgrip", enquanto a pressão arterial e a frequência cardíaca são aferidas. A contração sustentada de um grupo muscular provoca aumento na frequência cardíaca e na pressão arterial através do estímulo de aferências sensitivas. A parte do reflexo pressorreceptor testada é a alça eferente simpática. A resposta normal é a elevação da pressão arterial diastólica maior do que 15mmHg sem influência da faixa etária^{8, 34, 35}. Nos indivíduos diabéticos e em urêmicos há resposta reduzida ou até ausência de resposta¹⁸.

Manobra de Valsalva

A manobra de Valsalva consiste na expiração forçada com a glote fechada ou contrabocal conectado a manômetro de mercúrio, mantendo a pressão expiratória em 40mmHg por 10-15 segundos. Durante e após a manobra de Valsalva ocorrem alterações na pressão arterial e frequência cardíaca, que são devidas à ativação dos pressorreceptores. A manobra de Valsalva divide-se em quatro fases distintas onde se verificam as seguintes alterações hemodinâmicas:

- a) Fase I – corresponde ao período onde há elevação da pressão arterial.
- b) Fase II – período de taquicardia e redução gradual da pressão arterial atingindo estabilização.

- c) Fase III – verifica-se queda na pressão arterial.
d) Fase IV – ocorre nova elevação da pressão arterial e bradicardia ou “overshoot”.

A manobra de Valsalva testa as vias aferente e eferente do reflexo pressorreceptor²⁷. Em indivíduos normais, a relação entre o maior e o menor intervalo RR registrado pelo eletrocardiograma é $\geq 1,45$ (relação de Valsalva)^{34, 35}. As disfunções podem se refletir por diferentes padrões de resposta. Se o dano é no sistema nervoso simpático, há taquicardia menos pronunciada na fase de pressão intratorácica elevada (fase II) e a subida das pressões sistólica e diastólica na fase IV está atenuada ou ausente. A alteração no sistema nervoso parassimpático se manifesta pela ausência ou atenuação da bradicardia na fase IV da manobra⁴⁹.

Teste do gelo

Consiste na imersão da mão até o punho por 90-120 segundos, em água gelada a 4-5°C. A resposta ao teste envolve fibras aferentes de dor e temperatura da pele e fibras eferentes vasoconstritoras simpáticas²⁷. Ocorre liberação de catecolaminas, aumento da resistência periférica com mudanças variáveis no débito cardíaco, elevação da pressão arterial e rápida redução do fluxo sanguíneo ao antebraço e pele^{34, 35}. O teste do gelo avalia a alça eferente do reflexo pressorreceptor. São consideradas respostas normais a elevação da pressão arterial sistólica de 20mmHg, da diastólica de 15mmHg e da frequência cardíaca de 7 batimentos por minuto¹². A elevação da pressão arterial no teste do gelo é mais intensa nos hipertensos do que nos indivíduos normais, sugerindo que os hipertensos apresentam hiperatividade simpática durante o teste⁹.

Estresse emocional

O estresse emocional, provocado por exercício mental de aritmética, ruído súbito, estímulo doloroso ou emocional, acarreta elevação transitória da pressão arterial e frequência cardíaca com queda do fluxo sanguíneo nas extremidades e na pele, decorrentes da elevação nos níveis de catecolaminas circulantes²⁷. O estresse emocional avalia somente a alça eferente do reflexo pressorreceptor^{34, 35}. Há evidências de que indivíduos jovens com hipertensão leve apresentam respostas pressoras exageradas a esse teste¹¹.

Sensibilidade do reflexo pressorreceptor

A sensibilidade do reflexo pressorreceptor é avaliada a partir da estimulação dos pressorreceptores do seio carotídeo e arco aórtico que resulta na mudança da frequência cardíaca, da resistên-

cia vascular, do fluxo sanguíneo regional e, conseqüentemente, da pressão arterial. Pode-se obter o estímulo dos pressorreceptores através de diversas técnicas.

Massagem do seio carotídeo

Consiste na massagem vigorosa do seio carotídeo que provoca queda na frequência cardíaca. É empregada na reversão das taquicardias supraventriculares. Como método para avaliar o reflexo pressorreceptor não é preciso porque apresenta baixa reprodutibilidade e guarda pouca relação com os estímulos fisiológicos.

Câmara cervical (“neck chamber”)

A câmara cervical é colocada ao redor do pescoço. As extremidades são vedadas por borrachas e um aspirador produz pressão negativa ou positiva no interior da câmara. A pressão negativa eleva a pressão transmural no seio carotídeo aumentando o diâmetro vascular e ativando os pressorreceptores, aumentando a descarga nervosa e inibindo a resposta simpática. Se a pressão aplicada for positiva, produz-se diminuição do diâmetro vascular e portanto queda na pressão transmural, inativação dos pressorreceptores e diminuição da descarga nervosa e liberação da resposta simpática. Através dessa técnica podem-se construir curvas de estímulo-resposta acima ou abaixo do nível tônico da atividade dos pressorreceptores, graduando-se os níveis da pressão aplicados na câmara conforme desejado. É técnica reprodutível, de difícil execução, com coleta de dados trabalhosa, devendo-se evitar a influência dos fatores emocionais em sua utilização.

Infusão de drogas vasoativas

A infusão de drogas vasoativas para avaliar a sensibilidade dos pressorreceptores é técnica segura. Consiste na infusão de agente vasoconstritor, como a fenilefrina, que provoca resposta reflexa de elevação da pressão arterial e bradicardia. A resposta hipotensora e taquicárdica reflexa é produzida pela infusão de uma droga vasodilatadora, como o nitroprussiato de sódio. A infusão de fenilefrina pode ser feita em dose única de 50-150µg (2µg/kg) ou através de doses crescentes de 0,25; 0,50 e 1µg/kg/min durante 10 minutos cada dose, obtidas pela diluição de 40µg/mL em 250mL de soro glicosado a 5%. O nitroprussiato de sódio diluído para 100µg/mL em 250mL de soro glicosado a 5% é infundido nas doses crescentes de 0,25; 0,50 e 1µg/kg/min durante 10 minutos cada dose, como a utilizada para a infusão de fenilefrina¹¹.

Dois métodos são utilizados para quantificar as variações reflexas da frequência cardíaca pro-

duzidas pelas mudanças pressóricas decorrentes das infusões das drogas vasoativas. Eles determinam a variação do número de batimentos cardíacos (bpm) ou do comprimento do intervalo RR (ms) para cada milímetro de mercúrio de variação da pressão arterial. Smyth e cols.⁴⁵ demonstraram que, após a injeção de fenilefrina, a pressão arterial aumentava progressivamente até 20-30mmHg acima dos valores basais, enquanto a frequência cardíaca diminuía durante o mesmo período e empregaram o "método da rampa" para avaliar a sensibilidade do reflexo pressorreceptor no controle da frequência cardíaca. A pressão sistólica e o intervalo RR do ciclo cardíaco subsequente apresentam relação linear e a inclinação da reta de regressão destas variáveis corresponde à sensibilidade do controle da frequência cardíaca pelo pressorreceptor arterial. A mesma relação linear é obtida entre a redução progressiva da pressão arterial sistólica e o encurtamento do intervalo RR induzidos pela injeção de agente vasodilatador⁴¹. Korner e cols.²⁹ descrevem método conhecido como "método de equilíbrio", porque as alterações reflexas no intervalo RR são analisadas quando ocorre estabilização da pressão arterial por 10-15 segundos imediatamente após as elevações ou reduções progressivas determinadas pela infusão das drogas vasoativas. As alterações da sensibilidade do reflexo pressorreceptor no controle da frequência cardíaca que ocorrem na hipertensão arterial podem ser mais evidentes pelo "método da rampa", enquanto o "método de equilíbrio" pode ser mais sensível para avaliar os efeitos simpáticos na frequência cardíaca, porque estes se desenvolvem mais lentamente que os efeitos vagais⁴⁸.

Pressão negativa na parte inferior do corpo

O efeito da gravidade na circulação que se segue à posição supina ou "tilt" vertical pode ser obtido pela aplicação de pressão negativa na parte inferior do corpo. O paciente é colocado na posição supina com os membros inferiores e o tronco até as cristas ilíacas dentro de câmara cilíndrica rígida. Esta câmara é conectada a um aspirador que produz pressão negativa em seu interior. A pressão negativa na parte inferior do corpo induz redução da pré-carga cardíaca e queda na pressão arterial. Estas alterações são devidas à desativação dos pressorreceptores cardiopulmonares de baixa pressão com conseqüente redução da descarga nervosa que resulta no aumento da atividade vasomotora eferente simpática^{34, 35}. Níveis baixos de pressão negativa dentro da câmara, menores ou iguais a 20mmHg, sem alterar a pressão arterial, desativam os pressorreceptores cardiopulmonares e aumentam a descarga simpática periférica evidenciada por aumentos da resistên-

cia vascular no antebraço⁵⁵, atividade nervosa simpática periférica⁴⁶ e níveis plasmáticos de noradrenalina. Níveis altos de pressão negativa dentro da câmara, maiores do que 20mmHg, desativam os pressorreceptores cardiopulmonares e os pressorreceptores arteriais ocasionando diminuição da pressão arterial e exacerbação das respostas verificadas com níveis baixos de pressão negativa. Assim, a técnica da pressão negativa na parte inferior do corpo é útil no estudo dos reflexos pressorreceptores cardiopulmonares.

Catecolaminas

A adrenalina é uma substância de ação vascular pressora liberada pela medula das glândulas supra-renais em situações de estresse. Desde que esta descoberta foi feita, a participação do sistema nervoso simpático na regulação da pressão arterial foi amplamente reconhecida. A subsequente identificação da noradrenalina como sendo o neurotransmissor liberado nos terminais dos nervos simpáticos impulsionou o desenvolvimento de métodos para dosagem da noradrenalina e seus metabólitos nos fluidos corpóreos e tecidos. Os métodos de dosagem de catecolaminas mais utilizados são:

Dosagem de noradrenalina no plasma

Em condições normais, a noradrenalina plasmática dosada no sangue periférico provém das terminações nervosas simpáticas das arteríolas que determinam a resistência periférica total. Pouca ou nenhuma tem origem na medula das supra-renais. A substituição de métodos menos sensíveis, como o fluorimétrico ou a diluição isotópica, pelo método radioenzimático ou pela cromatografia líquida de alta pressão, de maior especificidade, combinada à detecção eletroquímica, mais sensível, proporcionou a avaliação mais precisa da atividade simpática. Apesar de evidências clínicas e laboratoriais confirmarem que níveis plasmáticos de noradrenalina são índices indiretos da atividade simpática²², a dosagem de noradrenalina apresenta várias limitações porque a quantidade que alcança a circulação após liberação em neurônio simpático depende de inúmeros fatores, tais como:

- a) largura da fenda sináptica e permeabilidade capilar à noradrenalina;
- b) densidade de inervação simpática e índice de descarga simpática, tamanho, fluxo sanguíneo e capacidade de metabolização do órgão;
- c) quantidade de noradrenalina que sofre metabolização neuronal e extraneuronal após liberação na fenda sináptica. Além disso, a dosagem de noradrenalina reflete o somatório de atividades do sistema nervoso simpático cuja

complexa resposta diante de estímulos se caracteriza por aumento da atividade simpática em determinados órgãos e diminuição em outros. A análise dos inúmeros estudos que comparam a dosagem de noradrenalina plasmática em hipertensos e normotensos mostra que a dosagem é mais alta em hipertensos em 88% dos estudos, embora a diferença seja estatisticamente significativa em somente 40% destes^{23,39}.

Cinética da noradrenalina

A depuração é calculada através da taxa de infusão da noradrenalina marcada dividida pela sua concentração plasmática.

A difusão para o plasma, ou "spillover", pode ser calculada pelo produto da concentração plasmática pela depuração da noradrenalina¹⁷. A contribuição de um determinado leito vascular à noradrenalina encontrada no sangue venoso pode ser calculada pelo acréscimo ou decréscimo na noradrenalina plasmática e pela proporção do débito cardíaco àquele leito vascular. Os rins e a musculatura esquelética contribuem substancialmente para a concentração de noradrenalina arterial. Existem evidências que hipertensos apresentam maior difusão de noradrenalina no coração e rins¹⁷. A dificuldade na interpretação dos resultados destas avaliações é que a inibição da recaptção da noradrenalina pode levar à conclusão enganosa de que existe uma difusão exagerada para o plasma, mostrando que altas taxas de difusão não são a única causa de incremento da noradrenalina na circulação. Para excluir essa possibilidade utiliza-se a infusão de isoproterenol marcado, que não é removido pela recaptção e fornece índice de atividade de recaptção através do incremento da relação isoproterenol:noradrenalina.

Dosagem da noradrenalina urinária e metabólitos

Catecolaminas livres ou conjugadas e metabólitos das catecolaminas são excretados na urina. As dosagens urinárias de noradrenalina e seus metabólitos, normetanefrina, di-idroxifeniletilenoglicol, ácido di-idroximandélico, 3 metoxi-4-hidroxifenilglicol e ácido vanilmandélico não são sensíveis para avaliação da atividade nervosa simpática¹⁶.

Microneurografia

A microneurografia é uma técnica que possibilita o registro intraneural da atividade simpática periférica para o músculo e para a pele em humanos acordados, sem anestesia, através de dois eletrodos flexíveis de tungstênio (30-40mm de comprimento, 0,2mm de diâmetro com ponta de 1 a

5µm) inseridos por via percutânea em feixe nervoso periférico. É uma técnica de aplicação em investigação clínica e requer treinamento especializado.

Desenvolvida por Hagbart & Valbo, na Suécia²⁶, e aplicada por Mark³¹ nos Estados Unidos da América na avaliação da regulação cardiovascular neural, esta técnica foi introduzida no Brasil por Mion Jr. em 1990 nos laboratórios de pesquisa de Hipertensão Arterial do Hospital das Clínicas e do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Apesar da microneurografia poder ser empregada para registro da atividade nervosa em qualquer nervo acessível por via percutânea, os registros são, por razões práticas, geralmente efetuados no nervo peroneiro, adjacente à cabeça da fibula, onde ocorre a divisão nos ramos peroneiro superficial e profundo. Os procedimentos gerais para a localização e registro do nervo envolvem 3 fases: 1. estimulação elétrica externa para mapear o trajeto do nervo; 2. inserção do eletrodo do nervo usando estímulos elétricos de baixa voltagem através do próprio eletrodo; 3. ajustes finos do eletrodo para obter o local de traçado com padrão satisfatório para análise.

A microneurografia, como descrito a seguir, tem sido empregada para análise da interação do simpático com outros mecanismos hipertensores e avaliação da participação do sistema nervoso simpático em vários tipos de hipertensão em situações basais diante de estímulos.

Hipertensão arterial essencial

Wallin & Sundlof⁵³ mostraram que hipertensos moderados e graves apresentam o mesmo nível de atividade nervosa simpática para o músculo que indivíduos normotensos. No entanto, existem evidências atuais indicando aumento da atividade simpática na hipertensão arterial essencial. Assim, Anderson e cols.⁵ mostraram que indivíduos jovens com hipertensão arterial limítrofe apresentam aumento da atividade simpática, quando comparados a controles normais, e Yamada e cols.⁵⁴ mostraram que a atividade nervosa simpática está aumentada em hipertensos leves e moderados nas várias faixas etárias, quando comparados a normotensos pareados por idade. A fim de avaliar se o aumento da atividade simpática verificada nos hipertensos ocorre na situação basal ou se o aumento se deve à hiper-reatividade a estímulos, Floras e cols.¹⁹ estudaram pacientes com hipertensão arterial leve e normotensos em duas sessões com intervalo de 30 dias e mostraram que nos dois grupos a atividade nervosa simpática apresentou flutuações de sessão para sessão, porém, os hipertensos mostraram atividade nervosa simpática aumentada nas duas oportunida-

des em que foram estudados quando comparados aos normotensos.

Em 1991, Matsukawa e cols.³³ demonstraram em hipertensos leves que o controle da atividade nervosa simpática periférica pelo reflexo pressor-receptor está atenuado durante as elevações da pressão arterial pela infusão de fenilefrina sugerindo que este mecanismo seria o responsável pelo aumento da atividade simpática periférica na hipertensão arterial essencial. No entanto, estes dados não foram confirmados. Rea & Hamdan⁴² mostraram através de infusões de fenilefrina e nitroprussiato de sódio que o controle da atividade simpática pelo reflexo pressorreceptor está inalterado na hipertensão arterial limitrofe. Portanto, na hipertensão arterial essencial, através da microneurografia, foi mostrado aumento da atividade simpática, provavelmente não relacionado à alteração do reflexo pressorreceptor.

Hipertensão na insuficiência renal crônica

Converse e cols.¹³ mostraram que pacientes com insuficiência renal crônica terminal em programa de hemodiálise com rins primitivos remanescentes apresentaram pressão arterial média mais elevada e atividade nervosa simpática periférica para o músculo duas vezes e meia maior que os anéfricos, concluindo que a insuficiência renal crônica terminal se acompanha de ativação simpática reversível, possivelmente mediada por aferências simpáticas provenientes dos rins primitivos.

Hipertensão renovascular

Os mecanismos neurogênicos são frequentemente implicados na patogênese da hipertensão arterial secundária. Miyajima e cols.³⁸ mostraram que a atividade nervosa simpática para o músculo foi maior na hipertensão renovascular do que na hipertensão essencial e que diminuiu 4 a 10 dias após angioplastia renal percutânea, sugerindo que a hiperatividade do sistema renina-angiotensina deve estar envolvida no aumento da atividade nervosa simpática periférica na hipertensão renovascular.

Hiperaldosteronismo primário e hipertensão experimental por mineralocorticóide

A hipertensão por DOCA-sal em ratos caracteriza-se por hiperatividade simpática. No entanto, as avaliações da participação do sistema nervoso simpático na hipertensão mineralocorticóide em humanos são controversas. Miyajima e cols.³⁸ mostraram que a atividade nervosa simpática para o músculo foi menor que a registrada nos hipertensos essenciais e normotensos. Mion e cols.³⁷ mostraram que a administração de fludro-

cortisona (0,4mg/dia) a voluntários normais determinou redução da atividade nervosa simpática não ligada ao aumento da pressão arterial ou do volume plasmático, evidenciando a ausência de participação do sistema nervoso simpático nesta hipertensão.

Hipertensão em pacientes tratados com ciclosporina

A hipertensão arterial é uma complicação que ocorre freqüentemente na imunossupressão induzida pela ciclosporina. Scherrer e cols.⁴¹ verificaram aumento da atividade simpática periférica em pacientes submetidos a transplante cardíaco sob tratamento com ciclosporina quando comparados a pacientes sob diferente medicação imunossupressora. Como observaram comportamento semelhante em pacientes com miastenia, embora a atividade simpática periférica mostrasse níveis mais baixos do que nos transplantados, concluíram que a hipertensão induzida pela ciclosporina está associada a aumento da atividade nervosa simpática periférica que se acentua com a desnervação cardíaca resultante do transplante.

Hipertensão e sal

O papel do sal na atividade simpática em hipertensão arterial estudado por Anderson e cols.⁵ em hipertensos limitrofes mostrou que a dieta hipersódica ocasiona diminuição da atividade simpática periférica em relação à dieta hipossódica. Abrahão e cols.² mostraram que hipertensos sal-resistentes apresentam supressão da atividade simpática no sétimo dia de dieta hipersódica em relação à atividade no sétimo dia de dieta hipossódica e concluíram que a ausência de elevação da pressão arterial nesses pacientes quando submetidos a maior oferta de sódio na dieta pode estar relacionada à supressão da atividade simpática.

Hipertensão e hiperinsulinemia

Embora sejam conhecidas várias ações da insulina que podem elevar a pressão arterial, os mecanismos envolvidos entre a resistência à insulina e/ou hiperinsulinemia e a hipertensão arterial essencial não estão elucidados. Anderson e cols.^{3,4} avaliaram a atividade nervosa simpática e o fluxo sanguíneo para o antebraço por pletismografia em indivíduos normais e hipertensos limitrofes durante clampeamento euglicêmico e observaram que a hiperinsulinemia aguda apresenta efeito pressor simpatoexcitatório com aumento na atividade simpática para o músculo e efeito depressor vasodilatador periférico, que resultam em ausência de elevação da pressão arterial.

Hipertensão e álcool

Os efeitos da ingestão de álcool sobre a pressão arterial e o sistema nervoso simpático são controversos. Mion e cols.³⁶ mostraram que, em voluntários normais, 30 minutos após ingestão de 75mL de etanol ocorre aumento significativo da atividade nervosa simpática para o músculo, sem alteração da pressão arterial ou pressão venosa central. O controle da frequência cardíaca e da atividade nervosa simpática pelo reflexo pressor-receptor não foi alterado, sugerindo que o aumento da atividade simpática provocada pelo álcool não está relacionado à alteração do reflexo.

Hipertensão e obesidade

Anderson e cols.⁷ verificaram queda da atividade nervosa simpática após jejum com suplementação de sódio num grupo de mulheres obesas com hipertensão arterial limítrofe comparado a um grupo sem intervenção dietética, concluindo que a queda da pressão arterial determinada pela redução de peso nos obesos pode ser causada pela diminuição da atividade vasoconstritora do sistema nervoso simpático.

Respostas a estímulos

Exercício agudo e crônico

Durante o exercício a elevação da pressão arterial se acompanha de aumento da atividade nervosa simpática para o músculo devido principalmente à ativação dos quimiorreceptores^{32, 51}. Como o pressorreceptor modula a ativação simpática reflexa causada pelo exercício, nas condições clínicas onde há dano na função do pressorreceptor, pode ocorrer aumento reflexo exagerado do efluxo simpático e da pressão arterial durante o exercício como nos pacientes com hipertensão arterial, insuficiência cardíaca ou idade avançada⁴³.

Após o exercício agudo a queda pressórica ocorre juntamente com diminuição da atividade simpática, sugerindo que a hipotensão pós-exercício pode ser mediada, em parte, por inibição da atividade nervosa simpática periférica²⁰. O mesmo achado é observado após programas de treinamento físico²⁴.

Estresse mental

Anderson e cols.⁶ mostraram que o estresse aritmético aumenta a atividade nervosa simpática periférica que inerva o leito vascular da musculatura da perna (nervo peroneiro) mas não para o braço (nervo radial). Em pacientes com hipertensão arterial o aumento da atividade é mais proeminente mostrando que estes pacientes são

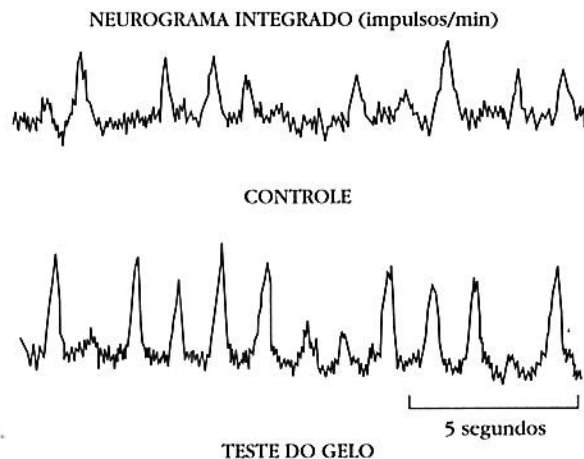


Gráfico 36.2 – Neurograma integrado mostrando atividade simpática periférica antes e durante teste do gelo em indivíduo controle normal.

mais suscetíveis ao estresse que os indivíduos normais¹⁹.

Teste do gelo

Victor e cols.⁵⁰ verificaram que, no teste do gelo, ocorre aumento da atividade simpática posteriormente ao aumento da frequência cardíaca (Gráfico 36.2).

Estresse ortostático com pressão negativa na parte inferior do corpo

O registro da atividade nervosa simpática durante a aplicação de pressão negativa na parte inferior do corpo mostra que há aumento das descargas simpáticas. A pressão arterial não apresenta variações durante a aplicação da pressão negativa com valores menores ou iguais a 20mmHg, apesar do aumento significativo dos potenciais, sugerindo que o reflexo dos pressorreceptores arteriais não participa desta resposta simpática que é determinada pela desativação de outro grupo de receptores intratorácicos, os pressorreceptores cardiopulmonares⁴⁶. Com a aplicação de níveis pressóricos acima de 29mmHg na câmara de pressão, observa-se redução da pressão arterial devido à desativação dos pressorreceptores arteriais além dos cardiopulmonares. Esta técnica é utilizada com a microneurografia quando se deseja estudar o controle da atividade nervosa simpática pelo reflexo cardiopulmonar.

Análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca

A avaliação de qualquer fenômeno variável pode ser feita através da análise espectral. Com este método pode-se determinar índices quantitativos das atividades simpática e vagal através da análise das flutuações espontâneas do intervalo RR

medidas batimento-a-batimento. Assim, as faixas de frequência cardíaca alta são marcadoras de atividade vagal e as de frequência cardíaca baixa, da atividade simpática.

A variabilidade do intervalo RR em pacientes hipertensos avaliada pela análise espectral mostrou que a baixa frequência foi maior e a alta frequência foi menor nos hipertensos quando comparados a normotensos, sugerindo aumento da atividade simpática e diminuição da vagal³⁰.

CONCLUSÃO

A hipertensão arterial essencial é uma doença multifatorial onde estão implicados fatores genéticos, ambientais, humorais e neurogênicos.

Foram discutidos os aspectos relacionados ao controle neural da pressão arterial e, mais especificamente, a participação do sistema nervoso simpático na regulação fisiológica da pressão arterial e como mecanismo implicado na fisiopatologia da hipertensão arterial essencial.

A avaliação da atividade do sistema nervoso simpático pode ser analisada por testes neurofisiológicos e farmacológicos, dosagens hormonais, registro neural direto através da microneurografia e análise espectral das variações da frequência cardíaca e pressão arterial.

A descrição das diferentes metodologias evidencia que não existe uma técnica capaz de fornecer avaliação global do controle neural regional da circulação. Porém, é aceito que na hipertensão arterial essencial, especialmente em indivíduos jovens, com níveis tensionais limítrofes, a atividade do sistema nervoso simpático está aumentada e, à medida que a doença evolui, a participação do sistema nervoso simpático não é tão evidente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABOUD, F.M.; HEISTAD, D.D.; MARK, A.L. & SCHMID, P.G. – Reflex control of the peripheral circulation. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, **18**:371-403, 1976.
2. ABRAHÃO, S.B.; TINNUCCI, T.; MARCONDES, M.M. & MI-ON Jr, D. – Sal suprime atividade nervosa simpática periférica em hipertensos resistentes ao sal. II Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão. Resumos, S. Paulo, 1993, p. 33.
3. ANDERSON, E.A.; BALON, T.W.; HOFFMAN, R.P.; SINKEY, C.K. & MARK, A.L. – Insulin increases sympathetic activity but not blood pressure in borderline hypertensive humans. *Hypertension*, **19**:621-627, 1992.
4. ANDERSON, E.A.; HOFFMAN, R.P.; BALON, T.W.; SINKEY C.A. & MARK, A.L. – Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal human. *J. Clin. Invest.*, **87**:2246-2252, 1991.
5. ANDERSON, E.A.; SINKEY, C.A.; LAWTON, W.J. & MARK, A.L. – Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans. Evidence from direct intraneural recordings. *Hypertension*, **14**:177-183, 1989.

6. ANDERSON, E.A.; WALLIN, B.G. & MARK, A.L. – Dissociation of sympathetic nerve activity to arm and leg during mental stress. *Hypertension*, **9**:III-114-III-119, 1987.
7. ANDERSSON, B.; ELAM, M.; WALLIN, B.G.; BJORNTRORP, P. & ANDERSON, O.K. – Effect of energy-restricted diet on sympathetic muscle nerve activity in obese women. *Hypertension*, **18**:783-789, 1991.
8. BASSEY, E.J. & HARRIES, U.J. – Normal values for handgrip strength in 920 men and women aged over 65 years, and longitudinal changes over 4 years in 620 survivors. *Clin. Sci.*, **84**:331-337, 1993.
9. BENETOS, A. & SAFAR, M.E. – Response to the cold pressor test in normotensive and hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.*, **4**(7 Pt1):627-629, 1991.
10. BRISTOW, J.D.; HONOUR, A.J.; PICKERING, G.W.; SLEIGHT, P. & SMYTH, H.S. – Diminished baroreflex sensitivity in high blood pressure. *Circulation*, **39**:48-54, 1969.
11. BROD, J.; FENCL, V.; HEJL, L. & JIRKA, J. – Circulatory changes underlying blood pressure elevation during acute emotional stress (mental arithmetic) in normotensive and hypertensive subjects. *Clin. Sci.*, **18**:269-279, 1959.
12. COHN, J.N.; GOMBOS, E.A. & TRISTANI, F.E. – Disturbed baroreceptor and peripheral vascular control in chronic uremia. *Clin. Res.*, **14**:374, 1966 (Abstract).
13. CONVERSE, R.L.; JACOBSEN, T.N.; TOTO, R.D.; JUST, C.M.T.; CONSENTINO, F.; FOUAD-TARAZI, F. & VICTOR, R.G. – Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N. Engl. J. Med.*, **327**:1912-1918, 1992.
14. DELIUS, W.; HAGBARTH, K.E.; HONGELL, A. & WALLIN, B.G. – General characteristics of sympathetic activity in human muscle nerves. *Acta Physiol. Scand.*, **84**:65-81, 1972.
15. DELIUS, W.; HAGBARTH, K.E.; HONGELL, A. & WALLIN, B.G. – Manoeuvres affecting sympathetic outflow in human skin nerves. *Acta Physiol. Scand.*, **84**:177-186, 1972.
16. ELIASSON, K. & SJOQUIST, B. – Urinary catecholamines metabolites in borderline and established hypertension. *Acta Med. Scand.*, **261**:369-375, 1984.
17. ESLER, M.; JENNINGS, G.; KORNER, P.; WILLETT, I.R.; 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.
18. EWING, D.J. & WINNEY, R. – Autonomic function in patients with chronic renal failure on intermittent hemodialysis. *Nephron*, **15**:424-429, 1975.
19. FLORAS, J.S. & HARA, K. – Sympathoneural and haemodynamic characteristics of young subjects with mild essential hypertension. *J. Hypertens.*, **11**:647-655, 1993.
20. FLORAS, J.S.; SINKEY, C.A.; AYLWARD, P.E.; SEALS, D.R.; THOREN, P.N. & MARK, A.L. – Postexercise hypotension and sympathoinhibition in borderline hypertensive man. *Hypertension*, **14**:28-35, 1989.
21. FUJITA, T.; HENRY, W.L.; BARTTHER, F.C.; LAKE, C.R. & DULEA, C.A. – Factors influencing blood pressure in salt-sensitive patients with hypertension. *Am. J. Med.*, **69**:334-344, 1980.
22. GOLDSTEIN, D.S.; MCCARTHY, R.; POLINSKY, R.J. & KOPIN, I.J. – Relationship between plasma norepinephrine and sympathetic neural activity. *Hypertension*, **5**:552-559, 1983.
23. GOLDSTEIN, D.S. – Plasma catecholamines in essential hypertension. An analytical review. *Hypertension*, **5**:86-99, 1983.
24. GRASSI, G.; SERAVALLE, G.; CALHOUN, D.; BOLLA, G.B. & MANCIA, G. – Physical exercise in essential hypertension. *Chest*, **101**(Suppl. 5):312S-314S, 1992.
25. GRIBBIN, B.; PICKERING, T.G.; SLEIGHT, P. & PETO, R. – Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man. *Circ. Res.*, **29**:424-431, 1971.
26. HAGBARTH, K.E. & VALBO, A.B. – Pulse and respiratory grouping of sympathetic impulses in human muscle nerves. *Acta Physiol. Scand.*, **74**:96-108, 1968.
27. IBRAHIM, M.M. – Localization of lesion in patients with idiopathic orthostatic hypotension. *Br. Heart J.*, **37**:868-872, 1975.
28. JULIUS, S. – Autonomic nervous system dysregulation in human hypertension. *Am. J. Cardiol.*, **67**:3B-7B, 1991.

29. KORNER, P.I.; WEST, M.J.; SHAW, J. & UTHER, J.B. – Steady-State properties of the baroreceptor heart rate reflex in essential hypertension in man. *Clin. Exp. Pharmacol Physiol.*, **1**:65-76, 1974.
30. MALLIANI, A.; PAGANI, M.; LOMBARDI, F.; FURLAN, R.; GUZZETTI, S. & CERUTTI, S. – Spectral analysis to assess increased sympathetic tone in arterial hypertension. *Hypertension*, **17**(4 Suppl.):III-36-III-42, 1991.
31. MARK, A.L. – Microneurography: a technique for study of the sympathetic nervous system in human hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **10**:556-559, 1987.
32. MARK, A.L.; VICTOR, R.G.; NERHED, C. & WALLIN, B.G. – Microneurographic studies of the mechanisms of sympathetic nerve responses to static exercise in humans. *Cir. Res.*, **57**:461-469, 1985.
33. MATSUKAWA, T.; GOTO, H.E.; HASEGAWA, O.; SHIONOIRI, H.; TOCHIKUBO, O. & ISHII, M. – Reduced baroreflex changes in muscle sympathetic nerve activity during blood pressure elevation in essential hypertension. *J. Hypertens.*, **9**:537-542, 1991.
34. McLEOD, J.G. & TUCK, R.R. – Disorders of autonomic nervous system: Part 1. Pathophysiology and clinical features. *Ann. Neurol.*, **21**:419-430, 1987.
35. McLEOD, J.G. & TUCK, R.R. – Disorders of autonomic nervous system: Part 2. Investigation and treatment. *Ann. Neurol.*, **21**:519-529, 1987.
36. MION, D.; REA, R.; CLARY, M. & MARK, A.L. – Ethanol does not impair baroreflex control of sympathetic nerve activity or heart rate in humans. *Hypertension*, **16**:348, 1990.
37. MION, D.; REA, R.; SINKEY, C. & MARK, A.L. – Effects of fludrocortisone on sympathetic nerve activity and sympathetic reflex responses in humans. *J. Hypertens.*, **8**(Suppl. 3):S2, 1990.
38. MIYAJIMA, E.; YAMADA, Y.; MATSUKAWA, T.; TOCHIKUBO, O.; ISHII, M. & KANEKO, Y. – Neurogenic abnormalities in young borderline hypertensives. *Clin. Exp. Hypertens.*, **10**(Suppl. 1):209-223, 1988.
39. MORLIN, C.; WALLIN, B.G. & ERIKSSON, B.M. – Muscle sympathetic activity and plasma noradrenaline in normotensive and hypertensive man. *Acta Physiol. Scand.*, **119**:117-121, 1983.
40. PARATI, G.; POMIDOSSI, G.; RAMIREZ, A.; GAVAZZI, C.; BERTINIERI, G. & MANCIA, G. – Reproducibility of laboratory tests evaluating neural cardiovascular regulation in man. *J. Hypertens.*, **1**(Suppl. 2):88-90, 1983.
41. PICKERING, T.G.; GRIBBIN, B. & SLEIGHT P. – Comparison of the reflex heart rate response to rising and falling arterial pressure in man. *Cardiovas. Res.*, **6**:277-283, 1972.
42. REA, R.F. & HAMDAN, M. – Baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity in borderline hypertension. *Circulation*, **82**:856-862, 1990.
43. SCHERRER, U.; PRYOR, S.L., BERTOCCHI, L.A. & VICTOR, R.G. – Arterial baroreflex buffering of sympathetic activation during exercise-induced elevation in arterial pressure. *J. Clin. Invest.*, **86**:1855-1861, 1990.
44. SCHERRER, V.; VISSING, S.F.; MORGAN, B.J.; ROLLINS, J.A.; TINDALL, R.S.A.; RING, S.; HANSON, P.; MOHANTY, P.K. & VICTOR, R.G. – Cyclosporine induced sympathetic activation and hypertension after heart transplantation. *N. Engl. J. Med.*, **323**:693-699, 1990.
45. SMYTH, H.S.; SLEIGHT, P. & PICKERING, G. W. – Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man: a quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Circ. Res.*, **24**:109-121, 1969.
46. SUNDLÖF, G. & WALLIN, B.G. – Effect of lower body negative pressure on human muscle nerve sympathetic activity. *J. Physiol. (Lond.)*, **278**:525-532, 1978.
47. SUNDLÖF, G. & WALLIN, B.G. – The variability of muscle nerve sympathetic activity in resting recumbent man. *J. Physiol. (Lond.)*, **272**:383-397, 1977.
48. THAMES, M.D. & KONTOS, H.A. – Mechanisms of baroreceptor-induced changes in heart rate. *Am. J. Physiol.*, **218**:251-256, 1970.
49. THOMSON, P.D. & MELMON, K.L. – Clinical assessment of autonomic function. *Anesthesiology*, **29**:724-731, 1968.
50. VICTOR, R.G.; LEIMBACH, W.N.; SEALS, D.R.; WALLIN, B.G. & MARK, A.L. – Effects of the cold pressor test on muscle sympathetic nerve activity in humans. *Hypertension*, **9**:429-436, 1987.
51. VICTOR, R.G.; SEALS, D.R. & MARK, A.L. – Differential control of heart rate and sympathetic nerve activity during dynamic exercise. Insight from direct intraneural recordings in humans. *J. Clin. Invest.*, **79**:508-516, 1987.
52. WALLIN, B.G. – Human sympathetic nerve activity and blood pressure regulation. *Clin. Exp. Hypertens. (A)*, **11**(Suppl. 1): 91-101, 1989.
53. WALLIN, B.G. & SUNDLÖF, G. – A quantitative study of muscle sympathetic activity in resting normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension*, **1**:67-77, 1979.
54. YAMADA, Y.; MIYAJIMA, E.; TOCHIKUBO, O.; MATSUKAWA, T. & ISHII, M. – Age related changes in muscle sympathetic nerve activity in essential hypertension. *Hypertension*, **13**:870-877, 1989.
55. ZOLLER, R.P.; MARK, A.L.; ABBOUD, F.M.; SCHMID, P.G. & HEISTAD, D.D. – The role of low pressure baroreceptor in reflex vasoconstrictor response in man. *J. Clin. Invest.*, **51**: 2967-2972, 1972.

SAL E HIPERTENSÃO: ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS E CLÍNICOS

Joel Cláudio Heimann
Varujan Dichtchekian
José Luiz Santello



INTRODUÇÃO

Uma relação entre hipertensão arterial e sal pode ser estabelecida com base em experimentos em humanos, em animais de laboratório, em evidências clínicas obtidas em estudos nos quais se observou o efeito sobre a pressão arterial de variações na oferta de sal e com base em estudos epidemiológicos.

Uma revisão completa e detalhada destes dados não é objetivo a ser desenvolvido no presente texto. Serão descritos e comentados os principais trabalhos na área de sal e hipertensão e, ao final, algumas opiniões pessoais serão colocadas. Também uma sugestão de conduta terapêutica será proposta.

ESTUDOS EXPERIMENTAIS EM ANIMAIS DE LABORATÓRIO

Modelos experimentais em animais de laboratório são uma das principais fontes de estudo dos mecanismos hipertensores relacionados à oferta elevada de sal. São conhecidos vários modelos de animais de hipertensão sal-dependente, tanto genéticos quanto adquiridos. Entre os modelos genéticos, o mais conhecido é aquele que foi desenvolvido por Dahl e cols. em 1962⁸.

Os autores desenvolveram duas cepas de ratos, uma sendo sensível (DS) e outra resistente (DR) a sal. Nos ratos DS, quando submetidos a sobrecarga salina, a pressão arterial eleva-se e nos ratos DR a mesma não se altera. Posteriormente, Rapp & Dene²⁹ desenvolveram duas cepas isogênicas a partir dos ratos DS e DR. Além do modelo

Dahl-Rapp, também são conhecidos os ratos Jerusalém³. Estes foram obtidos através da seleção de duas cepas que diferem entre si pela resposta diferente ao tratamento com desoxicorticosterona (DOCA) e sal. Uma cepa eleva e a outra não muda a pressão quando tratada com DOCA e sal.

Entre os modelos não-genéticos de hipertensão arterial sal-dependente, existe o modelo DOCA-sal²², estenose de artéria renal em rim único (1 rim-1 clip)³¹, ablação de massa renal¹⁶, coarctação da aorta¹⁷ etc. Todos estes modelos de hipertensão arterial experimental, quer de origem genética quer adquirida, têm em comum o aspecto de que restrição salina evita ou atenua a geração de níveis pressóricos elevados. Ao lado desta constatação, verifica-se que o oposto também é verdadeiro. Em outras palavras, a sobrecarga salina é condição necessária para o desenvolvimento ou para a piora da hipertensão nestes animais. Um aspecto comum, observado nos modelos genéticos e adquiridos, é a participação renal nos mecanismos hipertensos. Os clássicos estudos de transplante de rim entre as cepas DS e DR revelaram que a resposta pressórica à sobrecarga salina deve-se ao genótipo do rim doado mais do que ao genótipo do animal receptor⁶. No modelo DOCA-sal, ao lado do tratamento com DOCA e sobrecarga salina, há necessidade de nefrectomia unilateral para que aconteça a elevação dos níveis pressóricos. Em outras palavras, DOCA, sal e nefrectomia não geram hipertensão isoladamente ou dois a dois. Somente os três fatores em conjunto produzem aumento dos níveis pressóricos. A estenose da artéria renal no modelo com rim único, por si só, já é evidência da participação renal. No modelo de coarctação da aorta, há neces-

sidade desta coartação situar-se acima de, pelo menos, um dos rins para que aconteça o desenvolvimento de hipertensão nos animais estudados³⁰. A participação renal nos mecanismos envolvidos em todos estes modelos acima citados está de acordo com a teoria proposta por Guyton e cols.¹⁴, Hall e cols.¹⁵ e Cowley e cols.⁵. Segundo estes autores, somente o comprometimento da função renal de excretar sódio poderia justificar a manutenção crônica de níveis elevados de pressão arterial. Desta forma, não é surpresa nenhuma o vínculo entre o rim e a sobrecarga salina como elo comum entre os modelos genéticos e adquiridos descritos anteriormente. Explica-se portanto que o comprometimento da função natriurética na ausência de sobrecarga salina ou sobrecarga salina com função natriurética preservada não geram hipertensão. Somente ambos os fatores agindo concomitantemente são capazes de produzir elevação crônica da pressão arterial.

ESTUDOS EXPERIMENTAIS EM SERES HUMANOS

Em estudos realizados em grupos pequenos de indivíduos, duas evidências permitem afirmar que o sal desempenha papel importante nos mecanismos geradores de hipertensão arterial. A primeira evidência é a constatação de que após alguns dias de sobrecarga salina a pressão arterial eleva-se tanto em normotensos²⁶ quanto em hipertensos^{10, 12}. A intensidade de tal fenômeno é variável, verificando-se desde respostas modestas até aumentos substanciais da pressão arterial. É necessário que se diga ainda que alguns indivíduos pode não elevar sua pressão nas mesmas condições experimentais. Uma limitação de todos os estudos envolvendo sobrecarga salina e resposta pressórica é o fato de os resultados observados somente serem válidos para as condições do experimento. Explicando melhor, os resultados encontrados após uma determinada sobrecarga salina administrada ao longo de um certo período de tempo não necessariamente são os mesmos quando se varia a intensidade da sobrecarga salina e o tempo de administração. É possível que a não elevação da pressão diante do aumento da ingestão salina observado em alguns poucos indivíduos aconteça, tão-somente, devido a estímulo de intensidade e duração insuficientes. Algumas evidências na literatura favorecem este tipo de interpretação. Por exemplo, estudos nos quais os autores fazem sobrecargas salinas de grande intensidade²⁴ revelam uma maior proporção de indivíduos cuja pressão se eleva, comparado com estudos onde o estímulo sal é de intensidade menor^{10, 12}.

A segunda evidência do papel do sal nos mecanismos geradores de hipertensão é o efeito da

restrição salina sobre a pressão arterial. A observação do efeito terapêutico de dietas com reduzido conteúdo salino já é antiga, tendo sido a primeira realizada em 1904^{2, 13, 21, 28}.

ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS

Devido a óbvios motivos, os estudos em seres humanos são difíceis e sofrem evidentes restrições quando comparados com experimentos realizados em animais de laboratório. Estas limitações têm como conseqüência a possibilidade de realizar-se tão-somente estudos descritivos de populações humanas. E em outras palavras, toda vez em que se descreve um grupo populacional cuja ingestão salina é baixa e no qual se observa reduzida prevalência de hipertensão, fica difícil estabelecer a relação entre causa e efeito. Tal grupo populacional poderia ter sido selecionado geneticamente ao longo de séculos e por este motivo ter uma prevalência de hipertensão reduzida. O fato de a ingestão salina ser baixa neste grupo, pode ser, tão-somente, um fenômeno concomitante e sem relação causal. Haveria necessidade de submeter-se parte destas populações com as características acima descritas a uma sobrecarga salina e então verificar o efeito desta intervenção sobre os níveis pressóricos. Esta intervenção nutricional é muito difícil de ser realizada e nunca foi feita até o presente. Uma outra técnica de estudo que foi utilizada é a verificação dos efeitos da migração de zonas rurais para regiões urbanas de grupos étnicos que ingerem muito pouco sal nos seus locais de origem²⁰. Ao migrarem para regiões urbanas, tais grupos passam a ingerir mais sal e a hipertensão torna-se mais prevalente entre os mesmos. No entanto, mudança na ingestão salina está longe de ser a única variável que se modifica neste processo migratório. Outras alterações ocorrem nos hábitos nutricionais, ao lado de mudanças na atividade física e modificações nos estímulos sociais e psíquicos.

Apesar destas restrições, o conjunto dos estudos epidemiológicos feitos até hoje impressiona naquilo que diz respeito à uniformidade dos resultados. Na imensa maioria destes estudos, reduzida ingestão de sal cursa com reduzida prevalência de hipertensão, sendo o inverso também verdadeiro.

O exemplo mais freqüentemente citado é o estudo feito entre os índios Yanomami²⁷. Verificou-se que estes índios, na ocasião do estudo, ingeriram tão-somente $1 \pm 1,5$ mEq de sódio por dia, não sendo nenhum deles portador de hipertensão. Outro resultado deste estudo é a constatação de que entre os índios Yanomami a elevação pressórica não acontece ao longo da vida como se observa entre as populações caucasianas.

Recentemente, um trabalho de grande envergadura foi realizado visando estabelecer correlação entre níveis de ingestão salina e níveis pressóricos¹⁸. Este estudo, denominado Intersalt, observou 52 grupos populacionais em 33 países diferentes. No total dos 10.079 indivíduos que fizeram parte do estudo, foi possível verificar correlação entre os níveis de ingestão de sódio (quantificados pela excreção urinária diária) e os níveis pressóricos. Talvez, mais importante ainda, foi a constatação de que a elevação pressórica com a idade é proporcional aos níveis de sódio ingeridos. Com base nos resultados obtidos neste estudo, os autores calcularam a provável intensidade de redução do risco cardiovascular com o envelhecimento associado a uma redução na ingestão salina. Os autores partiram da premissa de uma diminuição de 100mEq de sódio na ingestão diária. Com base nesta premissa e nos resultados observados, calcularam qual seria a redução da elevação pressórica com a idade. Feitos os cálculos, verificou-se um possível e substancial efeito benéfico sobre a morbimortalidade de populações que aderissem a sugerida redução de ingestão salina.

OPINIÃO DOS AUTORES

Um aspecto importante, possivelmente o mais importante de todos, é o estudo da diminuição substancial na quantidade de sal ingerida e seu efeito sobre a morbimortalidade ao longo do tempo em populações diversas. Um estudo assim seria de uma enorme envergadura e possivelmente colocaria um ponto final nas dúvidas ainda existentes no contexto do sal e seu papel na hipertensão arterial. No entanto, sérias dificuldades se colocam na realização de um projeto de tamanha complexidade. É fácil compreender a grande dificuldade para se modificar os hábitos nutricionais de uma amostra significativa de uma população. Além de fatores operacionais, possivelmente outros de ordem constitucional sejam impeditivos da realização de tal estudo. Os citados fatores de ordem constitucional seriam talvez aqueles ligados ao apetite ao sal. Algumas evidências existem na literatura a favor de um maior apetite ao sal em hipertensos²¹ ou grupos de hipertensos^{7, 9}. Conseguir superar estas dificuldades é uma obra que pertence ao futuro.

No entanto, apesar da falta deste fundamental conhecimento, o número enorme de evidências a favor do efeito hipertensor do sal é suficiente para permitir o planejamento de estratégias terapêuticas visando o uso de dieta hipossódica. Tais estratégias fazem parte das mais recentes recomendações de diversas organizações²⁶. A título de exemplo de semelhante situação, é mister lembrar aqui que somente para dois medicamen-

tos dentre os inúmeros que fazem parte do arsenal terapêutico anti-hipertensivo provou-se uma ação benéfica sobre a redução da morbimortalidade. Estes medicamentos são os diuréticos e os beta-bloqueadores^{4, 25}. No entanto, vários outros fármacos são utilizados rotineiramente no tratamento anti-hipertensivo.

SUGESTÃO PARA CONDUTA TERAPÊUTICA

Uma vez aceitas as evidências experimentais, clínicas e epidemiológicas a favor do efeito hipertensor do cloreto de sódio, sua restrição deve fazer parte do planejamento terapêutico anti-hipertensivo. Como em qualquer proposta de tratamento, o paciente precisa ser informado dos objetivos da mesma, inclusive dos riscos envolvidos caso o tratamento não seja seguido conforme o recomendado. Estas considerações visam a chamar atenção à importância da restrição salina e a dificuldade que é encontrada para mudar hábitos adquiridos ao longo da vida.

Qual é a intensidade da restrição salina a ser prescrita? Na visão dos autores deste capítulo, a resposta é uma restrição salina da maior intensidade possível. Como foi dito anteriormente, mesmo que a função natriurética dos rins esteja primária ou secundariamente comprometida, uma redução na oferta de sal tem seguramente efeito redutor sobre a pressão arterial. De que forma a redução da oferta salina pode ser conseguida? A resposta a esta questão é relativamente simples: os pacientes devem-se abster de adicionar sal aos alimentos, tanto durante o preparo, quanto durante o consumo, e alimentos com alto teor de sal devem ser evitados. Estes últimos são, em geral, aqueles alimentos preparados para serem conservados por prazo prolongado, como por exemplo: enlatados, carnes secas, queijos etc. Uma informação útil que os pacientes devem receber é a de que é permitido o uso irrestrito de quaisquer outros condimentos, exceto o sal. Tal aconselhamento ajuda os indivíduos a superarem possível efeito desagradável de alimentos sem sal sobre o paladar.

Uma pergunta freqüentemente feita é se há necessidade de campanhas educativas visando toda a população a consumir menos sal. Na opinião dos autores, a resposta a esta questão é afirmativa, devido, principalmente, a duas constatações verificadas na literatura. A primeira é a de que sal em quantidades apreciáveis tem efeito sobre o miocárdio aumentando sua massa²³. A segunda é a prevenção primária da redução na ingestão salina sobre a hipertensão¹⁹.

Outra questão formulada muitas vezes é sobre a existência de riscos envolvidos no uso de dieta hipossódica por períodos prolongados. Até

recentemente, nenhum trabalho científico trouxe informações sobre eventuais riscos associados ao uso de dieta hipossódica. Argumentos, tais como menor capacidade de resposta a situações de depleção salina, usada por diversos autores¹, são carentes de qualquer fundamento científico. Alguns trabalhos muito recentes neste campo, no entanto, têm demonstrado que dieta hipossódica pode levar a aumento de lípides séricos¹¹. Sobre estes trabalhos, dois argumentos fazem-se necessários. O primeiro é de que estas alterações constatadas são de muito pequena intensidade e o segundo argumento é de que inexistente qualquer estudo sobre o efeito destas pequenas alterações sobre o risco cardiovascular.

Concluindo, com base nas múltiplas evidências anteriormente citadas, a restrição de sal deve ser fortemente recomendada em nível populacional e em nível individual quando o objetivo é prevenir ou tratar hipertensão arterial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALDERMAN, M.H. & LAMPORT, B. — Moderate sodium restriction. Do benefits justify the hazards? *Am. J. Hypertens.* **3**:499-504, 1990.
2. AMBAR, L. & BEAUJARD, E. — Causes de l'hypertension arterielle. *Arch. Gen. M.* **1**:520-533, 1904.
3. BEN-ISHAY, D.; SALITERNIK, R. & WELNER, A. — Separation of two strains of rats with inbred dissimilar sensitivity to DOCA-salt hypertension. *Experientia*, **28**:1321-1322, 1972.
4. COLLINS, R.; PETO, R.; MacMAHON, S.; HEBERT, P.; FIEBACH, N.H.; EBERLEIN, K.A.; GODWIN, J.; QIZILBASH, N.; TAYLOR, J.O. & HENNEKENS, C.H. — Blood pressure, stroke, and coronary disease. II: short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet*, **335**:827-838, 1990.
5. COWLEY Jr., A.W.; BARBER, W.J.; LOMBARD, J.H.; OSBORN, J.L. & LIARD, J.F. — Relationship between body fluid volumes and arterial pressure. *Fed. Proc.*, **45**:2864-2870, 1986.
6. DAHL, L.K. & HEINE, N. — Primary role of renal homographs in setting chronic blood pressure levels in rats. *Circ. Res.*, **36**:692-696, 1975.
7. DAHL, L.K. — Evidence for an increased intake of sodium in hypertension based on urinary excretion of sodium. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **94**:23-26, 1957.
8. DAHL, L.K.; HEINE, M. & TASSINARI, L. — Effects of chronic excess salt ingestion. Evidence that genetic factors play an important role in susceptibility to experimental hypertension. *J. Exp. Med.*, **115**:1173-1190, 1962.
9. DICHTCHEKENIAN, V.; GISIGER, S.; QUENTAL, I.; SANTOS, S.R.C.J.; MARCONDES, M.K. & HEIMANN, J.C. — Higher salt consumption, digoxin-like factor, and nifedipine response are associated with salt sensitivity in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.*, **5**:707-712, 1992.
10. DICHTCHEKENIAN, V.; SEQUEIRA, D.M.C.; ANDRIOLLO, A.; MARCONDES, M. & HEIMANN, J.C. — Salt sensitivity in human essential hypertension: effect of renin-angiotensin and sympathetic nervous system blockade. *Clin. Exp. Hypertens.*, (A) **11**(Suppl. 1):379-387, 1989.
11. FLISER, D.; RAINER, N.; ALLENDORF-OSTWALD, N.; KOHL, B.; HÜBIGER, A. & RITZ, E. — Serum lipid changes on low salt diet. Effects of alpha 1-adrenergic blockade. *Am. J. Hypertens.*, **6**:320-324, 1993.
12. FUJITA, T.; HENRY, W.L.; BARTTER, F.C.; LAKE, C.H. & DELLEA, C.S. — Factors influencing blood pressure in salt sensitive patients with hypertension. *Am. J. Med.*, **69**:334-344, 1980.
13. GROLLMAN, A.; HARRISON, T.; MASON, M.F.; BAXTER, J.; CRAMPTON, J. & REICHOMAN, F. — Sodium restriction in the diet for hypertension. *JAMA*, **129**:533-537, 1945.
14. GUYTON, A.C.; COLEMAN, T.G.; COWLEY Jr., A.W.; MANNING Jr., R.D.; NORMAN, R.A. & FERGUSON, J.D. — A systems analysis approach to understanding long-range arterial blood pressure control and hypertension. *Circ. Res.*, **35**:159-176, 1974.
15. HALL, J.E.; GUYTON, A.C.; COLEMAN, T.G.; MIZELLE, H.L. & WOODS, L.L. — Regulation of arterial pressure: Role of pressure natriuresis and diuresis. *Fed. Proc.*, **45**:2897-2903, 1986.
16. HALL, J.E.; MIZELLI, E.; BRANDS, M.W. & HILDEBRANDT, D.A. — Pressure natriuresis and angiotensin II reduced kidney mass, salt-induced hypertension. *Am. J. Physiol.*, **262**:R61-R71, 1992.
17. HEIMANN, J.C.; MALHEIRO, P.S.; SEQUEIRA, D.M.C.; SILVA, H.B. & MARCONDES, M. — Aortic coarctation hypertension in dogs: renin-angiotensin-aldosterone, cardiac output, and salt ingestion, *IXth International Congress of Nephrology*, Los Angeles, California, USA, 1984, p.210A (Abstract).
18. Intersalt cooperative research group — Intersalt: A international study of electrolyte excretion and blood pressure: Results for 24 hour minary sodium and potassium excretion. *Br. Med. J.*, **297**:319-328, 1988.
19. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment on High Blood Pressure (JNCV). *Arch. Int. Med.*, **153**:154-183, 1993.
20. KEAN, B.H. — The blood pressure of the Cuna indians. *Am. J. Trop. Med.*, **24**:341-343, 1944.
21. KEMPNER, W. — Treatment of kidney disease and hypertensive vascular disease with rice diet. *N.C. Med. J.*, **5**:125-133, 1944.
22. KUHLMAN, D.; RAGAN, C.; FERREBEE, J.W.; ATCHLEY, D.W. & LOEB, R.F. — Toxic effects of deoxycorticosterone in dogs. *Science*, **90**(2343):496-497, 1939.
23. LINDPAINTENER, K. & SEN, S. — Role of sodium in hypertensive cardiac hypertrophy. *Circ. Res.*, **57**:610-617, 1985.
24. LUFT, E.C.; RANKIN, L.I.; BLOCH, R.; WEYMAN, A.E.; WILLIS, L.R.; MURNAY, R.H.; GRIM, C.E. & WEINBERGER, M.H. — Cardiovascular and humoral responses to extremes of sodium intake in normal black and white men. *Circulation*, **60**:697-706, 1979.
25. MacMAHON, S.; PETO, R.; CUTLER, J.; COLLINS, R.; SORLIE, P.; NEATON, J.; ABBOTT, R.; GODWIN, J.; DYER, A. & STAMLER, J. — Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. I. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*, **335**:765-774, 1990.
26. MASCIOLI, S.; GRIMM Jr., R.; LAUNER, C.; SVENDSEN, K.; FLACK, J.; GONZALES, N.; ELMER, P. & NEATON, J. — Sodium chloride raises blood pressure in normotensive subjects. The study of sodium and blood pressure. *Hypertension*, **17**(Suppl. D):I-21-I-26, 1991.
27. OLIVER, W.J.; COHEN, E.L. & NEEL, J.V. — Blood pressure, sodium intake, and sodium related hormones in the Yanomamo indians, a "no-salt" culture. *Circulation*, **52**:146-151, 1975.
28. PORTER, G.A. — Chronology of the sodium hypothesis and hypertension. *Ann. Intern. Med.*, **98**(Part. 2):720-723, 1983.
29. RAPP, J.P. & DENE, H. — Development and characteristics of inbred strains of Dahl salt-sensitive and salt-resistant rats. *Hypertension*, **7**:340-349, 1985.
30. SCOTT Jr., H.W.; COLLINS, H.A.; LANGA, A.M. & OLSEN, N.S. — Additional observations concerning the physiology of the hypertension associated with experimental coarctation of the aorta. *Surgery*, **36**:445-459, 1954.
31. SWALES, J.D. & TANGE, J.D. — The influence of acute sodium depletion on experimental hypertension in the rat. *J. Lab. Clin. Med.*, **78**:369-379, 1971.

HIPERTENSÃO ARTERIAL NA RAÇA NEGRA

Jenner Cruz

Helga Maria Mazzorolo Cruz

Antonio Bartolomeu Cruzera



INTRODUÇÃO

Há muitos anos sabe-se que os negros apresentam mais hipertensão arterial sistêmica do que os brancos, quer em prevalência, quer em intensidade^{6, 24}, bem como maior índice de mortalidade³⁹, tanto nos Estados Unidos^{6, 24}, como no Brasil^{9, 46} e mesmo na África^{1, 3}.

O estudo de pressão arterial na raça negra apresenta várias dificuldades. Já foi descrito que em algumas regiões da África a ocorrência de hipertensão arterial era rara¹, e os negros, especialmente os do Brasil, desconhecem a sua origem, ficando difícil saber se provêm de uma tribo naturalmente hipertensa ou normotensa. Os estudos realizados nem sempre levam em conta os conhecidos agravantes como alcoolismo, quantidade ingerida de sal, constituição física, obesidade, tabagismo, diabetes, bem como alguns de difícil avaliação, como o grau de estresse recebido, modo de reação ao meio ambiente e porcentagem genética de raça branca herdada dos ancestrais. Porém, como a diferença é muito significativa, fica evidente que a maior prevalência de hipertensão arterial na raça negra é uma realidade, embora não esteja provada a relação existente entre o grau de hipertensão arterial e a quantidade cutânea de melanina³⁸.

Hipertensão arterial é uma doença da civilização ocidental⁴⁸, pois mesmo nos países desenvolvidos ela é mais prevalente em populações urbanas que rurais⁴⁸ e o grau de estresse recebido em geral pela raça negra, em relação à branca, talvez fosse igual à diferença existente entre os habitantes da cidade comparados com os do campo. Entretanto, como iremos relacionar adiante, a diferença de comportamento da hiper-

tensão arterial nas duas raças é muito mais profunda que a simples diferença decorrente de fatores ambientais.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Na infância, a hipertensão arterial comporta-se igualmente nas duas raças³³. Após, ela incide duas vezes mais em negros do que em não-negros³³. As crianças negras apresentam maior frequência cardíaca, maior excreção urinária de sódio e menor de potássio, menor excreção renal de calcifina e menor atividade plasmática de renina^{20, 25}. Provavelmente os negros, enquanto viviam na África, em clima quente e seco, desenvolveram mecanismos de conservação de sódio, importantes para a vida. Entretanto, com sua imigração forçada para a América, em clima mais frio, esses mecanismos adaptativos provocaram retenção de água e sódio¹⁷, aumento da volemia, hiporreninemia e por conseqüência maior resposta da hipertensão arterial aos diuréticos²¹.

A hipertensão arterial incide mais cedo na raça negra, onde evolui mais intensamente e com mais difícil controle terapêutico³³. Além disso, durante a noite, a queda natural da hipertensão arterial, avaliada através de monitorização ambulatorial, é menor entre os negros³⁷.

RESPOSTA AOS HIPOTENSORES

Os negros, como outros portadores de baixa atividade de renina plasmática, respondem bem aos diuréticos^{21, 53}. Inversamente, respondem menos a vários hipotensores, como aos bloqueado-

res de canais de cálcio (verapamil¹⁰, nitrendipina³⁶, diltiazem³¹), aos inibidores da enzima conversora da angiotensina⁴⁴ e aos beta-bloqueadores⁵¹. Por outro lado, apresentam menos lúpus eritematoso induzido pela hidralazina^{18, 42}, embora esta doença do tecido conectivo seja, nos Estados Unidos, mais freqüente na raça negra⁵⁰, e menor ocorrência de teste de Coombs direto positivo, quando tratados com doses altas de metildopa⁴². Em nossa experiência, a diferença de resposta aos hipotensores se existe é pouco evidente. Foi descrita elevação paradoxal da pressão arterial em 11% dos hipertensos hiporreninêmicos recebendo beta-bloqueadores de causa desconhecida¹³.

Nos Estados Unidos, até 1986, havia maior porcentagem de negros hipertensos mal controlados por medicamentos, em relação aos brancos⁶, e provavelmente ocorre o mesmo no Brasil.

LESÕES EM ÓRGÃOS-ALVO

Cardiovasculares

Os negros apresentam menor incidência de coronariopatias³², porém paradoxalmente maior mortalidade por doenças cardíacas. A hipertrofia de ventrículo esquerdo ao eletrocardiograma é três a quatro vezes maior em negros de ambos os sexos em relação aos brancos⁵¹, mesmo após ajustamento para a idade e níveis de pressão arterial. Em nosso Serviço (Nefrologia, FMUSP) também notamos a maior prevalência de hipertrofia ventricular esquerda e tendência à cardiomegalia na raça negra, as quais são verificáveis mesmo quando se comparam apenas as hipertensões leves^{19, 35}.

Quando se estuda a mortalidade no prazo de cinco anos, entre brancos e negros, com níveis equivalentes de pressão arterial, hipertrofia ventricular esquerda, grau de escolaridade e ausência de qualquer medicação anti-hipertensiva, verifica-se que a mortalidade é quase três vezes maior na raça negra^{29, 52}.

Os negros também apresentam maior incidência de *Diabetes mellitus*³⁵, bem como maior ocorrência de hipertensão essencial maligna, inclusive no Brasil^{9, 41}.

Cerebrovasculares

A mortalidade por doenças cerebrovasculares é 50% maior em negros norte-americanos do que em brancos^{7, 16, 40}. Além disso, as lesões diferem nas duas raças. A aterosclerose dos negros costuma ser predominantemente intracraniana, ao contrário dos brancos, onde é extracraniana⁴⁵. Segundo Williams e cols.⁵⁵, os negros americanos

têm mais lesões cerebrovasculares do que os brancos, e estes, por sua vez, mais que os nigerianos²². O tratamento adequado da hipertensão arterial faz reverter esse quadro^{11, 22}.

Renais

Luft e cols.³⁰ observaram que a velocidade de filtração glomerular diminui à noite, seguindo o ritmo circadiano, em brancos mas não em negros. As lesões vasculares renais, dependentes da hipertensão arterial, ou nefrosclerose benigna, também são mais acentuadas em negros⁴⁹. Estudando 94 negros e 94 brancos, da mesma idade, peso, superfície corporal e ingestão de sódio, verificou-se que a queda natural da depuração de creatinina, dependente da idade, era mais intensa em negros⁵⁰. Em outro estudo²⁸, reunindo pacientes das duas raças, com mesma depuração de creatinina (59,4 e 58,6 mL/min), os indivíduos da raça negra, apesar de possuírem depuração levemente superior, apresentavam fluxo sanguíneo renal bastante inferior (390 vs. 473 mL/min), provavelmente por aumento da resistência vascular periférica, afetando especialmente as artérias arqueadas^{4, 14}.

Outra diferença importante ocorre em relação à nefrosclerose maligna. Ao contrário da clássica necrose fibrinóide, descrita em brancos, as arteríolas dos negros são surpreendentemente espessas, havendo hiperplasia dos músculos lisos, com depósito de mucopolissacarídes entre as suas células⁴³.

A raça negra apresenta menor prevalência de hipertensão renovascular comparativamente à branca, havendo predominância de lesões ateroscleróticas em relação à displasia fibromuscular (32 vs. 11, em 47 casos)²⁷.

HIPÓTESES PARA EXPLICAR AS DIFERENÇAS QUANTO ÀS ALTERAÇÕES VASCULARES

Morrison e cols., em 1981³⁴, encontraram os triglicérides e a fração LDL-colesterol menores e a fração HDL-colesterol superior em 627 negros adultos dos dois sexos, quando comparados com 2.493 brancos, ambos os grupos com idades variando entre 20 e 59 anos. Em estudo recente, obtivemos resultados semelhantes em hipertensos essenciais tratados⁸, e também de acordo aos relatados por Akinkugbe². Nosso estudo, feito em 143 brancos e 75 negros adultos, predominantemente do sexo feminino (171 vs. 47), com prevalência de obesidade semelhante (27% vs. 31%) e tempo equivalente de duração de hipertensão arterial (11,8 vs. 12,9 anos), demonstrou ocorrer na raça negra um perfil lipídico mais favorável: a) menor prevalência global de dislipidemias; b)

menor prevalência de dislipidemias hipertriglicéridêmicas (IIB + IV⁵); c) menor prevalência de dislipidemias complexas, associadas à fração HDL-colesterol baixa; d) níveis significativamente mais baixos da fração LDL-colesterol; e) níveis significativamente mais baixos de colesterol total; f) menor prevalência da relação LDL-colesterol/HDL-colesterol, superior a 4; g) níveis da fração HDL-colesterol, em média, apenas leve e não significativamente superiores em negros em relação aos brancos (45 vs. 44mg/dL).

Gartside e cols.¹⁵ sugeriram que os níveis mais altos da fração HDL-colesterol e mais baixos de triglicérides fossem relacionados à menor ingestão de carboidratos por negros, o que aparentemente não ocorre no Brasil, apesar de aqui também encontrarmos níveis mais altos de HDL-colesterol, inclusive em negros obesos⁸. Outra hipótese, bastante interessante, seria que a fração HDL-colesterol facilitaria a imobilização do *Trypanosoma brucei*¹⁷, vetor da doença do sono, endêmica na África Equatorial, de modo que em gerações passadas apenas os negros com altos valores de HDL sobreviveram, selecionados geneticamente pela doença¹⁵.

Portanto, a hiporreninemia e o perfil lipídico mais benigno dos negros em geral, qualquer que seja a causa, seriam importantes fatores contributivos para explicar o paradoxo, em que os negros, embora com hipertensão arterial mais elevada e mais grave, anormalidades eletrocardiográficas mais freqüentes, maior tendência a aumento da área cardíaca, maior prevalência de tabagismo, maior tendência à obesidade (especialmente entre as mulheres), maior tendência a desenvolverem *Diabetes mellitus*, submetidos a fatores sociais e psicológicos adversos, apresentem menor mortalidade e morbidade por coronariopatias^{23, 26, 35}, bem como menor prevalência de hipertensão renovascular^{12, 27}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKINKUGBE, O.O. & OJO, O.A. — Arterial pressures in rural and urban populations in Nigeria. *Br. Med. J.*, **2**:222-224, 1969.
- AKINKUGBE, O.O. — Epidemiology of cardiovascular disease in developing countries. *J. Hypertens.*, **8**(Suppl. 7):S233-S238, 1990.
- AKINKUGBE, O.O. — World epidemiology of hypertension in blacks. *J. Clin. Hypertens.*, **3**(Suppl. 3):1S-8S, 1987.
- ARENSMAN, F.W.; TREIBER, F.A.; GRUBER, M.P. & STRONE, W.B. — Exercise induced differences in cardiac output, blood pressure, and systemic vascular resistance in a health biracial population of 10-year-old boys. *Am. J. Dis. Child.*, **143**:212-216, 1989.
- BEAUMONT, J.L.; CARLSON, L.A.; COOPER, G.R.; FEJFAR, Z.; FREDRICKSON, D.S. & SRASSER, T. — Classification of hyperlipidaemias and hyperlipoproteinaemias. *Bull. WHO*, **43**:891-915, 1970.
- BLENDON, R.J.; AIKEN, L.H.; FREEMAN, H.E. & COREY, C.R. — Access to medical care for black and white Americans. A matter of continuing concern. *JAMA*, **261**:278-281, 1989.
- COOPER, E.S. — Cerebrovascular disease in blacks. In: Hall, W.D.; Saunders, J.B. & Shulman, N. (eds.). *Hypertension in Blacks*. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1983, p. 83-105.
- CRUZ, H.M.M. & CRUZ, J. — Prevalence of dyslipidemias in treated essential hypertension, according to white and black races (Submitted).
- CRUZ, J. — *Conceito de Hipertensão Maligna. Considerações após Análise de 60 Casos*. II Jornada Brasileira de Hipertensão, Guarujá, Sociedade Brasileira de Nefrologia, 1979, p. 55-56 (Abstract).
- CUBEDDU, L.X.; ARANDA, J.; SINGH, B.; KLEIN, M.; BRASHFELD, J.; FREIS, E.; ROMAN, J. & EADES, T. — A comparison of verapamil and propranolol for the initial treatment of hypertension. Racial differences in response. *JAMA*, **256**:2214-2221, 1986.
- DANNENBERG, A.L.; DRIZD, T.; HORAN, M.J.; HAYNES, S.G. & LEAVERTON, P.E. — Progress in the battle against hypertension changes in blood pressure levels in the United States from 1960 to 1980. *Hypertension*, **10**:226-233, 1987.
- DAVIS, B.A.; CROOK, J.E.; VESTAL, R.E. & OATES, J.A. — Prevalence of renovascular hypertension in patients with grade III or IV hypertensive retinopathy. *N. Engl. J. Med.*, **301**:1273-1276, 1979.
- DRAYER, J.I.M.; KEIM, H.T.; WEBER, M.A.; CASE, D.B. & LARAGH, J.H. — Unexpected pressor responses to propranolol in essential hypertension. An interaction between renin, aldosterone and sympathetic activity. *Am. J. Med.*, **60**:897-903, 1976.
- FROHLICH, E.D.; MESSERLI, F.H.; DUNN, F.G.; OIGMAN, W. & cols. — Greater renal vascular involvement in the black patient with essential hypertension. A comparison of systemic and renal hemodynamics in black and white patients. *Miner. Electrolyte Metab.*, **10**:173-177, 1984.
- GARTSIDE, P.S.; KHOURY, P. & GLUECK, C.J. — Determinants of high-density lipoprotein cholesterol in blacks and whites: the Second National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. Heart J.*, **108**:641-653, 1984.
- GILLUM, R.F. — Stroke in blacks. *Stroke*, **19**:1-9, 1988.
- GRIM, C.E. — On slavery, salt and the greater prevalence of hypertension in blacks Americans. *Clin. Res.*, **36**:426A, 1988 (Abstract).
- HAHN, B.H.; SHARP, G.C.; IRVIN, W.S.; KANTOR, O.S. & cols. — Immune responses to hydralazine and nuclear antigens in hydralazine-induced lupus erythematosus. *Ann. Intern. Med.*, **76**:365-374, 1972.
- HAMMOND, I.W.; DEVEREUX, R.B.; ALDERMANN, M.H.; LUTAS, E.M. & cols. — The prevalence and correlates of echocardiographic left ventricular hypertrophy among employed patients with uncomplicated hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **7**:639-650, 1986.
- HONH, A.R.; RIOPEL, D.A.; KEIL, J.E.; LOADHOLT, C.B.; MARGOLIUS, H.S. & Cols. — Childhood familial and racial differences in physiologic and biochemical factors related to hypertension. *Hypertension*, **5**:56-70, 1983.
- HOLLAND, O.B.; GOMEZ-SANCHEZ, C.; FAIRCHILD, C. & KAPLAN, N.M. — Role of renin classification for diuretic treatment of black hypertensive patients. *Arch. Intern. Med.*, **139**:1365-1370, 1979.
- Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program. III. Reduction in stroke incidence among persons with high blood pressure. *JAMA*, **247**:633-638, 1982.
- JAMES, S.A. — Socioeconomic influences on coronary heart disease in black populations. *Am. Heart J.*, **108**:669-672, 1984.
- KAPLAN, N.M. (ed.) — *Clinical Hypertension*. 5th ed., Baltimore, Williams & Wilkins, 1990. p. 14, 21, 232, 239.
- KAPLAN, N.M.; KEM, D.C.; HOLLAND, O.B.; KRAMER, N.J.; HIGGINS, J. & GOMEZ-SANCHEZ, C. — The intravenous

- furosemide test: a simple way to evaluate renin responsiveness. *Ann. Intern. Med.*, **84**:639-645, 1976.
26. KASL, S.V. — Social and psychologic factors in the etiology of coronary heart disease in black populations: an exploration of research needs. *Am. Heart J.*, **108**:660-669, 1984.
 27. KEITH III, T.A. — Renovascular hypertension in black patients. *Hypertension*, **4**:438-443, 1982.
 28. LEVY, S.B.; TALNER, L.B.; COEL, M.N.; HOLLE, R. & STONE, R.A. — Renal vasculature in essential hypertension: racial differences. *Ann. Intern. Med.*, **88**:12-16, 1978.
 29. LIEBSON, P.R. & SAVAGE, D.D. — Echocardiography in hypertension: a review. I. Left ventricular wall mass, standardization, and ventricular function. *Echocardiography*, **3**:181-218, 1986.
 30. LUFT, F.C.; FINEBERG, N.S.; MILLER, J.Z. & cols. — The effect of age, race and heredity on glomerular filtration rate following volume expansion and contraction in normal men. *Am. J. Med. Sci.*, **279**:15-24, 1980.
 31. MASSIE, B.M. — Demographic considerations in the selection of antihypertensive therapy. *Am. J. Cardiol.*, **60**:1211-1261, 1987.
 32. MAYNARD, D.; FISHER, L.D. & PASSAMANI, E.R. — Survival of black persons compared with white persons in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *Am. J. Cardiol.*, **60**:513-518, 1987.
 33. MORRISON, J.A.; KHOURY, P.; KELLY, K.; MELLIES, M.J. & cols. — Studies of blood pressure in schoolchildren (ages 6-19) and their parents in an integrated suburban school district. *Am. J. Epidemiol.*, **111**:156-165, 1980.
 34. MORRISON, J.A.; KHOURY, P.; MELLIES, M.; KELLY, K.; HORVITZ, R. & GLUECK, C.J. — Lipid and lipoprotein distributions in black adults. The Cincinnati Lipid Research Clinic's Princeton School Study. *JAMA*, **245**:939-942, 1981.
 35. MOSER, M. — Hypertension treatment results in minority patients. *Am. J. Med.*, **88**(Suppl. 3B):24S-31S, 1990.
 36. MOSER, M.; LUNN, J.; NASH, D.T.; BURRIS, J.F. & cols. — Nitrendipine in the treatment of mild to moderate hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **6**(Suppl. 7):S1085-S1089, 1984.
 37. MURPHY, J.K.; ALPERT, B.S.; WALKER, S.S. & WILLEY, E.S. — Race and cardiovascular reactivity. A replication. *Hypertension*, **11**:308-311, 1988.
 38. MURRAY Jr., R.F. — Skin collar and blood pressure. Genetics or environment? (Editorial; comment). *JAMA*, **265**:639-640, 1991.
 39. NEATON, J.D.; KULLER, L.H.; WENTWORTH, D. & BORHANI, N.O. — Total and cardiovascular mortality in relation to cigarette smoking, serum cholesterol concentration, and diastolic blood pressure among black and white males followed up for five years. *Am. Heart J.*, **108**(3, Pt. 2):759-769, 1984.
 40. NEATON, J.; WENTWORTH, D.; SHERWIN, R.; KITTNER, S.; KULLER, L. & STAMLER, J. — Comparison of 10 year coronary and cerebrovascular disease mortality rates by hypertensive status for black and non-black men screened in the Multiple Risk Factor Interventional Trial (MRFIT). *Circulation*, **80**:11300, 1989 (Abstract).
 41. PATEL, R.; ANSARI, A. & GRIM, C.E. — Prognosis and predisposing factors for essential malignant hypertension in predominantly black patients. *Am. J. Cardiol.*, **66**:868-869, 1990.
 42. PATEL, R.; JOHNSON, J. & ANSARI, A. — Immunogenetic studies in essential hypertension among black patients: correlative studies of serum autoantibody formation. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, **67**:145-148, 1982.
 43. PITCOCK, J.A.; HONHSON, J.G.; HATCH, R.E. & cols. — Malignant hypertension in blacks. Malignant intrarenal arterial disease as observed by light and electron microscopy. *Human Pathol.*, **7**:333-346, 1976.
 44. POOL, J.L.; GENNARI, J.; GOLDSTEIN, R.; KOCHAR, M.S. & cols. — Controlled multicenter study of the antihypertensive effects of lisinopril, hydrochlorothiazide, and lisinopril plus hydrochlorothiazide in the treatment of patients with mild to moderate essential hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **9**(Suppl. 3):S36-S42, 1987.
 45. RESCH, J.A. — The epidemiology and geographic pathology of atherosclerotic cerebrovascular disease. *Curr. Concepts. Cerebrovasc. Dis. (Stroke)*, **5**:33-37, 1970.
 46. RIBEIRO, A.B. & RIBEIRO, M.B. — Epidemiological and demographic considerations. Hypertension in underdeveloped countries. *Drugs*, **31**(Suppl. 4):23-28, 1986.
 47. RIFKIN, M.R. — Identification of the trypanocidal factor in normal human serum: high density lipoprotein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **75**:3450-3454, 1978.
 48. SCHROEDER, H.A. (ed.) — *Hypertensive Diseases: Causes and Control*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1953, p. 54, 58.
 49. SHULMAN, N.B. — Treatment of hypertension in black patients with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J. Clin. Hypertens.*, **3**(Suppl. 3):85S-88S, 1987.
 50. STEINBERG, A.D. — Systemic lupus erythematosus. In: Wyngaarden, J.B.; Smith Jr., L.H. & Bennet, J.C. (eds.). *Cecil Textbook of Medicine*. 19th ed., Philadelphia, Saunders, 1992, vol. 2, p. 1522-1530.
 51. TAYLOR, J.O.; BORHANI, N.O.; ENTWISLE, G.; FARBER, M. & HAWKINS, C.M. — Hypertension detection and follow-up program. Summary of the baseline characteristics of the hypertensive participants. *Hypertension*, **5**(6 Pt. 2):IV-44-IV-50, 1983.
 52. TYROLER, H.A. — Overview of risk factors for coronary heart disease in black populations. *Am. Heart J.*, **108**:658-660, 1984.
 53. VAUGHAN Jr., E.D.; LARAGH, J.H.; GAVRAS, I. & cols. — Volume factor in low and normal renin essential hypertension. Treatment with either spirolactone or chlorthalidone. *Am. J. Cardiol.*, **32**:523-532, 1973.
 54. Veterans Administration Cooperative Study Group on Anti-hypertensive Agents. Comparison of propranolol and hydrochlorothiazide for the initial treatment of hypertension. I/II. *JAMA*, **248**:1996-2011, 1982.
 55. WILLIAMS, A.O.; RESCH, J.A. & LOEWENSON, R.B. — Cerebral atherosclerosis: a comparative autopsy study between Nigerian Negroes and American Negroes and Caucasians. *Neurology*, **19**:205-210, 1969.

COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES DA HIPERTENSÃO ARTERIAL: TERAPÊUTICA E PREVENÇÃO

José Luiz Santello
Joel Cláudio Heimann
Varujan Dichtchekian



INTRODUÇÃO

Na população acima dos 30 anos, as doenças cardiovasculares são as principais causas de morte nos países ocidentais. Em nosso meio, resultados similares foram obtidos pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo analisando o obituário da cidade de São Paulo^{7, 8, 16, 17}.

A maior parte do conhecimento médico disponível, principalmente no que se refere aos benefícios da terapêutica das doenças cardiovasculares, é oriunda de cerca de 20 estudos, todos populacionais/epidemiológicos^{40, 41}.

A insuficiência coronariana, os acidentes vasculares cerebrais e a insuficiência cardíaca são exemplos de doenças consideradas cardiovasculares^{14, 18}. Nos anos 60-70, estes estudos populacionais concentraram-se nas causas destas doenças, chegando à conclusão que eram de causas múltiplas^{32, 41}.

A hipertensão arterial é o mais importante item a ser considerado na prevenção e na terapêutica destas doenças. O tabagismo, a hipercolesterolemia e a intolerância à glicose são três dos principais fatores de risco associados^{32, 33}. Fatores de riscos são agentes ou situações aos quais é possível identificar associação entre eles e o evento patológico, no caso, as complicações cardiovasculares.

A hipertensão arterial age independentemente dos outros fatores de risco, no desencadeamento das doenças cardiovasculares. Por outro lado, a associação deles não é meramente aditiva, mas multiplicativa^{3, 11}.

É muito freqüente, inclusive em nosso meio, a concomitância de hipertensão arterial com um ou mais fatores de risco. Desta forma, uma população¹ tem riscos muito diferentes para cada valor da pressão arterial¹¹.

A seguir discutiremos alguns aspectos das complicações da hipertensão arterial: a fisiopatologia, a terapêutica e a prevenção, levando em consideração os demais fatores de risco.

Todos os órgãos sofrem os efeitos, em maior ou menor intensidade, da hipertensão arterial; em consequência das alterações, tanto na microcirculação, quanto nos grandes vasos. Deste modo, as manifestações clínicas das complicações da hipertensão são decorrentes das lesões vasculares nos diversos territórios. Órgãos com elevado fluxo sanguíneo, metabolismo alto e com circulação terminal são mais afetados pela hipertensão arterial, sendo eles: coração, rins e cérebro²⁹.

COMPLICAÇÕES CARDÍACAS DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

O coração é um dos órgãos-alvo da hipertensão arterial. As complicações decorrentes da hipertensão arterial não só ocorrem nos vasos, como também no músculo cardíaco.

O estudo pioneiro na caracterização do papel da hipertensão arterial no coração foi o chamado estudo de Framingham, iniciado nos anos 50 e ainda em seguimento, foi realizado na cidade homônima, situada nas proximidades de Boston, EUA⁴⁰.

Entre as décadas de 50 e 70, as taxas de mortalidade nos EUA, decorrentes de acidente vascular cerebral, registraram redução de 2 a 3% ao ano, graças ao tratamento, principalmente, dos hipertensos graves e moderados. Já a mortalidade decorrente da doença cardíaca isquêmica manteve-se praticamente inalterada naquelas duas décadas^{33, 34, 41}.

Em 1972 foi criado nos EUA um programa Nacional de Controle da Hipertensão, cujo êxito, principalmente nos últimos 10 anos, na redução da mortalidade por doença coronariana e cerebrovascular é surpreendente.

Na década de 80 foi demonstrado que a terapêutica da hipertensão arterial em hipertensos leves/limitrofes (e só neles, pois nos graves e moderados a terapêutica é sempre benéfica) não reduzia significativamente a morbimortalidade por doença cardíaca isquêmica²⁷.

Os resultados desabonadores em relação à prevenção da doença coronariana na terapêutica dos hipertensos leves-cerca de 65% dos hipertensos – foi atribuído aos efeitos dos tiazídicos e beta-bloqueadores, sobre o metabolismo dos lípidos, do potássio e no provável aumento da resistência à insulina. Ainda hoje, uma década depois, não há consenso a respeito destas conclusões, além do que somente estas duas classes de drogas foram extensivamente utilizadas em grandes estudos populacionais no tratamento da hipertensão leve^{19, 23}.

Os dados mais recentes disponíveis atribuem redução de 40% para o risco de doença cardíaca isquêmica, graças ao tratamento da hipertensão arterial leve/limitrofe, sendo o restante atribuível aos demais fatores de risco: a hipercolesterolemia, o tabagismo, a intolerância à glicose e a hipertrofia ventricular esquerda. A presença de hipertrofia ventricular esquerda (HVE), um aumento da massa do miocárdio, é achado muito frequente em pacientes hipertensos⁴.

O critério de normalidade mais adotado nos dias de hoje para a massa do ventrículo esquerdo é de 134g/m² para homens e 100g/m² para mulheres. A ecocardiografia é uma técnica muito sensível, cerca de 6 vezes mais que a eletrocardiografia, na detecção de HVE. Deste modo, a presença de sobrecarga ventricular esquerda ao eletrocardiograma usualmente indica moderada a grave HVE^{6, 22, 28}.

Muitos pesquisadores atribuíram a presença de HVE na hipertensão arterial como um mecanismo adaptativo ao aumento da pós-carga. O aumento da massa ventricular esquerda seria decorrente exclusivamente das modificações hemodinâmicas³⁸. Por outro lado, algumas situações "fisiológicas" de aumento do trabalho cardíaco, como as observadas em atletas ou no hipertireoidismo, acompanham-se de elevação de massa

miocárdica, porém muito diversa da encontrada na HVE do hipertenso. As modificações cardíacas na HVE da hipertensão arterial essencial são similares às documentadas em normotensos idosos; em outras palavras, o processo patológico da HVE acelera o envelhecimento do músculo cardíaco²¹. Em ambas as situações, há hipertrofia dos miócitos, porém um aumento proporcionalmente maior do conteúdo colágeno do coração^{5, 13}.

O aumento do material não contrátil tem como conseqüência mecânica a redução da complacência ventricular esquerda. Esta muitas vezes precede a detecção ecocardiográfica de HVE. Já a conseqüência hemodinâmica é o aumento da pressão diastólica final de ventrículo esquerdo, podendo apresentar disfunção diastólica clinicamente relevante¹³.

A presença de HVE – usualmente discreta – muitas vezes precede a própria hipertensão arterial; estes achados também foram descritos em filhos normotensos de pais hipertensos. Em ratos geneticamente selecionados, que espontaneamente se tornam hipertensos com o envelhecimento, a HVE também precede a detecção hipertensão arterial.

Outros fatores não hemodinâmicos na fisiopatologia da HVE também devem ser lembrados. Há evidências experimentais de que a infusão de doses muito pequenas, de noradrenalina ou angiotensina II, sem efeito detectável sobre a pressão arterial, induzem a HVE em ratos normotensos. Estes achados mostram a importância de fatores não hemodinâmicos na fisiopatologia da HVE.

O fornecimento de dieta hipossódica em ratos com hipertensão renovascular (2 rins-1 clip) não reduziu a hipertensão arterial, mas impediu o desenvolvimento de HVE. Ainda em relação ao papel do sódio na HVE^{26, 38}, um estudo com pacientes portadores de hipertensão arterial essencial foi desenhado visando descobrir os determinantes clínico-laboratoriais da HVE. Os seguintes resultados em ordem decrescente de importância foram obtidos: 1. excreção urinária diária de sódio; 2. pressão arterial sistólica; 3. peso; 4. hematócrito e outros^{26, 27}.

Em relação à regressão da HVE, vêm-se somando evidências de que deva ser um dos objetivos a serem perseguidos. Os simpaticolíticos de ação central (alfa-metildopa) foram as primeiras drogas que se mostraram úteis na redução da HVE^{26, 27}.

Apesar do aspecto multifatorial da HVE da hipertensão arterial essencial, estudo recente analisando resultados de outros pesquisadores, os quais trataram a hipertensão arterial com diferentes fármacos, mostrou que o controle pressórico adequado produz redução da massa ventricular esquerda, independente da droga utilizada³⁵. Foi

obtida redução mais rápida e precoce com inibidores da convertase de angiotensina I para II (inibidores da ECA) e bloqueadores de canais de cálcio³⁵. Estes dois grupos de drogas têm sido os mais utilizados na regressão da HVE. Há evidências de que estas drogas seriam mais eficientes por inibirem mecanismos proliferativos¹⁰.

Os estudos clínicos têm documentado o início da redução da massa ventricular entre 8 e 16 semanas de tratamento. Uma questão ignorada é se a regressão da HVE ocorre igualmente nos elementos contráteis e no colágeno.

Do ponto de vista clínico, a presença de HVE é um importante fator de risco, independente da pressão arterial, para todas as doenças cardiovasculares. Em outras palavras, é um marcador muito importante. Há trabalhos mostrando a concomitância de hipertrofia da musculatura lisa vascular e HVE, o que explicaria parcialmente os efeitos sombrios da detecção da HVE. A hipertrofia seria mais propriamente denominada cardiovascular¹.

Muitos elos fisiopatológicos unem a presença de HVE e as respectivas doenças cardiovasculares. Há comprovação de que a HVE acompanha o aumento de colágeno no miocárdio. Por outro lado, é reconhecido que a presença de tecidos não contráteis está associada à maior frequência e gravidade de arritmias ventriculares. Nos pacientes com HVE a prevalência de morte súbita é muito elevada. As arritmias espontâneas e induzidas por estimulação endocárdica também estão substancialmente aumentadas em relação aos hipertensos sem HVE¹. Há relatos de maior gravidade nas arritmias de pacientes que apresentam um infarto agudo do miocárdio e possuem HVE. Não há dados definitivos de que a terapêutica da hipertensão arterial reduza completamente este risco^{20, 26}.

A presença da HVE traz como conseqüência aumento do consumo global de oxigênio no músculo cardíaco. Pelas características da circulação coronariana, o endocárdio é perfundido exclusivamente na diástole. Quando se desenvolve uma hipertrofia miocárdica da hipertensão arterial (mas não do atleta), não há aumento da oferta de oxigênio, ou seja, surge redução da reserva coronariana. Ocorre então desproporção entre a oferta e o consumo de O₂, ou seja, uma síndrome da insuficiência coronariana, dita não obstrutiva, pela ausência de obstruções nos vasos epicárdicos³⁶.

Quando a HVE é grave, a vasodilatação endocárdica já é máxima e o fluxo não pode ser aumentado. Denomina-se esta situação de exaustão de fluxo endocárdico¹³, a qual leva a áreas de necrose puntiformes e é um dos fatores da insuficiência cardíaca, na fase final da evolução da HVE desadaptada. Há evidências de que a redução

substancial da reserva coronariana na HVE pode, quando a terapêutica da hipertensão for muito agressiva, aumentar a mortalidade por insuficiência coronariana⁹.

A frequência de lesão vascular de origem aterosclerótica nos vasos epicárdicos também está aumentada, pela presença de hipertensão arterial, um dos fatores de risco para a doença arterial coronariana.

A diferenciação clínica entre insuficiência coronariana obstrutiva (ateroma) e a não obstrutiva é um grande desafio clínico, notadamente nos portadores de HVE. A utilização de exames subsidiários como radioisótopos pode ser pouco elucidativa, requerendo freqüentemente cineangiocoronariografia.

A gravidade e a intensidade das manifestações clínicas das repercussões cardíacas da hipertensão arterial são muito desiguais. São freqüentes os casos cuja manifestação clínica inicial é a insuficiência cardíaca ou mesmo morte súbita.

Sumarizando: a abordagem das complicações cardíacas envolvem três aspectos inseparáveis:

1. Prevenção – diagnóstico precoce da hipertensão arterial, identificação dos fatores de risco como história familiar, dislipidemia, tabagismo, diabetes etc.^{11, 23}.
2. Identificação da HVE – somente a Organização Mundial de Saúde recomenda o ecocardiograma como exame da investigação mínima. O Joint National Committee e as organizações brasileiras sugerem o eletrocardiograma na investigação mínima. Diante dos fatos expostos, os autores sugerem, sempre que possível, um exame ecocardiográfico inicial. Há pesquisadores que sugerem que a redução da HVE seja um dos objetivos independentes da terapêutica global da hipertensão arterial²².
3. Terapêutica global – não há dados definitivos para que seja dada preferência a um ou outro tipo de droga. Crescem evidências, no entanto, dos efeitos benéficos dos inibidores da ECA e bloqueadores de canais de cálcio.

COMPLICAÇÕES VASCULARES

As complicações mais abrangentes da hipertensão arterial ocorrem no sistema vascular². Literalmente, todos os órgãos e todos os vasos sanguíneos são comprometidos em maior ou menor extensão.

Alterações vasculares, notadamente as precoces, são muito difíceis de ser documentadas, e praticamente não dispomos de meios diagnósticos subsidiários para aquilatar o comprometimento microvascular. Honrosa exceção é a fun-

doscopia. O conhecimento atual é essencialmente derivado de modelos experimentais^{25, 31}.

As alterações vasculares mais precoces são as funcionais. No endotélio das arteríolas (de 150 a 300 micras de diâmetro) e artérias, submetidas à elevação da pressão arterial, detecta-se inicialmente um déficit na capacidade do endotélio de induzir vasodilatação no músculo liso vascular. Há modificação do tônus vascular e/ou aumento da reatividade vascular aos vasoconstritores.

O aumento de reatividade, secundário ao estresse mecânico, é potencializado pela presença de colesterol, níveis elevados de insulina e outros hormônios. As disfunções endoteliais são comprovadas em modelos animais, nos quais, além da hipertensão arterial, introduziu-se algum outro fator de risco. Têm sido detectadas modificações endoteliais que propiciam adesão plaquetária com a liberação do fator proliferativo derivado de plaquetas. Estes eventos também têm sido implicados no mecanismo da aterogênese^{3, 21}.

Modificações estruturais também se iniciam no endotélio, precocemente nos vasos de resistência. Há edema celular e modificação da célula endotelial e muscular lisa. No momento inicial, tais alterações são adaptativas e tendem a manter adequados o fluxo e a pressão ao nível capilar. Estudos com pacientes hipertensos mostram desvio para a direita, na curva da auto-regulação do fluxo no sistema nervoso central, modificação atribuível a este processo. A presença do estresse mecânico, principalmente aumento da pressão de pulso, juntamente com fatores como angiotensina II, catecolaminas e cálcio citosólico aumentado desencadeiam proliferação celular da musculatura lisa vascular²⁵.

O músculo liso vascular apresenta basicamente duas respostas à agressão: a mais conhecida é a hipertrofia, com aumento do número de camadas musculares lisas. Esta alteração pode ser evidenciada pela fundoscopia. Biopsias renais de pacientes com hipertensão ostentam quase sempre a presença de vasos com hipertrofia vascular.

Outra alteração muito freqüente, embora difícil de ser documentada, é a remodelação vascular. É caracterizada pela ausência de modificações no número de células na parede do vaso. Anatomicamente ocorre redução do diâmetro interno e externo, com rearranjo das camadas da musculatura lisa do vaso. É provável que, como consequência, o endotélio não possa atuar sobre todas as camadas, reduzindo a resposta vasodilatadora.

Nas arteríolas cerebrais prevalece a hipertrofia, que paradoxalmente no cérebro se acompanha de aumento da distensibilidade e complacência dos vasos. O resultado anátomo-patológico são os aneurismas de Charcot-Bouchard, a ruptura das pequenas artérias perfurantes e os aci-

mentos vasculares cerebrais. As alterações estruturais freqüentemente se acompanham de macrófagos, os quais estariam ativados pelo aumento da presença de proteínas e lípidos na parede vascular; fator também presente na aterogênese.

A progressão da lesão vascular da hipertensão arterial, inicialmente situada na microcirculação pré-capilar, progride para as grandes artérias de condução. Há proliferação da camada muscular lisa de forma desorganizada, desarranjando a estrutura original de todo o vaso, permitindo a progressão da aterosclerose e o surgimento dos aneurismas^{12, 37}.

As grandes artérias ficando submetidas ao estresse mecânico prolongado desenvolvem hipertrofia e hiperplasia de elementos musculares e não musculares. O resultado mecânico é a redução da complacência vascular. Segue-se aumento da pressão sistólica e da pressão de pulso que realimentam positivamente a cascata de eventos mórbidos e a lesão vascular.

A aterogênese inicia-se e progride tanto pela lesão endotelial, quanto pelas modificações estruturais e funcionais da camada muscular lisa do vaso. Estas lesões acabam por reduzir a luz das artérias. O quadro clínico é de insuficiência vascular periférica, acidente vascular cerebral, infarto e/ou nefrosclerose.

Em situações de grave estresse mecânico e/ou proliferativo, ocorre por exemplo necrose fibrinóide, freqüentemente vista nas biopsias renais.

Paralelamente, há evidências, inclusive no homem, de rarefação capilar, a qual contribuiria para a isquemia tissular. A fundoscopia e arteriografia renal freqüentemente indicam, indiretamente, a presença da rarefação microvascular. No homem, há poucos relatos, porém concordes, da presença de rarefação vascular no hipertenso. Não se sabe a importância desta rarefação na própria fisiopatologia da hipertensão arterial.

Por outro lado, vem aumentando a prevalência de insuficiência renal crônica terminal, principalmente em idosos, cujo única causa identificável é a hipertensão arterial^{30, 39}. A insuficiência renal seria consequência da lesão microvascular renal, talvez não prevenível com a terapêutica atualmente adotada. Já a microproteinúria seria o marcador muito precoce desta lesão vascular renal.

As alterações vasculares da hipertensão arterial na microcirculação² e nos grandes vasos são similares às observadas no envelhecimento normal, sem hipertensão^{15, 21}.

Não há estudos epidemiológicos e provavelmente nunca haverão, devido aos custos, que tenham estudado a história natural das alterações vasculares da hipertensão arterial, nem tampouco o efeito da terapêutica. O tratamento adotado atualmente é empírico no que se refere à lesão vascular. Abordam-se a hipertensão e os fatores

de risco associados, os quais, se adequadamente manejados, melhoram muito a expectativa de vida do hipertenso, pela redução das complicações cardiovasculares²⁰.

Há evidências unicamente experimentais de que um aumento do conteúdo intracelular do cálcio esteja desencadeando mecanismos de lesão vascular¹⁰, aterogênese e envelhecimento. Postula-se que drogas bloqueadoras de canais de cálcio e inibidores da ECA⁹ seriam as drogas preferidas na prevenção e terapêutica da lesão vascular. Há relatos, também experimentais, de que modificações hemodinâmicas que lograram reverter a hipertrofia vascular foram obtidas com pressão arterial diastólica próxima a 80mmHg e com pressão de pulso de pequena amplitude. Este resultado, muito controverso e ainda factual, aponta para valores pressóricos muito distantes dos mundialmente adotados para o tratamento da hipertensão arterial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGABITI-ROSEI, E.; MUIESAN, M.L.; GERI, A.; ROMANELLI, G.; MONTANI, G. & MUIESAN, G. - Relation between cardiac hypertrophy and forearm vascular structural changes before and during long-term antihypertensive treatment. *Am. J. Med.*, **84**(Suppl. 3A):125-128, 1988.
- BOUDIER, H.A.J.S.; NOBLE, J.L.M.L.; MESSING, M.W.J.; HUIJBERTS, M.S.P.; NOBLE, F.A.C. & ESSEN, H.V. - The microcirculation and hypertension. *J. Hypertens.*, **10**(Suppl. 7):S147-S156, 1992.
- CONNEL, J.M.C. & MCLELLAN, A.R. - Hypertension, insulin, and atherogenesis. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **18**(Suppl.2):S45-S50, 1991.
- COSTE, P.; CLEMENTY, J.; BESSE, P. & BRICAUD, H. - Left ventricular hypertrophy and ventricular dysrhythmic risk in hypertensive patients: evaluation by programmed electrical stimulation. *J. Hypertens.* **6**(Suppl. 4):S116-S118, 1988.
- COVELL, J.W. - Factors Influencing diastolic function: Possible role of the extracellular matrix. *Circulation*, **81**(Suppl. III):III155-III158, 1990.
- DEVEREUX, R.B.; ALONSO, D.R.; LUTAS, E.M. & cols. - Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am. J. Cardiol.*, **57**:450-458 1986.
- DEVEREUX, R.B. & ROMAN, M.J. - Inter-relationships between hypertension, left ventricular hypertrophy and coronary heart disease. *J. Hypertens.*, **11**(Suppl. 4):S3-S9, 1993.
- FAMETT, L.; MULROW, C.D.; LINN, W.D.; LUCEY, C.R. & TULEY, M.R. - The J-curve phenomenon and the treatment of hypertension. *JAMA*, **265**:489-495, 1991.
- FARHY, R.D.; CARRETERO, O.A.; HO, K-I & SCICLI, A.G. - Role of kinins and nitric oxide in the effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on neointima formation. *Circ. Res.*, **72**:1202-1210, 1993.
- FLECKENSTEIN-GRÜN, G.; FREY, M.; THIMM, F.; HOFGÄRTNER, W. & FLECKENSTEIN, A. - Calcium overload - An important cellular mechanism in hypertension and arteriosclerosis. *Drugs*, **44**(Suppl. 1):23-30, 1992.
- HANSSON, L. - The future of pharmacological therapy for risk factor reduction hypertension. *Drugs*, **36**(Suppl. 3):110-114, 1988.
- HEISTAD, D.D. & BAUMBACH, G.L. - Cerebral vascular changes during chronic hypertension: good guys and bad guys. *J. Hypertens.*, **10**(Suppl. 7):S71-S75, 1992.
- HITTINGER, L.; SHANNON, S.P.B.; GELPI, R.J. & VATNER, S.F. - Subendomyocardial exhaustion of blood flow reserve and increased fibrosis in conscious dogs with heart failure. *Circ. Res.*, **65**:971-980, 1989.
- HO, K.K.L.; ANDERSON, K.M.; KANNEL, W.B.; GROSSMAN, W. & LEVY, D. - Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham heart study subjects. *Circulation*, **88**:107-115, 1993.
- ISOYAMA, S.; SATO, F. & TAKISHIMA, T. - Effect of age on coronary circulation after imposition of pressure-overload in rats. *Hypertension*, **17**:369-377, 1991.
- JOINT NATIONAL COMMITTEE - The Fifth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-V). *Arch. Intern. Med.*, **153**:154-183, 1993.
- JOINT NATIONAL COMMITTEE - The 1988 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch. Intern. Med.*, **148**:1023-1038, 1988.
- KANNEL, W.B. & LARSON, M. - Long-Term epidemiologic prediction of coronary disease. *Cardiology*, **82**:137-152, 1993.
- KAPLAN, N.M. - Importance of coronary heart disease risk factors in the management of hypertension. *Am. J. Med.*, **86**(Suppl. 1B):1-7, 1989.
- KOREN, M.J.; DEVEREUX, R.B.; CASALE, P.M.; SAVAGE, D.D. & LARAGH, J.H. - Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann. Intern. Med.*, **114**:345-352, 1991.
- LAKATTA, E.G. - Do hypertension and aging have a similar effect on the myocardium? *Circulation*, **75**(Suppl. D):I-69-I-71, 1987.
- LEENEN, F.H. - Left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Am. J. Med.*, **86**(Suppl. 1B):63-65, 1989.
- LEREN, P. & HELGELAND, A. - Coronary heart disease and treatment of hypertension. *Am. J. Med.*, **80**(Suppl. 2A):3-6, 1986.
- LIND, L.; LITHELL, H. & POLLARE, T. - Is it hyperinsulinemia or insulin resistance that is related to hypertension and other metabolic cardiovascular risk factors? *J. Hypertens.*, **11**(Suppl. 4):S11-S16, 1993.
- LÜSCHER, T.F.; RUBANYI, G.M.; MASAKI, T.; VANE, J.R. & VANHOUTTE, P.M. - Endothelial control of vascular tone and growth. Review. *Circulation*, **87**:V1-V3, 1993.
- MESSERLI, F.H.; KAESSER, U.R. & LOSEM, C.J. - Effects of antihypertensive therapy on hypertensive heart disease. *Circulation*, **80**(Suppl. IV):IV145-IV150, 1989.
- MESSERLI, F.H.; SORIA, F. & ARISTIZABAL, D. - Left ventricular hypertrophy: should it be reduced? *Clin. Cardiol.*, **16**(Suppl. II):II15-II20, 1993.
- MESSERLI, F.H. & SORIA, F. - Does a reduction in left ventricular hypertrophy reduce cardiovascular morbidity and mortality? *Drugs*, **44**(Suppl. 1):141-146, 1992.
- NOBILI, F.; RODRIGEZ, G.; MARENZO, S.; DECARLI, F.; GAMBARO, M.; CASTELLO, C.; PONTREMOLI, R. & ROSADINI, G. - Regional cerebral blood flow in chronic hypertension. *Stroke*, **24**:1148-1153, 1993.
- RUILOPE, LM.; ALCÁZAR, J.M. & RODICIO, J.L. - Renal consequences of arterial hypertension. *J. Hypertens.*, **10**(Suppl. 7):S85-S90, 1992.
- SALTIS, J.; AGROTIS, A. & BOBIK, A. - Differences in growth characteristics of vascular smooth muscle from spontaneously hypertensive and wistar-kyoto rats are growth factor dependent. *J. Hypertens.*, **11**:629-637, 1993.
- SAMUELSON, O. - Experiences from hypertension trials. Impact of other risk factors. *Drugs*, **36**(Suppl. 3):9-20, 1988.
- SCHENBERGER, J.A. - Cardiovascular risk factors: Multiple interventions in man. *Clin. Exp. Hypertens.*, **1A**:931-938, 1990.
- SCHWARTZKOPFF, B.; MOTZ, W.; VOGT, M. & STRAUER, B.E. - Heart failure on the basis of hypertension. *Circulation*, **87**(Suppl. IV):IV66-IV72, 1993.
- SHIGEMATSU S.; HIRAMATSU, K.; AIZAWA, T.; YAMADA, T.; TAKASU, N.; NIWA, A.; MIYAHARA, Y.; TSUJINO, M. &

- SHIMIZU, Z. – Regression of left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: outcome of 12 years antihypertensive treatment. *Cardiology*, **77**:280-286, 1990.
36. VATNER, S.F.; SHANNON, R. & HITTINGER, L. – Reduced subendocardial coronary reserve. *Circulation*, **81**(Suppl. III):III8-III14, 1990.
37. VICAUT, E. – Hypertension and the microcirculation: a brief overview of experimental studies. *J. Hypertens.*, **10**(Suppl. 5):S59-S68, 1992.
38. WEBER, K.T.; JANICKI, J.S.; PICK, R.; CAPASSO, J. & ANVERSA, P. – Myocardial fibrosis and pathologic hypertrophy in the rat with renovascular hypertension. *Am. J. Cardiol.*, **65**:1G-7G, 1990.
39. WIGHT, J.P.; BROWN, C.B. & el NAHAS, A.M. – Effect of control of hypertension on progressive renal failure. *Clin. Nephrol.*, **39**:305-311, 1993.
40. WILSON, P.W.F.; ANDERSON, K.M. & CASTELLI, W.P. – Twelve-year incidence of coronary heart disease in middle-aged adults during the era of hypertensive therapy: the Framingham offspring study. *Am. J. Med.*, **90**:11-17, 1991.
41. ZANCHETTI, A. – Concepts of multiple risk factors management: the Gubbio study. *J. Hypertens.*, **8**(Suppl. 1):S3-S5, 1990.

HIPERTENSÃO MALIGNA: PROGNÓSTICO E CONDUTA ATUAL

Iván Francisco Velasco-Cornejo
Luís Cuadrado Martín
Francisco Habermann
Roberto Jorge da Silva Franco



INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) é uma das doenças mais comuns do mundo. Desde a descrição de Volhard & Fahr⁵³, a HA foi classificada, quanto ao caráter, em benigna (HAB) e maligna (HAM). Quando não tratada, a forma benigna pode ter história natural que se caracteriza por fase assintomática de longa evolução e provocar morte tardiamente por complicações ateroscleróticas (acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio), por insuficiência cardíaca congestiva ou menos frequentemente por insuficiência renal^{39, 40}. Outra possibilidade, na ausência de tratamento, é sua evolução clínica adquirir o caráter maligno que invariavelmente progride para insuficiência renal terminal²¹, quando o óbito não ocorra antes por outra complicação cardiovascular. Até 1940, quando não havia tratamento anti-hipertensivo eficaz, a mortalidade do paciente portador de HAM alcançava cifras de 80% em 1 ano e de quase 100% em 5 anos²⁹. As causas de morte mais comuns eram acidente vascular cerebral, falência cardíaca e uremia. Após o advento de drogas anti-hipertensivas e hemodiálise, houve melhora acentuada do prognóstico renal e do paciente^{15, 19}.

HAM, segundo critérios da OMS, é caracterizada por apresentar marcada elevação da pressão arterial (PA), com níveis pressóricos acima de 240/130mmHg, associada à rápida deterioração da função renal, exame fundoscópico de olho com hemorragias e exsudatos tipo algodonoide e edema de papila (Keith e Wagener - KW IV) e mau prognóstico quando não tratada⁵⁷. O termo hipertensão arterial acelerada pode ser considerado sinônimo de HAM, exceto quanto ao grau de lesão ao exame fundoscópico (KW III) por não

haver diferença significativa quanto a fisiopatologia, história natural ou implicações terapêuticas^{2, 27}.

O quadro clínico é de acometimento sistêmico envolvendo múltiplos órgãos, com manifestações que dependem do grau de dano cardíaco, cerebral, renal, ocular ou até mesmo digestivo. Deste modo, eventos agudos na forma de crise ou emergência hipertensiva são comuns, porém, os de início insidioso caracterizado com cefaléia, fraqueza, emagrecimento, dispnéia, edema, náuseas, epigastralgia também pode ocorrer. No passado, a primeira forma foi bastante frequente e nos países desenvolvidos tem sido mais rara, assim como a própria HAM³⁹. Ao exame físico observam-se níveis pressóricos, sistólico e diastólico muito elevados (acima de 180/120mmHg), retinopatia com hemorragias, exsudatos duros e algodonosos bilaterais associados ou não a papiledema (KW III ou IV). A gravidade do acometimento de cada órgão pode levar o paciente a apresentar um quadro clínico com sinais que predominam dependendo do sistema envolvido. Por exemplo, a presença de insuficiência e/ou hipertrofia cardíaca refletem acometimento cardiovascular; o edema, além de ser sinal de insuficiência cardíaca, pode ser resultado do comprometimento renal, o qual pode se manifestar clinicamente, também, com sinais de anemia e, nos casos extremos, com os de uremia.

Os exames laboratoriais de rotina podem revelar: hemoconcentração dependente do grau de desidratação secundária à natriurese pressórica; anemia conseqüente à deterioração renal ou do tipo hemolítica microangiopática resultante de lesão endotelial¹⁸; elevação dos níveis de uréia e creatinina; hipopotassemia conseqüente ao hiperaldosteronismo secundário da HAM ou ao uso

excessivo de diurético; hiperpotassemia quando a deterioração renal é tão intensa a ponto de acompanhar-se de redução do volume urinário ou acidose metabólica; proteinúria e hematúria; e alterações eletrocardiográficas compatíveis com hipertrofia de câmaras esquerdas e/ou isquemia miocárdica.

PROGNÓSTICO

A idade do paciente na época do diagnóstico da HAM parece não ter valor prognóstico. Entretanto, as mulheres apresentam melhor sobrevida do que os homens⁶, quer nos casos não tratados, quer nos tratados²³. Somente mulheres que fizeram uso prévio de anticoncepcional podem apresentar prognóstico mais sombrio comparado ao sexo oposto²⁶. Quanto à raça, os negros geralmente apresentam pior evolução da sobrevida renal ou do indivíduo. Este dado está relacionado à condição social, em geral mais baixa destes pacientes, que, além de procurarem atendimento médico tardio, invariavelmente apresentam complicações irreversíveis de múltiplos órgãos e função renal deteriorada na primeira consulta. Outros fatores relacionados estão ligados à dificuldade financeira para aquisição dos medicamentos ou a evolução mais rápida da insuficiência renal, comum em hipertensos de raça negra^{7, 14, 48, 49, 54}. O fumo pode ser outro fator associado à maior incidência de HAM^{19, 27, 30, 39, 40, 47}.

HAM pode se desenvolver a partir de qualquer forma de HA, primária ou secundária. Como a maior parte das hipertensões são essenciais, é lógico supor que as causas, na maioria dos pacientes com HAM, sejam também essenciais. Entretanto, o risco de HAM em hipertensões essenciais é

difícil de ser estimado, encontrando-se na literatura porcentagens de incidência que variam de 1 até 7%^{6, 16, 30, 40, 47}. O tempo de evolução a partir do diagnóstico de HA de qualquer etiologia é variável e, ocasionalmente, pode se apresentar desde o início¹⁶ de forma indistinguível da causa primária de HA.

A origem secundária de HA que mais frequentemente evolui para HAM é renovascular, alcançando cifras de 35% em casuística de hospital de referência¹². Novas causas de HAM surgiram a partir de etiologias recentes de HA, como a utilização de eritropoetina¹ para tratamento da anemia da insuficiência renal em pacientes em hemodiálise ou do uso de ciclosporina em pacientes transplantados³³. Quanto à HAM originada de HA secundária, a de etiologia renovascular pode apresentar níveis de creatinina sérica menor, comparados com os de outra etiologia^{12, 40, 43, 44}. Por outro lado, doenças parenquimatosas como as glomerulonefrites costumam ter valores maiores^{28, 39}, provavelmente pelo maior grau de lesão renal causado pela doença de base. Portanto, diferenças quanto à etiologia podem ter influência na evolução da HAM para insuficiência renal terminal¹⁶.

Na época do diagnóstico, o nível de creatinina sanguínea é forte marcador prognóstico da sobrevida não apenas renal mas também do paciente independentemente da idade, sexo, doença cardíaca e neurológica^{19, 22, 24, 30, 55}. Com relação à sobrevida renal, considera-se que pacientes com valores de creatinina superiores a 3mg/dL no momento do diagnóstico sofrerão quase inexoravelmente deterioração progressiva da função renal, independente do controle da PA³⁴. Porém, alguns casos isolados de melhora da função renal têm sido descritos, mesmo em pacientes já em

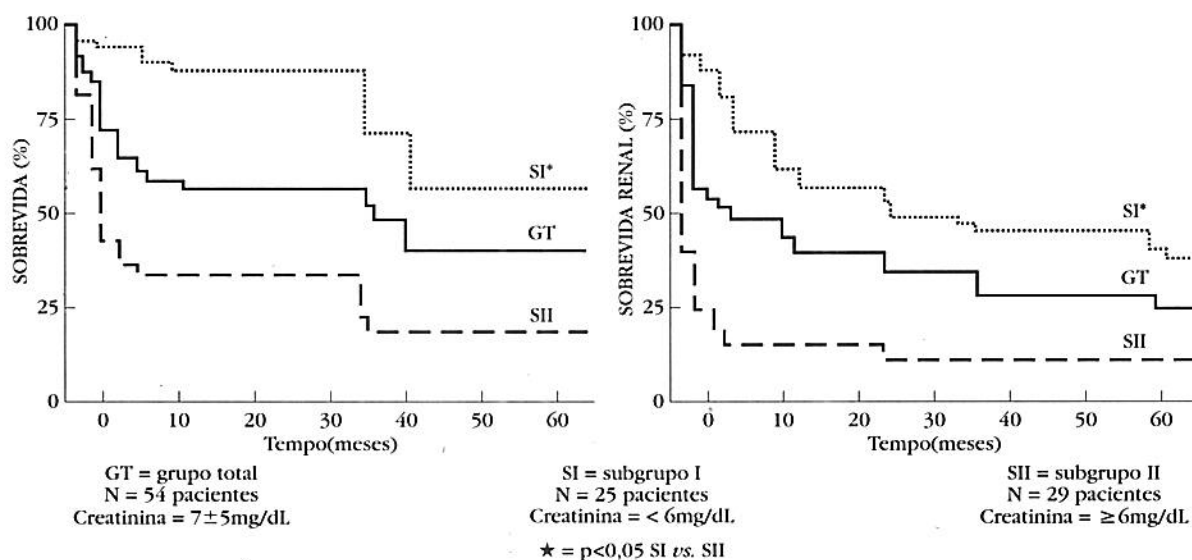


Gráfico 40.1 – Sobrevida do paciente e renal de 54 portadores de hipertensão arterial maligna no período de 1980-1991.

programa de hemodiálise. Estes, inclusive, podem temporariamente dispensar esta terapêutica^{5, 10, 13, 32, 36}. Outros fatores que podem influir na evolução da função renal, além da creatinina inicial, são o grau de lesão vascular detectada pelo exame de fundo de olho^{19, 31}, presença de insuficiência cardíaca³², proteinúria⁴⁶, tamanho dos rins³⁸ e sobretudo o controle da PA no seguimento^{19, 32, 46}. Nossa experiência em estudo retrospectivo de 54 pacientes portadores de HAM mostrou que o fator prognóstico que diferenciou a sobrevida renal e do paciente foi o valor da creatinina no momento do diagnóstico (Gráfico 40.1), independente do sexo, cor, PA inicial e tratamento empregado⁵¹.

Por que a função renal é fator de prognóstico tão importante? Na HAM predomina a lesão vascular progressiva, sendo o envolvimento glomerular secundário e relativamente tardio^{30, 31}. Pode-se especular que o pior prognóstico dos pacientes com creatinina elevada seja devido ao maior tempo de HAM com conseqüente dano arterial sistêmico, dificilmente reversível com a terapêutica^{44, 55, 56}; ou pela presença de alguma doença renal, fator conhecido como de pior prognóstico^{28, 39, 41}. Outros fatores descritos como a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona^{43, 44}, hemólise¹⁸, anormalidades no transporte do sódio intra-eritrocitário⁵⁰, cininas³, vasopressina⁴⁵, distúrbios imunológicos²⁰, catecolaminas⁹, prostaciclina e/ou prostaglandinas^{27, 44}, também têm um papel significativo na mortalidade dos pacientes. Porém, discute-se ainda a participação de cada fator nesta doença, propondo-se inclusive que todos sejam conseqüência e não causas da HAM^{24, 27, 42, 44}.

TRATAMENTO

Pacientes com HAM sem evidente deterioração rápida de órgãos-alvo podem ser tratados ambulatorialmente, porém com retornos freqüentes até o controle pressórico adequado. Deterioração acelerada da função desses órgãos pode, no entanto, precipitar emergência ou urgência hipertensiva, necessitando hospitalização e início imediato de tratamento anti-hipertensivo para redução da PA o mais rápido possível. O tratamento da HAM pode ser dividido em duas etapas: aguda, que consiste no tratamento da emergência ou urgência hipertensiva e crônica de manutenção. Durante a fase aguda, pretende-se reduzir rapidamente a PA e cuidar das eventuais complicações tais como edema agudo de pulmão, encefalopatia hipertensiva, insuficiência renal etc. Entretanto, é fundamental o rápido controle pressórico, independente da etiologia ou dos fatores

que desencadearam a malignização. Algumas recomendações devem ser seguidas para o controle da PA na HAM. Quedas pressóricas abruptas devem ser evitadas, e o objetivo da terapia imediata deve ser o de reduzir a PA diastólica para valores próximos de 100 a 110mmHg ou PA média de 120mmHg. Estes níveis estão próximos ao limite inferior da auto-regulação, abaixo da qual o fluxo sanguíneo cerebral se reduz. A redução pressórica pode ser menor, caso sinais de isquemia tecidual sejam observados durante esta etapa de tratamento. A maioria das iatrogenias no tratamento das emergências hipertensivas ocorrem com a redução abrupta da PA. Cuidado particular deve ser tomado nos pacientes idosos e naqueles com doença cerebrovascular, sob forma de acidente vascular cerebral ou ataques isquêmicos transitórios, situações essas mais vulneráveis à queda abrupta de PA. Uma das drogas de escolha para o tratamento da fase aguda é o nitroprussiato de sódio, por sua ação imediata e de curta duração. Sua administração em solução glicosada a 5% deve ser feita na dose de 0,3-10µg/kg/min, endovenosa, contínua, protegida da luz, com equipo de microgotas e, se possível, através de bomba de infusão. Obviamente, o ideal seria manter o paciente em terapia intensiva sob monitorização constante da PA. O mecanismo de ação vasodilatadora direta é semelhante ao do óxido nítrico, principal fator relaxante derivado do endotélio. Deste modo, exerce ação vasodilatadora arteriolar e venosa, diminuindo pré e pós-carga sem exercer efeito específico sobre o sistema nervoso autônomo. A venodilatação reduz o retorno venoso diminuindo a pré-carga e o consumo de oxigênio pelo miocárdio. A dilatação arteriolar diminui a pré-carga, o que impede a queda do débito cardíaco. Tem especial indicação em HAM acompanhada de edema agudo de pulmão e insuficiência cardíaca, devendo-se ter atenção especial em pacientes com doença coronariana ou infarto do miocárdio, que, embora seja indicação precisa por reduzir o consumo de O₂, pode causar desvio e roubo do fluxo sanguíneo de áreas isquêmicas para áreas sadias, causando extensão de lesão miocárdica (Tabela 40.1). Foram descritos casos de aumento da pressão intracraniana acentuando o quadro de edema cerebral como outro efeito colateral¹¹. O nitroprussiato é metabolizado em cianeto e, a seguir, a tiocianato. Deste modo, pode causar intoxicação por tiocianato quando a taxa sanguínea ultrapassar 12mg/dL, efeito potencializado pela presença de acidose metabólica. De modo genérico, sua administração contínua não deve ultrapassar o período de 72 horas para pacientes com função renal normal ou 36 horas quando esta estiver alterada. A grande vantagem do nitroprussiato sobre as outras drogas é a facilidade de ti-

Tabela 40.1 – Drogas disponíveis para tratamento das urgências ou emergências hipertensivas.

Droga	Método de administração	Doses	Ação	Duração de ação	Efeitos colaterais
Nitroprussiato de sódio	Infusão EV	0,25-10µg/kg/min 0,5-0,8µg/kg/min (crianças)	Imediata	1-5min	Hipotensão, náusea, vômito, toxicidade por cianeto, tremor muscular, sudorese
Diazóxido	"Bolus" EV Infusão EV	50-100mg cada 5-10min 1-3mg/kg (crianças) 10-30mg/min	1-5min 30min	6-12h 24h	Hipotensão, náusea, vômito, taquicardia (associação com beta-bloqueador se necessário), rubor, precordialgia, hiperglicemia
Hidralazina	"Bolus" EV	5-20mg cada 20 min 0,1-0,5mg/kg até 25mg (crianças) 2-5mg cada 20min/mmHg (gravidez)	10-20min 30min	3-8h 4-12h	Hipotensão, taquicardia, náusea, vômito, cefaléia, angina, rubor
Verapamil	Infusão EV	10mg/min	30min	4-12h	
Enalaprilato	IM Infusão ou "bolus" EV Infusão	10-25mg 3-25mg/min 1,25-5mg cada 6 horas	10-20min 10-15min, 2-5min 15min	2-6h 30-60min 6h	
Nifedipina	Sublingual	5-10mg 10mg (paciente em hemodiálise)	5-15min 10min 15min	3-5h 2h	Bloqueio cardíaco Hipotensão em paciente com renina alta, resposta variável Hipotensão
Captopril	Oral, sublingual	6,5-50mg, 25mg	15min	2-6h	Rubor, taquicardia, cefaléia Hipotensão em pacientes com renina elevada
Clonidina	Oral	0,2mg inicial e 0,1mg/h até 0,8mg	1/2-2h	6-8h	Sedação, rebote hipertensivo

tulação da dose, permitindo queda gradual da PA até o nível desejado, fato imprevisível com a maioria das demais drogas de ação imediata.

Outras drogas de administração intravenosa podem ser utilizadas e estão disponíveis no mercado. Verapamil, bloqueador de canais lentos de cálcio, é eficaz por via endovenosa rápida ou administração contínua. A ocorrência de bloqueios cardíacos requer cuidado em pacientes com anormalidades de condução ou naqueles que fazem uso de drogas que reduzem a velocidade de condução do nódulo atrioventricular, como beta-bloqueador ou digitálicos, pela potenciação do efeito destas drogas. Hidralazina reduz a PA por ação direta na musculatura lisa arteriolar e pela redução da resistência periférica. Pode causar taquicardia reflexa e aumento do débito cardíaco, podendo precipitar sintomas de angina em pacientes coronarianos. Como vantagem, deve ser ressaltada a facilidade de administração endovenosa, em "bolus" ou em solução, e intramuscular, ambas com ação rápida e efeito prolongado. Tem indicação especial nos casos de grávidas com pré-eclâmpsia e eclâmpsia, podendo ser empregada em pacientes jovens com HAM. O diazóxido, também vasodilatador direto com ação arteriolar, tem o mesmo perfil hemodinâmico da hidralazina, porém com efeito prolongado de até 12 horas. Pode ser empregado na forma de "bolus" (50-100mg) ou então na forma de infusões lentas de 15 a 30mg/min, durante 20 a 30 minutos^{17, 25, 27}. Para se evitar taquicardia reflexa dos vasodilatadores, principalmente de ação arteriolar, podem-se empregar simpatolíticos alfa-agonistas centrais ou beta-bloqueadores.

O enalaprilato, metabólico ativo da pró-droga enalapril, tem ação em 15 minutos, porém efeito pleno manifestado após várias horas. Como vantagens, tem aplicação nos pacientes com HAM quando a administração oral não for possível, podendo ser utilizada na forma de comprimido, quando for viável. É importante ressaltar que sempre que o uso parenteral for escolhido para tratamento da fase aguda da HAM, o tratamento oral de manutenção deve ser concomitante para permitir a retirada daquela via inicial de administração.

Alguns anti-hipertensivos, pela facilidade prática da administração por via oral, podem ser empregados na fase aguda do tratamento da HAM. As drogas mais usadas são nifedipina, captopril e clonidina. A nifedipina é eficaz e geralmente reduz a PA nas doses de 5-10mg, via oral. Doses de 10-20mg para pacientes com níveis pressóricos muito elevados demonstraram também ser efetivos⁸. Ocasionalmente, hipotensão sintomática pode ocorrer, sendo mais rara se a administração inicial não ultrapassar 10mg²⁷. Para obtenção de efeito mais suave na redução pres-

sórica e, portanto, mais seguro, a via sublingual deve ser a escolhida. O agonista adrenérgico central clonidina em dose inicial de 0,1 a 0,2mg seguidas de 0,1mg/h também é seguro e efetivo na redução de níveis pressóricos muito elevados¹. O efeito máximo de cada dose é observado dentro de 90 a 120 minutos, e a diminuição controlada da PA pode ser obtida com a administração repetida. Sedação é o efeito colateral indesejável que contra-indica o uso em pacientes com envolvimento do sistema nervoso central, por mascarar sinais do edema cerebral, eventualmente presentes, e prejudicar a avaliação clínica do paciente. Pode induzir rebote pressórico, ou seja, retorno da PA rapidamente aos níveis anteriores, se abruptamente retirada. Deve-se ter cuidado em pacientes com hipertensão grave e pouca adesão ao tratamento. Captopril é o inibidor da enzima conversora de angiotensina I em angiotensina II ECA que age mais rapidamente e pode ser usado também pela via sublingual em pacientes com dificuldade de deglutição. Tem como atrativo a manutenção do fluxo cerebral apesar de redução pressórica, permitindo ajuste da curva de auto-regulação cerebral. Hipotensão abrupta e acentuada pode ser observada em pacientes com hiper-reninemia ou submetidos a intensa depleção de volume devido ao uso exagerado de diurético, situações freqüentes em portadores de HAM. Pode causar hiperpotassemia em pacientes com insuficiência renal ou por agir predominantemente em arteríola eferente, provocar insuficiência renal funcional em portadores de estenose de artéria renal bilateral ou em rim único^{24, 27, 35, 42, 52}.

Os diuréticos de alça como furosemida ou bumetamida devem ser utilizados no tratamento das emergências hipertensivas sempre associados a outros anti-hipertensivos parenterais, em situações de hipervolemia ou para prevenir a perda de potência destas drogas, devido à tendência de retenção de fluidos, especialmente com vasodilatadores. Entretanto, espoliação exagerada de volume pode ocorrer, particularmente nos pacientes com contração da volemia, situação comum na HAM, agravando a vasoconstrição.

A fase crônica ou de manutenção do tratamento da HAM deve ser iniciada imediatamente à administração das drogas parenterais ou como continuação nos casos em que a via oral foi escolhida desde o começo. Embora a monoterapia seja preferível, é comum o uso de três ou mais drogas para controle pressórico. Esquema consistindo de diurético associado a beta-bloqueador ou outro inibidor adrenérgico e vasodilatador tipo hidralazina provou ser eficaz no tratamento de hipertensão grave. Bloqueador alfa-adrenérgico, como o prazosin, pode substituir a hidralazina. Alfa-metildopa ou clonidina, podem

ser outros simpatolíticos substitutivos dos beta-bloqueadores, embora tenham maior incidência de efeitos colaterais.

Para casos mais resistentes, o potente vasodilatador minoxidil pode ser empregado. A sua adição necessita de diurético de alça para evitar intensa retenção de líquido e de beta-bloqueador para se contrapor à taquicardia reflexa. Hipertrofia pode ser efeito adverso cosmético inconveniente no uso prolongado em mulheres e crianças.

A propensão para hipotensão postural pode ocorrer com inibidores simpáticos e pode ser mais intensa com a atividade física exagerada.

Novas classes de agentes anti-hipertensivos têm-se mostrado eficazes no tratamento da HAM. A lista dos bloqueadores de canais de cálcio aumentou com adição da nitrendipina, isradipina, amlodipina e felodipina, além dos agentes previamente existentes, nifedipina, verapamil e diltiazem. Sendo potentes dilatadores da musculatura lisa vascular, estes agentes provaram ser úteis no tratamento da hipertensão arterial grave. O efeito inotrópico negativo, quando presente, é superado pela vasodilatação e o efeito adverso sobre a função ventricular esquerda é infrequente. Em particular, a nifedipina tem sido usada largamente na hipertensão grave. Redução máxima da PA é observada após uma hora da administração oral. Desvantajosa é a curta duração da ação, necessitando várias administrações diárias se usadas como monoterapia para controle da hipertensão grave. A associação da nifedipina com diurético de alça e antiadrenérgico prolonga o tempo de ação efetiva, espaçando o intervalo de administração. Hipotensão raramente é observada com nifedipina como monoterapia, porém deve-se ter cuidado quando associada a outros agentes, particularmente diuréticos. Outros derivados diidropiridínicos, nitrendipina, amlodipina, felodipina e isradipina, também seletivos para musculatura lisa vascular, têm a vantagem de possuir efeito mais prolongado. Entretanto, todos apresentam efeitos colaterais de rubor, cefaléia e taquicardia quando utilizados como monoterapia, bloqueados com agentes antiadrenérgicos.

Captopril, primeiro inibidor da ECA oral, é eficaz no tratamento da HAM. Agentes que se seguiram, como enalapril, lisinopril, benazepril, ramipril, cilazapril e fosinopril, são de longa duração com mecanismo de ação semelhantes. Todos inibidores da ECA inibem a geração de angiotensina II e secundariamente a secreção de aldosterona. Queda pressórica exagerada pode ocorrer após a primeira dose nos pacientes com níveis elevados de angiotensina II. Cuidado especial deve-se ter no uso de inibidores da ECA para pacientes com hipertensão grave dependente de angiotensina II como a HAM.

Inibidores da ECA são particularmente a escolha apropriada em pacientes com HAM e insuficiência cardíaca. Quando associados aos diuréticos, os inibidores da ECA apresentam seu efeito potencializado, além de reverter algumas ações destes últimos. Paradoxalmente, também podem ser associados a beta-bloqueadores e a explicação do melhor ajuste pressórico com a combinação seria que estes simpatolíticos suprimem a hiper-reninemia induzida pela inibição da enzima conversora. O efeito anti-hipertensivo dos inibidores da ECA também são potencializados pela adição de bloqueadores de canais de cálcio. Esta associação atenua o aumento reflexo do sistema nervoso simpático provocado durante o tratamento crônico com antagonistas de cálcio.

A princípio alguns estudos mostraram que pacientes com HAM e insuficiência renal (IR) estabelecida não melhoravam sua sobrevida e aqueles com discreta alteração de creatinina no início pioravam a função renal apesar do tratamento anti-hipertensivo³⁷. No entanto, desde os resultados de Woods & Blythe em 1967⁵⁶, relatos sucessivos demonstraram o valor da terapêutica anti-hipertensiva agressiva em HAM complicada ou não com azotemia⁵², sobretudo em pacientes nos quais a falha renal não estava associada com algum tipo de doença renal primária⁵. Neste aspecto, existem casos descritos nos quais pacientes com IR grave, inclusive em diálise crônica, recuperam parcialmente a função renal com tratamento anti-hipertensivo vigoroso e adequado controle pressórico, mesmo após vários meses sob diálise^{5, 10, 13, 14, 22, 32, 37}. Embora a insuficiência renal possa ser complicação do tratamento anti-hipertensivo secundário à isquemia e conseqüente necrose tubular, o controle pressórico deve ser mantido no sentido de se interromper a seqüência de eventos que mantém o círculo vicioso da HAM, ou seja, lesão renal causando hiper-reninemia que, por sua vez, eleva PA e acentua o dano renal. Deste modo, algumas vezes é necessário tratamento dialítico do paciente durante tratamento anti-hipertensivo da HAM. Embora a perda da função renal possa ser definitiva, dependendo do grau de comprometimento, não é infrequente que haja recuperação parcial da função renal e retirada do programa dialítico.

Embora o termo HAM possa parecer muito grave, tenebroso e sombrio, a incidência, a mortalidade e a progressão da HAM para IR terminal têm diminuído durante as últimas décadas, principalmente devido a diagnóstico precoce de HA, tratamento anti-hipertensivo mais efetivo^{19, 27} e introdução da hemodiálise, que diminuiu a mortalidade por uremia. Porém, a HAM continua sendo problema médico relevante devido à elevada incidência de hipertensão e péssimo prognóstico de sobrevida de ambos, rim e paciente, se uma

vez diagnosticada não for vigorosamente tratada^{29, 30, 47}. A mortalidade em um ano, de 80-90%, no paciente não tratado passa para 60-90% em cinco anos nos pacientes tratados^{27, 28}. A introdução de novos grupos de drogas, com destaque para os bloqueadores de canais de cálcio e inibidores da enzima conversora, tem auxiliado sobremaneira o tratamento da hipertensão arterial maligna.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMSON, J.W. & ESCHBACH, J.W. - Management of the anaemia of chronic renal failure with recombinant erythropoietin. *Q. J. Med.*, **73**:1093-1101, 1989.
- AHMED, M.E.K.; WALKER, J.M.; BEEVERS, D.G. & BEEVERS, M. - Lack of difference between malignant and accelerated hypertension. *Br. Med. J.*, **292**:235-237, 1986.
- ALMEIDA, F.A.; STELLA, R.C.R.; VOOS, A.; AJZEN, H. & RIBEIRO, A.B. - Malignant hypertension: a syndrome associated with low plasma kininogen and kinin potentiating factor. *Hypertension*, **3**(6 pt. 2): 11-46-11-49, 1981.
- ANDERSON, R.J.; HART, G.R.; CRUMPLER, C.P.; REED, W.G. & MATTHEWS, C.A. - Oral clonidine loading in hypertensive urgencies. *JAMA*, **246**:848-850, 1981.
- BACON, B.R. & RICANATI, E.S. - Severe and prolonged renal insufficiency. Reversal in a patient with malignant hypertension. *JAMA*, **239**:1159-1160, 1978.
- BECHGAARD, P. - A 40 years follow-up study of 1000 untreated hypertensive patients. *Clin. Sci. Mol. Med.*, **51**:673s-675s, 1976.
- BENNET, N.M. & SHEA, S. - Hypertensive emergency: case criteria, sociodemographic profile, and previous care of 100 cases. *Am. J. Public. Health*, **78**:636-640, 1988.
- BERTOL, O.; CONEN, D.; RADII, E.W.; MÜLLER, J.; LANG, C. & DUBACH, U.C. - Nifedipine in hypertensive emergencies. *Br. Med. J.*, **286**:19-21, 1983.
- CONSTANTINIDES, P. & ROBINSON, M. - Ultrastructural injury of arterial endothelium II. Effects of vasoactive amines. *Arch. Pathol.*, **88**:106-112, 1969.
- CORDINGLEY, F.T.; JONES, N.F.; WING, A.J. & HILTON, P.J. - Reversible renal failure in malignant hypertension. *Clin. Nephrol.*, **14**:98-103, 1980.
- COTTRELL, J.E.; PATEL, K.; TURNDORF, H. & RANSOHOFF, J. - Intracranial pressure changes induced by sodium nitroprusside in patients with intracranial mass lesions. *J. Neurosurg.*, **48**:329-331, 1978.
- DAVIS, B.A.; CROOK, J.E.; VESTEL, R.E. & OATES, J.A. - Prevalence of renovascular hypertension in patients with grade III or IV hypertensive retinopathy. *N. Engl. J. Med.*, **301**:1273-1276, 1979.
- DICHOSO, C.C.; MINUTH, A.N.W. & EKNOYAN, G. - Malignant hypertension. Recovery of kidney function after renal allograft failure. *Arch. Intern. Med.*, **13**:300-303, 1975.
- DUSTAN, H.P.; CURTIS, J.J.; LUKE, R.G. & ROSTAND, S.G. - Systemic hypertension and the kidney in black patients. *Am. J. Cardiol.*, **60**:731-771, 1987.
- DUSTAN, H.P.; SCHNECKLOTH, R.E.; CORCORAN, A.C. & PAGE, I.H. - The effectiveness of long-term treatment of malignant hypertension. *Circulation*, **18**:644-651, 1958.
- FERNÁNDEZ, R.M.; RODRÍGUEZ, R.F.; HERNÁNDEZ, M.L.; TERENCE, M.P.; OSSA, J.M.A. & DÍAZ, J.L.R. - Captopril en la hipertensión arterial maligna esencial con insuficiencia renal. *Rev. Clin. Esp.*, **183**:184-189, 1988.
- GARRET, B.N. & KAPLAN, N.M. - Efficacy of slow infusion of diazoxide in the treatment of severe hypertension without organ hypoperfusion. *Am. Heart J.*, **103**:390-394, 1982.
- GAVRAS, H.; OLIVER, N.; AITCHISON, J.; BEGG, C.; BRIGGS, D.; BROWN, J.J.; HORTON, P.W.; LEVER, A.F.; PRITICE, C. & ROBERTSON, J.I.S. - Abnormalities of coagulation and the development of malignant phase hypertension. *Kidney Int.*, **8**(Suppl. 5):S252-S261, 1975.
- GUDBRANDSSON, T.; HANSSON, L.; HERLITZ, H. & ANDRÉN, L. - Malignant hypertension - improving prognosis in a rare disease. *Acta Med. Scand.*, **206**:495-499, 1979.
- GUDBRANDSSON, T.; HANSSON, L.; HERLITZ, H.; LINDHOLM, L. & NILSON, L.A. - Immunological changes in patients with previous malignant essential hypertension. *Lancet*, **1**:406-408, 1981.
- HARINGTON, M.; KINCAID-SMITH, P. & McMICHAEL, J. - Results of treatment in malignant hypertension. A seven-year experience in 94 cases. *Br. Med. J.*, **2**:969-980, 1959.
- HERLITZ, H.; GUNDBRANDSSON, T. & HANSSON, L. - Renal function as an indicator of prognosis in malignant essential hypertension. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, **16**:51-55, 1982.
- HOOD, B.; ORNDAHL, G. & BJORK, S. - Survival and mortality in malignant (grade IV) and grade III hypertension. *Acta Med. Scand.*, **187**:291-302, 1970.
- HOUSTON, M.C. - Pathophysiology, clinical aspects, and treatment of hypertensive crises. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, **32**:99-148, 1989.
- HUYSMANS, F.T.M.; THIEN, T.A. & KOENE, R.A.P. - Combined intravenous administration of diazoxide and beta-blocking agent in acute treatment of severe hypertension or hypertensive crisis. *Am. Heart J.*, **103**:395-400, 1982.
- ISLES, C.; BROWN, J.J.; CUMMING, A.M.M.; LEVER, A.F.; MCAREAVERY, D.; ROBERTSON, J.I.; HAWTHORNE, V.M.; STEWART, G.M.; ROBERTSON, J.W. & WAPSHAW, J. - Excess smoking in malignant-phase hypertension. *Br. Med. J.*, **1**:579-581, 1979.
- KAPLAN, N.M. - Hypertensive emergencies and urgencies. In: Fisher, M.G. (eds.). *Clinical Hypertension*. 5th ed., Baltimore, Williams & Wilkins, 1990, p. 268-282.
- KAWAZOE, N.; ETO, T.; ABE, I.; TAKISHITA, S.; UENO, M.; KOBAYASHI, K.; UEZONO, K.; MURATANI, H.; KIMURA, Y.; TOMITA, Y.; TSUCHIHASHI, T.; ONOYAMA, K.; KAWASAKI, T.; FUKIYAMA, K.; OMAE, T. & FUJISHIMA, M. - Long-term prognosis of malignant hypertension; difference between underlying diseases such as essential hypertension and chronic glomerulonephritis. *Clin. Nephrol.*, **29**:53-57, 1988.
- KEITH, N.; WAGENER, H. & BARKER, N. - Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am. J. Med. Sci.*, **197**:332-343, 1939.
- KINCAID-SMITH, P.; McMICHAEL, J. & MURPHY, E.A. - The clinical course and pathology of hypertension with papilledema (malignant hypertension). *Q. J. Med.*, **27**:117-152, 1958.
- KINCAID-SMITH, P.; OWEN, J.; WHITWORTH, J.A.; WALTER, M.A.; DOYLE, A. & WOODS, R.A. - Glomerular and vascular changes in malignant hypertension. *Clin. Exp. Hypertens.*, (A), **6**:471-491, 1984.
- LAWTON, W.J. - The short term course of renal function in malignant hypertensives with renal insufficiency. *Clin. Nephrol.*, **17**:277-283, 1982.
- LUKE, R.G. - Hypertension in renal transplant recipients. *Kidney Int.*, **31**:1024-37, 1987.
- MARÍN, I.R.; PÉREZ, L.F.; GARCÍA, O.J.R.; QUIÑONES, L.; ORTEGA, F. & ÁLVAREZ, G.J. - Clinical course in a group of 52 patients with malignant hypertension. *Kidney Int.*, **24**:268-276, 1983.
- McKINNEY, T.D. - Management of hypertensive crisis. *Hosp. Pract.*, **27**:133-151, 1992.
- MOOSA, M.R.; LAZAROU, T. & MZAMANE, D.V. - Reversible renal failure in malignant hypertension. *Nephron*, **44**:159-160, 1986.
- MROZCEK, W.J.; DAVIDOW, M.; GAVRILOVICH, L. & FINERTY Jr., F. - The value of aggressive therapy in the hypertensive patient with azotemia. *Circulation*, **40**:893-904, 1969.
- NICHOLSON, G.D. - Long-term survival after recovery from malignant nephrosclerosis. *Am. J. Hypertens.*, **1**:73-75, 1988.

39. NOLAN III, C.R. & LINAS, S.T. – Accelerated and malignant hypertension. In: Schrier, R.W. & Gottschalk, C.W. (eds.). *Diseases of the Kidney*. 4th ed., Boston, Little, Brown, 1988, vol. 2, p. 1703-1824.
40. PERERA, G.A. – Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J. Chron. Dis.*, 1:33-41, 1955.
41. POHL, J.E.F.; THURSTON, H. & SWALES, J.D. – Hypertension with renal impairment: influence of intensive therapy. *Q. J. Med.*, 43:569-575, 1974.
42. RAM, C.V.S. – Current concepts in the diagnosis and management of hypertensive urgencies and emergencies. *Keio J. Med.*, 39:225-236, 1990.
43. RAMOS, O.L.; SAAD, F.A.; LIMA, M.C.C.; SUSTOVICH, D.R. & AJZEN, H. – Hipertensão maligna: estudo anatomo clínico em 22 pacientes. *AMB Rev. Assoc. Med. Bras.*, 11:371-378, 1965.
44. RAMOS, O. – Malignant hypertension: the Brazilian experience (Nephrology Forum). *Kidney Int.*, 26:209-217, 1984.
45. RIBEIRO, A.; MULINARI, R.; GAVRAS, I.; KOHLMANN, O.; RAMOS, O. & GAVRAS, H. – Sequential elimination of pressor mechanisms in severe hypertension in humans. *Hypertension*, 8(Suppl. D):I-169-I-173, 1986.
46. RIVERA, F.; SAMPER, P.; DANIEL, A.; CONZÁLEZ, C.; GIMÉNEZ, E. & OLIVARES, J. – Hipertensión maligna. Estudio de 86 casos. *Nefrología*, 6:69-80, 1986.
47. SCHOTTSTAEDT, M.F. & SOKOLOW, M. – The natural history and course of hypertension with papilledema (malignant hypertension). *Am. Heart J.*, 45:331-362, 1953.
48. SEEDAT, Y.K. – Perspectives of hypertension in black patients: black vs. white differences. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 16(Suppl. 7):S67-S70, 1990.
49. SHEA, S.; MISRA, D.; EHRLICH, M.; FIELD, L. & FRANCIS, C. – Predisposing factors for severe, uncontrolled hypertension in an inner-city minority population. *N. Engl. J. Med.*, 327:776-781, 1992.
50. SIMON, G. – Different cation transport inhibitor in malignant renal hypertension and in uremia. *Clin. Sci.*, 76:329-333, 1989.
51. VELASCO-CORNEJO, I.; BALBI, A.; CUADRADO-MARTIN, L. & FRANCO, R. – Malignant hypertension (MH) prognosis comparing two periods: 1970-75 versus 1980-91. *Hypertension*, 21:576, 1993 (Abstract).
52. VIDT, D.G. – Urgent, emergent, and refractory hypertension. In: Punzi, H.A. & Flamenbaum, W. (eds.). *Clinical Cardiovascular Therapeutics*. Mount Kisco, Hypertension, Futura Publishing Company, 1989, vol. 1, p. 315-334.
53. VOLHARD, F. & FAHR, T. – Die Brightische Nierenkrankheit. In: *Klinik, Pathologie und Atlas*. Berlin, Julius Springer-Verlag, 1914, p.247-280.
54. WHELTON, P.K. & KLAG, M.J. – Hypertension as a risk factor for renal disease. Review of clinical and epidemiological evidence. *Hypertension*, 13(5 pt. 2):I19-I27, 1989.
55. WOODS, J.W.; BLYTHE, W.B. & HUFFINES, W.D. – Management of malignant hypertension complicated by renal insufficiency. A follow-up study. *N. Engl. J. Med.* 291:10-14, 1974.
56. WOODS, J.W. & BLYTHE, W.B. – Management of malignant hypertension complicated by renal insufficiency. *N. Engl. J. Med.*, 277:57-61, 1967.
57. World Health Organization – Report of a WHO expert committee. Arterial hypertension, *WHO Tech. Refs. Ser.*, 628:29-30, 1978.



